

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en  
la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m -  
OCTREOTIDA. Centro Avanzado de Medicina**

**Nuclear. Marzo 2015 – Mayo 2017**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología  
Médica en el área de Radiología

**AUTOR**

Nilser Jherald LAINES MEDINA

**ASESOR**

Luis Frank BERNAL QUISPE

Lima - Perú

2018

**Correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en la  
evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m -  
OCTREOTIDA. Centro Avanzado de Medicina Nuclear.  
Marzo 2015 – Mayo 2017.**

**AUTOR:**

Bach. LAINES MEDINA, NILSER JHERALD

**ASESOR:**

Lic. TM. Luis Frank Bernal Quispe

PROF. AUXILIAR TP – 20h

COD. OA2237

## **DEDICATORIA**

A La Gloria Del Gran Arquitecto del Universo.

A mis padres; Cayo y Saturnina por ser ejemplo  
de virtud, trabajo, sacrificio y entrega.

A mi abuelita Irene y mamacha Roberta por sus  
cuidados y educarme en nuestra cultura ancestral andina.

A mis hermanos, por su apoyo incondicional.

A mis amigos, por ayudarme a comprender las vicisitudes de la vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Lic. TM Luis Frank Bernal Quispe,  
por su asesoría y apoyo incondicional para la  
elaboración de la presente investigación.

Al Dr. Richard Ledesma Vásquez, por su  
colaboración en la ejecución de la presente  
investigación.

A los diferentes docentes que revisaron  
el presente trabajo, apoyándome a través  
de sus sugerencias y consejos.

Muchas gracias.

## ÍNDICE

<b><u>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</u></b> .....	10
1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES.....	11
1.1.1 ANTECEDENTES .....	11
1.1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN .....	16
1.3 OBJETIVOS .....	17
1.3.1 OBJETIVO GENERAL .....	17
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
1.4 BASES TEÓRICAS.....	18
1.4.1 BASE TEÓRICA.....	18
1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS .....	43
<b><u>CAPÍTULO II: MÉTODOS</u></b> .....	44
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO .....	45
2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	45
2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	45
2.1.3 POBLACIÓN .....	45
2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO.....	45
2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	45
2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	46
2.1.5 VARIABLES.....	46
2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS ...	46
2.1.7 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	47
2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	48
<b><u>CAPÍTULO III: RESULTADOS</u></b> .....	49
3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES .....	50
<b><u>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN</u></b> .....	58
<b><u>4.2 Limitaciones del estudio</u></b> .....	60
<b><u>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</u></b> .....	61
5.1 CONCLUSIONES .....	62
5.2 RECOMENDACIONES .....	63
<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	64
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	70

## LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Datos demográficos de los pacientes: Edad.....	50
Tabla N° 2: Datos demográficos de los pacientes: Sexo.....	50
Tabla N° 3: Conclusión de los informes del SPECT.....	51
Tabla N° 4: Conclusión de los informes del SPECT – CT.....	52
Tabla N° 5: Conclusiones de los informes del SPECT – CT y SPECT.....	52
Tabla N° 6: Diferencia en las conclusiones de los informes SPECT y SPECT-CT..	53
Tabla N° 7: Información adicional que muestra el SPECT – CT.....	54
Tabla N°8: Resultados de la Anatomía Patológica (AP).....	54
Tabla N° 9: Ubicación del tumor neuroendocrino según la AP.....	55
Tabla N° 10: Correlación entre los estudios SPECT y SPECT – CT.....	56

## LISTA DE CUADROS

Cuadro N° 01: Clasificación general en grados para tumores neuroendocrinos.....	25
Cuadro N° 02: Clasificación TNM general para los tumores neuroendocrinos.....	27
Cuadro N° 03: Clasificación en estadios para tumores neuroendocrinos.....	27
Cuadro N° 04: Tipos de Flushing.....	27
Cuadro N° 05: Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes.....	28
Cuadro N° 06: Afinidades (IC <sub>50</sub> ) de diferentes análogos de somatostatina para los receptores desstr1 asstr5 (8).....	31
Cuadro N° 07: Protocolo de adquisición de la gammagrafía con Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida.....	36
Cuadro N° 08: Interpretación de los valores de los coeficientes de Pearson.....	50

## LISTA DE IMÁGENES

Imagen N° 01: Algoritmo general de los tumores neuroendocrinos.....	25
Imagen N° 02: Estructura química de la somatostatina SS14 .....	29
Imagen N° 03: Unión de somatostatina y sus análogos a los receptores de SS. ....	30
Imagen N° 04: Estructura química del octreótido.....	32
Imagen N° 05: Estructura química del Tyr3-Octreótida.....	32
Imagen N° 06: Componentes de un Generador de Tc99m.....	33
Imagen N° 07: Imágenes cuerpo entero tomado a las 4 horas post inyección de la distribución normal del Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida.....	35
Imagen N° 08: SPECT/CT CON Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida.....	36

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Datos demográficos de los pacientes: Sexo .....	50
Gráfico N° 2: Conclusión de los informes del SPECT .....	51
Gráfico N° 3: Conclusión de los informes del SPECT – CT.....	52
Gráfico N° 4: Información adicional que muestra el SPECT – CT.....	54
Gráfico N° 5: Resultados de la Anatomía Patológica (AP).....	55
Gráfico N° 6: Ubicación del tumor neuroendocrino según AP.....	56

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Correlacionar los estudios SPECT y SPECT – CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** La investigación de tipo cuali-cuantitativo correlacional, observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se trabajó con 92 informes médicos de SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA realizados en un equipo híbrido SPECT – CT Symbia True Point E-Cam, Siemens Medical Systems. Se compararon los resultados de los informes médicos aplicando el coeficiente de correlación de Pearson.

**RESULTADOS:** El coeficiente de correlación de Pearson (r) de los informes médicos con conclusión “**positivo**” es de 0.43 y el (r) entre los informes médicos con conclusión “**negativo**” es de 0.30. Las conclusiones de los informes médicos del SPECT – CT difiere en 35.87% al SPECT.

**CONCLUSIÓN:** Los estudios SPECT y SPECT – CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – OCTREOTIDA tienen una correlación baja.

**PALABRAS CLAVE:** SPECT, SPECT – CT, tumor neuroendocrino, octreotida.



## **SUMMARY**

**OBJECTIVE:** To correlate SPECT and SPECT - CT studies in the evaluation of neuroendocrine tumors with Tc99m - OCTREOTIDA in the Advanced Center of Nuclear Medicine.

**MATERIAL AND METHODS:** Research of quali-quantitative type correlational, observational, descriptive, retrospective and cross-sectional. We worked with 92 medical reports of SPECT and SPECT - CT with Tc99m - OCTREOTIDA performed in hybrid machine SPECT - CT Symbia True Point E - Cam, Siemens Medical Systems. The results of the medical reports were compared applying the Pearson correlation coefficient.

**RESULTS:** The Pearson correlation coefficient (r) of the medical reports with "**positive**" conclusion is 0.43 and the (r) among the medical reports with "**negative**" conclusion is 0.30. The conclusions of the medical reports of the SPECT - CT differs in 35.87% to the SPECT.

**CONCLUSION:** SPECT and SPECT - CT studies in the evaluation of neuroendocrine tumors with Tc99m - OCTREOTIDE have a low correlation.

**KEY WORDS:** SPECT, SPECT - CT, neuroendocrine tumor, Octreotida.

# **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

## 1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

### 1.1.1 ANTECEDENTES

1. Krausz Y. y col. (2003), en Tel Aviv, Israel, realizaron una investigación titulada “*SPECT / CT imágenes híbridas con <sup>111</sup>In-pentetreótido en la evaluación de los tumores neuroendocrinos*”.

**OBETIVO:** Evaluar el impacto del SPECT / CT en la interpretación de tumores neuroendocrinos. Estudiaron un grupo de 72 pacientes con tumores neuroendocrinos conocidos o sospechosos a los que realizaron una gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida que se completó con un SPECT/CT.

**RESULTADOS:** El estudio de SPECT / CT proporcionó información adicional en 24 pacientes (33.33%), mejoró la localización de las lesiones detectadas por SPECT en 23 de los 44 estudios positivos (31.94%). Definió la extensión de la enfermedad en 17 estudios (23.61%), mostró compromiso óseo insospechado en 3 estudios (4.16%) y diferenciación fisiológica de la captación tumoral en 3 estudios (4.16%). El SPECT / CT afectó el manejo clínico en 10 pacientes (13.88%), alteró el abordaje quirúrgico en 6 pacientes (8.33%), evitó la cirugía innecesaria en 2 pacientes (2.77%) y modificó la modalidad terapéutica en 2 pacientes (2.77%).

**CONCLUSIÓN:** El estudio de SPECT / CT afectó la interpretación diagnóstica en el 32% de los pacientes e indujo cambios en el tratamiento en el 14% de los pacientes.<sup>1</sup>

Este antecedente es útil a la investigación porque valora las variables con las cuales se trabajó, además de analizar cómo se “altera el manejo clínico”.

2. Sainz-Esteban A y col (2015) en Valladolid, España, realizaron una investigación titulada “*Contribución de la imagen de SPECT / CT de <sup>111</sup>In-pentetreótida a la gammagrafía de receptores de somatostatina convencional en la detección de tumores neuroendocrinos*”.

**OBJETIVO:** Evaluar la contribución del SPECT – CT con <sup>111</sup>In-pentetreótide a la gammagrafía convencional de receptores de somatostatina (SRS) en la detección de tumores neuroendocrinos (NET).

**RESULTADOS:** Se logró un diagnóstico final de NET en 49/107 pacientes (45,8%). No se encontraron pruebas de NET en el resto. SPECT / CT dio como resultado una reducción significativa de casos indeterminados [14/107 (13.1%) vs. 1/107 (0.9%);  $P < 0.001$ ] y correctamente reclasificó a un paciente como negativo para NET y otro como positivo para NET. La SPECT / TC tuvo una sensibilidad del 87.8% y una especificidad del 96.6% en un análisis basado en el paciente, estadísticamente más alto que el SRS ( $P < 0.001$ ). Se detectaron 160 focos (108 NET y 52 tumores fisiológicos / benignos). SRS clasificó correctamente 105/160 focos (65.6%) y permaneció inexacto para 55 lesiones. Estos 55 incluyeron 31 lesiones indeterminadas, 12 lesiones detectadas solo por SPECT / CT y 12 lesiones falsas positivas. El número de focos correctamente clasificados en las imágenes SPECT / CT fue 151/160 (94.4%).

**CONCLUSIÓN:** el SPECT / CT proporciona un valor de diagnóstico incremental sobre SRS, principalmente debido a una localización anatómica precisa que ayuda a discriminar entre las lesiones tumorales y la absorción fisiológica. SPECT / CT puede detectar lesiones insospechadas en una pequeña proporción de pacientes.<sup>2</sup>

Este antecedente es útil a la investigación, porque analiza la modificación de los informes por el SPECT-CT y la resolución de los casos indeterminados ante una gammagrafía con receptores de somatostatina (SRS). Y la modificación de los informes es una de nuestras principales conclusiones.

3. Perri M. y col. (2008) en Roma, Italia, realizaron una investigación titulada *“Imágenes de Octreo-SPECT / CT para la detección y localización precisa de los tumores neuroendocrinos sospechosos”*.

**OBJETIVO:** Evaluar prospectivamente el valor añadido proporcionado por el SPECT – CT con [(111) In] DTPA-octreotide con respecto al SPECT con [(111) In ] DTPA-octreotide en términos de precisión diagnóstica y localización de tumores neuroendocrinos (NET).

**RESULTADOS:** Se logró un diagnóstico final de NET en 43 de 81 pacientes y un total de 169 áreas (138 NET y 31 benignas / fisiológicas) con captación

focal del marcador se incluyeron en el análisis final de lesión por lesión. Las imágenes SPECT / CT dieron lugar a una proporción significativamente mayor de pacientes ( $75/81 = 92.6\%$  frente a  $64/81 = 79\%$ ) y lesiones ( $163/169 = 96.4\%$  frente a  $138/169 = 81.1\%$ ) clasificadas correctamente frente a SPECT sola. El análisis ROC confirmó que el Octreo-SPECT / CT tuvo un rendimiento significativamente mejor que el Octreo-SPECT para la detección de NET en el análisis tanto de pacientes como de lesiones, mejorando especialmente la evaluación de la captación anormal del marcador en el abdomen. Además, Octreo-SPECT / CT localizó con precisión 160/169 (94,7%) de las lesiones, significativamente más altas que SPECT sola ( $77/169 = 45,6\%$ ).

**CONCLUSIÓN:** El Octreo-SPECT / CT permite una detección y localización más precisa de los NET que la simple Octreo-SPECT, con beneficios importantes para las lesiones ubicadas en el abdomen.<sup>3</sup>

Este antecedente es útil a la investigación, ya que hace énfasis en las lesiones ubicadas en el abdomen, y es ahí donde se ubican la mayoría de tumores neuroendocrinos. Los mismos que son valorados en la presente investigación.

4. Tranfaglia C. y col. (2011) en Perugia, Italia, desarrollo un trabajo de investigación titulada *“In-111-pentetreótido SPECT / CT en tumores carcinoides: ¿es ventajoso el papel de los sistemas híbridos en lesiones abdominales o torácicas?”*.

**OBJETIVO:** Evaluar el diferente valor clínico de (111) In-pentetreotide hybrid SPECT / CT versus SPET solo en la detección de tumores carcinoides ubicados en la región torácica y abdominal.

**RESULTADOS:** Observaron en 24 pacientes con tumores carcinoides y los resultados fueron los siguientes Nueve de los 13 pacientes con tumores de origen abdominal mostraron imágenes SPECT patológicas mientras que 4/13 fueron negativos. Siete de los 11 pacientes con tumor de origen torácico tenían hallazgos patológicos de SPECT, mientras que 4/11 fueron negativos. En total, 11/24 sujetos revelaron captación abdominal patológica y 10/24 torácica. En 6/11 casos abdominales SPECT / CT permitió la

localización anatómica de las lesiones, mientras que en 2/10 en casos torácicos. SPECT / CT proporcionó datos adicionales en 8/24 casos (6 abdominales, 2 torácicos), mediante imágenes de transmisión caracterizadas como lesiones que no expresan receptores de somatostatina. La sensibilidad de SPECT solo en todos los carcinoides fue del 72%, el valor predictivo negativo (VPN) fue del 50% y la precisión fue del 78%. Considerando las lesiones abdominales (independientemente del origen), la sensibilidad del SPECT solo fue del 64.7%, el VPN fue del 40%, la precisión fue del 71.4%. Para las lesiones torácicas, la sensibilidad del SPECT solo fue del 83,3%, el VPN fue del 66,7% y la precisión del 87,5%. Para SPECT / CT considerando conjuntamente todos los carcinoides y también las lesiones por separado de origen abdominal y torácico, la sensibilidad, el VPN y la precisión fueron siempre del 100%.

**CONCLUSIÓN:** Las imágenes SPECT / CT fueron más útiles para detectar carcinoides anatómicamente en el abdomen o en el tórax y específicamente lesiones que no expresan receptores de somatostatina, en comparación con SPECT solo.<sup>4</sup>

Este antecedente es útil a la investigación, porque hace análisis la localización anatómica, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN del SPECT y en el SPECT-CT en la valoración de tumores neuroendocrinos.

### **1.1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores neuroendocrinos representan el 2% de los tumores gastrointestinales y constituyen un conjunto de enfermedades neoplásicas de una gran heterogeneidad clínica, bioquímica y biológica. Comparten una serie de características histopatológicas comunes, estas se originan en las células neuroendocrinas de amplia distribución anatómica incluyendo las células de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), las glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), los islotes endocrinos pancreáticos, tiroideos o cutáneos, y las células del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital).<sup>6</sup>

Los estudios de imagen más convencionales de los tumores neuroendocrinos incluyen la ecografía por diferentes vías, la Tomografía Computarizada o la Resonancia Nuclear Magnética. La posibilidad de utilizar los ligandos marcados radiactivamente ha supuesto un gran avance en el diagnóstico, la localización y el seguimiento de estos tumores, aunque también se utilizan cada vez más en el tratamiento de las recidivas tras una cirugía o metástasis.<sup>7</sup>

El desarrollo de estudios de SPECT con Tc-99m – Octreotida ha significado un gran avance en el diagnóstico no invasivo de los tumores neuroendocrinos, obteniendo imágenes tomográficas y multiplanares de la región en estudio a partir de los rayos gamma que emite el paciente luego de la administración del Tc99m-Octreotida; sin embargo, e las imágenes obtenidas por este estudio son de naturaleza metabólica/funcional, mas no morfológica, entonces se podían observar “puntos calientes” en determinadas regiones, pero no detallan con precisión si correspondían al órgano, segmento o lugar anatómico específico donde había sobre expresión del radiofármaco. Ante este dilema, la tecnología desarrolló los equipos híbridos donde una gammacámara es fusionada con un Tomógrafo Computarizado dando lugar a los equipos son llamados SPECT – CT que elevan contundentemente el valor diagnóstico de la prueba.

Finalmente, de acuerdo a lo planteado ¿Cuál es la correlación entre los estudios SPECT y SPECT – CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – OCTREOTIDA?

## **1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación tiene importancia social en vista de que en el Perú contamos con aproximadamente 20 gammacámaras que realizan SPECT y 3 gammacameras híbridas SPECT – CT (2 en Lima Metropolitana y 1 en Arequipa), ambas tecnologías realizan el estudio de los tumores neuroendocrinos administrando el radiofármaco Tc99m – Octreotida. Los estudios SPECT y SPECT – CT tienen un costo elevado, siendo el SPECT – CT el estudio de mayor costo. Esto debido al elevado costo del radiofármaco Tc99m – Octreotida. Por lo tanto el estudio de los tumores neuroendocrinos termina siendo sectorizado para un determinado grupo social, sin embargo, la incidencia de los tumores neuroendocrinos según señalan García Carbonero R. y col. en los últimos años no ha parado de crecer, parcialmente, debido a la mejoría de las técnicas diagnósticas y también al aumento en el conocimiento de esta enfermedad.<sup>13</sup> Motivo por el cual al momento de estudiar los tumores neuroendocrinos nos encontramos en una disyuntiva; ya que tenemos la posibilidad de estudiarlos por SPECT en diferentes servicios en el país a un precio no tan elevado como el SPECT – CT, que además solo existen 3 equipos en todo el territorio nacional.

La investigación tiene importancia científica, pues contribuye en el conocimiento y la difusión de los estudios SPECT, SPECT-CT, tumores neuroendocrinos y estudios de correlación y que será de relevancia para que futuras investigaciones lo consideren como una fuente científica.

La investigación tiene como objetivo correlacionar los estudios SPECT y SPECT – CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – Octreotida. Así mismo, servirá para determinar la prevalencia y de los tumores neuroendocrinos estudiados con Tc99m – OCTREOTIDA,



## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar los estudios SPECT y SPECT – CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT con Tc99m – OCTREOTIDA.
- Determinar la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA.
- Correlacionar las prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluadas por los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA
- Determinar la ubicación de los tumores neuroendocrinos según órgano de afección.

## **1.4 BASES TEÓRICAS**

### **1.4.1 BASE TEÓRICA**

#### **1.4.1.1 Los tumores neuroendocrinos (TNE)**

Son neoplasias que 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 dichas células, estas dan lugar a un grupo muy heterogéneo de neoplasias. Se consideran tumores neuroendocrinos los que derivan de las células neuroendocrinas del sistema broncopulmonar y gastroenteropancreático, 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 diferente. En las últimas dos décadas, se han hecho grandes esfuerzos para establecer una clasificación de los tumores neuroendocrinos 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 tumores neuroendocrinos 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, a un alto grado de malignidad (G3). Los tumores neuroendocrinos 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.<sup>8</sup>

Según el registro de tumores del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, los tumores neuroendocrinos 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. Excluyendo los carcinomas pulmonares de células pequeñas, el tumor neuroendocrino más frecuente es el del tracto gastrointestinal (66%), seguido de los tumores de sistema respiratorio (31%). Tanto la incidencia como la prevalencia de los tumores neuroendocrinos parecen haber aumentado en los países desarrollados en las últimas tres décadas.

Es posible que este aumento se deba tanto a una mejoría en las técnicas diagnósticas como a un mayor conocimiento de esta patología y, por lo tanto, un mayor uso de los marcadores histológicos específicos de los tumores neuroendocrinos 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 a 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 tumores neuroendocrinos.<sup>9</sup>

#### **1.4.1.2 Etiología de los tumores neuroendocrinos**

Los datos disponibles sobre la etiología, epidemiología, genética y las características clínicas de los tumores neuroendocrinos indican que no se comprende bien su fisiopatología y, por tanto, las causas no se han determinado con precisión. Se estima que la mayoría de los casos son esporádicos, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endocrinos familiares, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau y el llamado complejo de Carney.

La tasa de incidencia de MEN1 en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos va de 0% en carcinomas intestinales, a 5% en insulinomas y hasta 30% en gastrinomas. Por ello, es importante buscar cuidadosamente la concomitancia de MEN1, MEN2 y NF1 y estudiar los antecedentes familiares. Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten ciertas características biológicas, por lo que conforman un padecimiento común. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se originan en las células neuroendocrinas, poseen capacidad secretora y pueden formar parte de síndromes de hipersecreción. Igualmente, pueden originarse en los islotes pancreáticos o en el tejido gastroentérico (células neuroendocrinas distribuidas en el intestino), así como en las células neuroendocrinas en el epitelio pulmonar y en las células parafoliculares en el interior de la tiroides (en los tumores referidos como carcinomas medulares de la tiroides). Las neoplasias pituitarias, paratiroides y adrenomedulares comparten ciertas características con los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, pero se les trata de forma independiente.<sup>11</sup>

La gran mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos (>95%), aunque también están presentes en el contexto de síndromes hereditarios familiares como los síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple MEN 1 ó MEN 2, el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), la Esclerosis Tuberosa (TSC) o la Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). La identificación de algunos genes implicados en estos síndromes familiares ha contribuido a esclarecer parcialmente algunos de los mecanismos involucrados en la patogénesis de estos tumores. MEN1 es un síndrome autosómico dominante caracterizado fundamentalmente por el desarrollo de adenomas paratiroides, adenomas pituitarios y tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, que resulta de mutaciones inactivantes en línea germinal del gen MEN1, localizado en el cromosoma 11q13. El proto-oncogen RET es el responsable del síndrome MEN2, caracterizado por la asociación de carcinomas medulares de tiroides, feocromocitomas e hiperplasia paratiroidea. Finalmente, la enfermedad de von-Hippel Lindau es otro síndrome autosómico dominante en el que, además de existir un aumento de incidencia de carcinomas renales y hemangioblastomas, se asocia a un mayor riesgo de feocromocitomas y TNEs pancreáticos. El gen VHL

responsable, localizado en el cromosoma 3p25, es un gen supresor de tumores que regula la proliferación celular inducida por la hipoxia y la angiogénesis.<sup>12</sup>

### **1.4.1.3 Epidemiología de los tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias poco frecuentes (2.5-5 nuevos casos/100.000/año), aunque su incidencia no ha dejado de crecer en los últimos años. Esto se cree que es parcialmente debido a la mejoría de las técnicas diagnósticas y posiblemente también al aumento en el conocimiento de esta enfermedad por parte de los clínicos involucrados en su diagnóstico y tratamiento. Además, la prevalencia de estos tumores es relativamente alta debido a su larga supervivencia en comparación con otros tumores de comportamiento biológico más agresivo (carcinomas). De hecho, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) son los segundos tumores de mayor prevalencia derivados del tracto digestivo tras el carcinoma colorrectal.

Aunque los tumores neuroendocrinos pueden originarse en cualquier órgano de la anatomía, la mayoría son de origen gastrointestinal o pancreático (~65%) seguidos en frecuencia por los del árbol bronquiopulmonar (~25%). Dentro de los tumores de origen digestivo, las localizaciones más comunes son el páncreas (30-40%), el intestino delgado (15-20%) y el recto (5-15%). Otras localizaciones mucho menos frecuentes incluyen el timo, el tracto genitourinario o el área orolaríngea, entre otras. No obstante, esta distribución es muy variable en función de la raza y del área geográfica. Aproximadamente un 25% de estos tumores son funcionantes, es decir, producen distintas hormonas que dan lugar a síndromes clínicos muy característicos (p.ej. síndrome carcinoide causado por serotonina, síndrome de Zollinger-Ellison causado por gastrina, etc.).

En general, los tumores neuroendocrinos son diagnosticados en gente más joven que los carcinomas, con una edad mediana al diagnóstico en torno a los 60 años. La distribución por sexos es similar, con discretas variaciones según el área geográfica (52% de mujeres en el registro SEER americano, 54% de varones en el registro RGETNE español).<sup>13</sup>

La evolución de los tumores neuroendocrinos es muy variable, dependiendo

principalmente del grado de extensión de la enfermedad (estadío) y de algunas características patológicas del tumor como es el grado de diferenciación o el índice proliferativo (ki-67). Globalmente el pronóstico varía también de manera notable según el origen del tumor primario, si bien es sustancialmente mejor que para otras neoplasias de similar origen anatómico. Así, los datos publicados más recientemente del registro americano (SEER 17, 1973-2007), con más de 50.000 casos registrados, indican tasas de supervivencia a los 5 años para tumores originados en recto, apéndice, intestino delgado, estómago o colon del 89%, 81%, 68%, 64% y 55%, respectivamente. Las peores tasas de supervivencia fueron observadas en tumores de origen pancreático, con una supervivencia a 5 años del 38%. Estas cifras apenas han mejorado a lo largo de la última década a pesar de los incuestionables avances diagnósticos y terapéuticos experimentados, lo cual podría ser atribuido, al menos parcialmente, el hecho de que estos avances probablemente no estén llegando a la gran mayoría de pacientes, que continúan con frecuencia no siendo derivados a centros de referencia con experiencia en el manejo de esta compleja enfermedad.<sup>14</sup>

#### **1.4.1.4 Historia natural de los tumores neuroendocrinos**

Se puede resumir en tres pasos que se desarrollan sucesivamente:

(A) LA FASE DE INICIACIÓN.- Durante la cual emerge un clon neoplásico,

(B) LA FASE DE INVASIÓN LOCAL.- Cuando el clon se desarrolla dentro del cuerpo donde se inició el NET.

(C) LA FASE DE LA METÁSTASIS.- En donde se da la dispersión del clon neoplásico a los órganos regionales o de forma remota.

Los primeros mecanismos que gobiernan la fase de iniciación y el surgimiento de un clon neoplásico son prácticamente desconocidos a excepción de los tumores endocrinos gástricos de células ECL (enterocromafines similares) que se producen en un contexto de hipergastrinemia crónica. De hecho, los pasos que resumen el desarrollo del tumor a partir de una hiperplasia endocrina están morfológicamente bien descritas.<sup>15</sup>

La fase de crecimiento local es realmente deficiente porque es en las últimas etapas de esta fase que se diagnostica la gran mayoría de TNEs. El tumor crece localmente en el tejido huésped mediante el desarrollo de un estroma particular que se caracteriza por una rica vascularización. Este estroma altamente vascularizado es también un signo diagnóstico importante para los patólogos y radiólogos, y esto se debe probablemente a la retención por células endocrinas del tumor de propiedades pro-angiogénicas de células endocrinas normales de las que derivan. Estas propiedades se expresan, entre otros, por la expresión constitutiva de factores angiogénicos tales como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (Gótico *et al.*, 2003). Durante esta fase de crecimiento, las TNE-GEPs se desarrollan primero expandiéndose, luego empujando los tejidos adyacentes sin invadir, y posteriormente son bien definidos o encapsulados con frecuencia; y es sólo en una fase avanzada que se convierten en invasoras. Es importante tener en cuenta que un tumor neuroendocrino es clasificado como invasivo poco tiempo después durante su evolución local. Se consideran diferentes umbrales para calificar a un TNE-GEP como invasivo: (a) para los tumores endocrinos pancreáticos que dejan los límites del órgano y la invasión de tejidos adyacentes, y (b) para los tumores endocrinos del tracto digestivo y la invasión de la muscular propia. Los mecanismos celulares y moleculares implicados en la progresión del tumor de TNE-GEPs son todavía muy poco conocidos en la actualidad, aunque el trabajo ha puesto de manifiesto la implicación de ciertos factores de crecimiento tales como IGF, VEGF, EGF, TGF o PDGF. Dada la naturaleza hipervascularizada del TNE-BPA, parece relevante, en un primer momento, interesarse por el VEGF. La expresión de este factor de crecimiento parece depender del tipo de lesión hallada, ya que en los tumores de páncreas es más alta en formas diferenciadas que en las formas pobremente diferenciadas.<sup>16</sup>

#### **1.4.1.5 Clasificación histológica de los tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos constituyen un grupo heterogéneo de tumores derivados del sistema neuroendocrino gastrointestinal. Son múltiples los sistemas de clasificación y nomenclatura, aunque actualmente se considera que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que

está basada en la funcionalidad, localización, tamaño y profundidad de invasión es la más adecuada para que el patólogo pueda establecer el diagnóstico. (Ver Cuadro N° 01). 17 Con estas premisas se distinguen:

**1. Tumor neuroendocrino bien diferenciado:**

- Comportamiento benigno: Tumores no funcionantes, menores de 1 cm, limitados a mucosa/submucosa sin angioinvasión y citológicamente con escasa atipia. Tienen un índice mitótico inferior a 2 mitosis/10 campos de gran aumento (CGA) y un índice proliferativo, valorado con ki67 inferior o igual al 2%.

- Comportamiento maligno incierto: Tumores no funcionantes, entre 1 y 2 cm, limitados a mucosa/submucosa. Puede haber angioinvasión en los tumores que no están localizados en el intestino delgado, ya que las lesiones del intestino delgado con angioinvasión hay que considerarlas como carcinomas (siguiente grupo). Hay escasa atipia citológica. Tienen un índice mitótico inferior a 2 mitosis/10 CGA y un índice proliferativo, valorado con ki67 inferior o igual al 2%.

**2. Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado:** Tumores no funcionantes con atipia no muy marcada, mayores de 2 cm, con o sin invasión y con extensión más allá de la submucosa. Todos los tumores bien diferenciados funcionantes se deben incluir en ésta categoría. Tienen un índice mitótico entre 2 y 20 mitosis/10 CGA y un índice proliferativo, valorado con ki67 entre 3 y 20%.

**3. Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado:** Tumores que mitológicamente son agresivos, poco diferenciados y funcionantes o no. Generalmente son de células pequeñas o intermedias. Suelen tener angioinvasión. Tienen un índice mitótico superior a 20 mitosis/10 CGA y un índice proliferativo, valorado con ki67 mayor del 20%.

\* “10 CGA” es igual a 2 mm<sup>2</sup>. Se deben contar al menos 40 campos a un aumento de 40x en las zonas con mayor densidad mitótica.



Para estimar el índice proliferativo, se debe valorar el porcentaje de núcleos teñidos con anticuerpo frente a ki67 en 2000 células tumorales en las áreas de máxima expresión (Ver Cuadro N° 01).<sup>18</sup>

#### **1.4.1.6 Clasificación TNM de los tumores neuroendocrinos**

Es una clasificación que define el tumor primario (T), la extensión de nódulos (N) y la ausencia o presencia de metástasis (M), sirviendo como factor pronóstico importante de supervivencia. Hasta hace poco, la Internacional Union Against Cancer ha publicado la 7° Edición de la TNM Classification of Malignant Tumours, la cual incluye una clasificación específica para tumores neuroendocrinos. Así mismo, la ENET Society propone una clasificación TNM (y por estadios), así como también, una clasificación en grados (G1 a G3) basada en el Ki67 en índice mitótico (Ver Cuadro N° 02 y 03).<sup>19</sup>

#### **1.4.1.7 Manifestaciones clínicas de los tumores neuroendocrinos**

Desde el punto de vista clínico, los TNE pueden ser no funcionantes y funcionantes. Estos últimos pueden presentar manifestaciones debido a la secreción de productos hormonales o dar lugar a un síndrome carcinoide (Ver Imagen 01).<sup>20</sup>

El síndrome carcinoide es la situación clínica resultante de la acción de diversas sustancias elaboradas en exceso por el tumor neuroendocrino. Se presenta aproximadamente en un 3 % de los pacientes, y cuando aparece este síndrome frecuentemente existen metástasis hepáticas. Se caracteriza por la presencia de fenómenos vasomotores, dado por enrojecimiento cutáneo o Flushing (Ver Cuadro N° 04). En general, Flushing puede ser espontáneo o precipitado por diferentes factores, como el *stress* físico y mental, las infecciones, el alcohol, ciertos medicamentos, la palpación del tumor, la defecación o ciertas comidas. Las manifestaciones digestivas están dadas por dolor abdominal, borborismos y diarreas.

21

Dentro de las respiratorias se encuentra el broncoespasmo con disnea asmoide y polipnea. Pueden presentarse también lesiones cardíacas, que afectan, sobre todo, el

lado derecho del corazón, causando estenosis y/o insuficiencia tricuspídea o pulmonar. Se ha descrito un caso excepcional de asistolia con gasto cardíaco, y se piensa que la sustancia P tenga un papel fundamental en este hecho. Pueden presentarse manifestaciones clínicas similares a la pelagra, debidas a un déficit de ácido nicotínico por alteraciones en el metabolismo del triptófano. El Cuadro N° 2 presenta las características más importantes de los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes bien establecidos (Ver Cuadro N° 05).<sup>22</sup>

Los TNE pueden ser esporádicos, o estar asociados a trastornos familiares, entre los que se encuentran: la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (con más frecuencia los TNE no funcionantes). En el caso de los pacientes afectados por la enfermedad de Von Hippel Lindau, de un 12-17 % del total de casos padecen TNE, casi siempre no funcionantes.<sup>15</sup>

En la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen, se presentan TNE no funcionantes, y rara vez los somatostatonomas duodenales. En la esclerosis tuberosa rara vez se presentan estas neoplasias.<sup>22</sup>

#### **1.4.1.8 Estudios por imágenes en tumores neuroendocrinos**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan a partir de las células endocrinas, las cuales pueden conformar un sistema neuroendocrino localizado o difuso. En cualquier caso estas células se caracterizan por tener gránulos de secreción y capacidad de secretar péptidos hormonales o de recaptar neuroaminas con capacidad biológica; además, en su superficie celular presentan receptores que reconocen moléculas específicas y todo ello contribuye al diagnóstico y localización de estos tumores. Clínicamente los TNE pueden ser funcionantes o no funcionantes. Los primeros darán manifestaciones clínicas relacionadas con las sustancias secretadas, los segundos se manifestarán a través de la compresión que puedan ejercer sobre estructuras anatómicas vecinas o serán detectados como “incidentalomas” en el transcurso de exploraciones por otras patologías. En cualquiera de los dos tipos la malignidad se sustentará en el grado de diferenciación y en la extensión del tumor. A mayor diferenciación y menor extensión menor malignidad.

Los estudios de imagen más convencionales de los TNE incluyen la ecografía por diferentes vías, la TC o la RNM. La posibilidad de utilizar ligandos marcados radiactivamente ha supuesto un gran avance en el diagnóstico, localización y seguimiento de estos tumores, pero también, cada vez más, en el tratamiento de las recidivas tras cirugía o metástasis. La metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con  $^{131}\text{I}$  fue el primer marcador de diagnóstico y localización de TNE, especialmente para feocromocitoma-paraganglioma, neuroblastoma, cáncer medular de tiroides (CMT) y carcinoides. En la actualidad se conocen varios de estos ligandos isotópicos.<sup>18</sup>

La capacidad de visualizar la actividad metabólica a través del análogo de glucosa [18F] fluorodeoxiglucosa (FDG) con tecnología de emisión de positrones (PET) ha revolucionado en los últimos años los estudios de imagen en cáncer. Además, la combinación del PET con la tomografía computada (TC) magnifica la utilidad de esta exploración al unir función y localización. Diferentes estudios que comparan la utilidad de PET sola o unida a TC, dan para esta última modalidad una exactitud diagnóstica de hasta un 98% y una disminución en errores del 50%. El uso de FDG para el diagnóstico y localización de TNE se basa en que los tumores malignos tienen aumentado el metabolismo de la glucosa en comparación con tejidos normales. Diversos factores intervienen en esta alteración metabólica, entre los que destacan dos: a) Un aumento de la expresión de transportadores de glucosa 1, 3 y 5, así como de su actividad, lo que conduce a una mayor captación de glucosa por la célula tumoral. b) Un aumento de la expresión de la hexokinasa (especialmente la de tipo 2) que conduce a un aumento del metabolismo de la glucosa (74). Su uso en NET presenta alguna controversia pero los datos avalan su utilidad incluso en la predicción de la gravedad del tumor. Diferentes autores han realizado estudio con FDG PET concluyendo que los pacientes con FDG PET (+) presentan un progresión precoz de la enfermedad respecto a los que tienen FDG PET (-) (14/15 con exploración (+) respecto a 2/23 con exploración (-)). Además, en pacientes con tumores de bajo grado de malignidad, la supervivencia libre de progresión también es claramente favorable a aquellos en los que FDG PET fue (-).

Un marcador diferente es la F18 dihidroxifenilalanina PET/TC (F18-DOPA), cuyo uso se basa en la capacidad que tienen las células neuroendocrinas de decarboxilar diferentes precursores de aminas. En el organismo DOPA es decarboxilada a dopamina y si bien tiene el inconveniente de una captación fisiológica en abdomen, existen trabajos que avalan su utilidad en feocromocitomas, cáncer medular de tiroides, tumores glómicos y tumores gastroenteropancreáticos, aunque en general parece que es menos útil que gammagrafía SRS-PET, especialmente si ésta es 68-Ga-DOTA-TATE PET que ha demostrado una mayor sensibilidad del 96% respecto a 55% de 18F-DOPA para la detección y estadificación tumoral. 18F-DOPA presenta una mayor captación en pacientes con niveles altos de serotonina, por lo que podríamos decir que la indicación de 18F-DOPA es cuando un paciente con TNE presenta negatividad para la exploración con Ga68-DOTA-TATE PET y tiene niveles elevados de serotonina (76). Además, la presencia de lesiones positivas para Ga-68-DOTA-TATE- PET tiene gran importancia a la hora de elegir tratamiento ya que estos pacientes son susceptible de tratamiento con análogos de SS o con radionúclidos como el  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0$ , Tyr<sup>3</sup> octrotate o  $^{90}\text{Y-DOTA}^0$ , Tyr<sup>3</sup> octrotate.<sup>33</sup>

#### **1.4.1.9 Gammagrafía con análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos**

##### **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.<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup>

La presencia de RS en los TNE es la base de todas las aplicaciones clínicas de los análogos de la somatostatina (Ver Imagen 02).<sup>25</sup>

El conocimiento de la somatostatina (SS), sus 5 subtipos de receptor (sstr) y la aparición de análogos de SS supuso un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de los NET. La SS nativa une a los 5 subtipos de receptores mientras que los análogos sólo lo hacen a algunos de ellos de forma eficaz (Ver Imagen 03). Una gran variedad de TNE expresan de forma generosa receptores de SS en su superficie, especialmente sstr2, pero también en los vasos peritumorales y en las células inflamatorias e inmunes asociadas al tumor, lo que podemos utilizar tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.<sup>25</sup>

### **Radiotrazadores análogos de la somatostatina**

El primer radiotrazador usado en la gammagrafía con análogos de la somatostatina fue el 123I-Tyr3-octreótida. Este radiotrazador presenta varios inconvenientes. En primer lugar, el marcaje del Tyr3-octreótida con I123 es complejo y solo es posible realizarlo en las radiofarmacias de algunos servicios de medicina nuclear. En segundo lugar, el 123I 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 123I por 111In. El 111In-pentetreótida, comercialmente conocido como Octreoscan, es el radiotrazador más frecuentemente utilizado en la realización de gammagrafías con análogos de la somatostatina. Al tener una vida media más larga que el 123I, el 111In permite realizar imágenes secuenciales en varios días y su eliminación, mayoritariamente renal, favorece la interpretación de las imágenes.<sup>26</sup>

Se han desarrollado otros radiotrazadores basados en el mismo análogo de la somatostatina que el  $^{111}\text{In}$ -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- $\alpha$ -(6-hidrazinonicotinoyl)-octreótida ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNICTyr3- octreótido).<sup>27</sup>

La introducción del quelante DOTA favoreció el desarrollo de otros compuestos como el  $^{111}\text{In}$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreótida, que presenta una biodistribución similar a la del  $^{111}\text{In}$ -Pentetreótida, así como otros radiotrazadores, no comercializados, conocidos como  $^{111}\text{In}$ -DOTANOC (1-NaI3-octreotido),  $^{111}\text{In}$ -DOTANOC-ATE (1-NaI3-Thr8-octreotido) e  $^{111}\text{In}$ -DOTABOC-ATE (Bz-Thi3-Thr8-octreótido).<sup>28</sup>

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  $^{111}\text{In}$ -DOTA-lanreotido (conocido como MAURITIUS) en comparación con el  $^{111}\text{In}$ -Pentetreótida presenta una menor afinidad por los TNE pero una elevada afinidad por los adenocarcinomas intestinales y el carcinoma diferenciado de tiroides. 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. El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vapreótido 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.<sup>29</sup>

En el Cuadro N° 06 (Ver Anexos) se aprecian las distintas afinidades de los principales análogos de somatostatina. Octreoscan precisa para obtener buenas imágenes, tanto planares como SPECT, de dosis mínimas de 10 mcg del péptido, lo que supone alrededor de 220 MBq (6 mCi). Además, hoy sabemos bien que la captación con octreoscan se inhibe en presencia de altas concentraciones de octeótride sin marcar, ya que este bloquea al receptor. Por lo que en los pacientes en tratamiento con octeótride o lanreótide es recomendable que se suspenda el tratamiento al menos 24 horas antes y si se trata de formas de acción prolongada la exploración se hará inmediatamente antes de la nueva dosis.<sup>30</sup>

Como se aprecia en el cuadro, los dos últimos análogos son los que presentan mayor afinidad y por tanto los que prometen un mejor rendimiento en su aplicación clínica. DOTA- lanreótide muestra mayor afinidad que octreoscan para el ssrt5 pero no mayor para SSRT2. <sup>31</sup>

La imagen gammagráfica normal incluye captaciones en diferentes órganos que expresan receptores de SS (tiroides, hígado, bazo, riñones e hipófisis) o que almacenan el isótopo por ser sus vías de excreción (vesícula, vejiga o intestino). La historia clínica del paciente y saber qué es lo que buscamos es clave en la interpretación de imágenes.

La indicación clínica fundamental es la búsqueda de tumores o sus metástasis que tengan alta densidad de receptores de SS, como son los TNE, especialmente los gastroenteropancreáticos. Además, dado que los tumores bien diferenciados son los que tienen mayor expresión de receptores de SS, la positividad o negatividad de esta exploración puede tener un componente de evaluación pronóstica del tumor. <sup>30</sup>

#### **1.4.1.10 Gammagrafía con 111In-pentetreótida en tumores neuroendocrinos**

Tras su inyección intravenosa el 111In-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 111In-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 111In-pentetreótida lo hacen más resistente a la acción de los lisosomas e impiden su paso a través de las membranas celulares. El 111In-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.<sup>26</sup>

#### **1.4.1.11 Gammagrafía con Tc99m – Octreotida en el estudio de tumores neuroendocrinos**

**Octreótido (OC)** es un péptido (Ver Imagen 04) de ocho aminoácidos, capaz de mimetizar a la somatostatina natural y cuya estructura se muestra en la Imagen 04. Tiene una fórmula molecular  $C_{49}H_{66}N_{10}O_{11}S_2$  y su masa molar es de 1019.24 g mol<sup>-1</sup>. A diferencia de la somatostatina tiene una vida media en sangre entre 1.7 y 1.9 horas. La molécula tiene una estructura macrocíclica formada a través de un puente disulfuro entre los residuos de cisteína (Cys2 y Cys7), dentro de ésta, se encuentra una secuencia de cuatro aminoácidos (Phe3-Trp4-Lys5-Thr6), que le confiere la características necesarias para tener reconocimiento biológico específico; no obstante, se debe aclarar que el reconocimiento específico es conferido únicamente cuando se cumplen ambas condiciones de lo contrario no existirá. El octreótido fue empleado por primera vez en la preparación de un radiofármaco con <sup>111</sup>In y ácido dietilentriaminoacético, el cual mostró una adecuada afinidad por los receptores de somatostatina de tipo SSTR2 y SSTR5.<sup>32</sup>

**Tyr3-Octreótida**, este péptido (Ver Imagen 05) es un análogo de la somatostatina y basado estructuralmente en el octreótido. Difiere de este último en el tercer aminoácido, pues la fenilalanina ha sido reemplazada por una molécula de tirosina. Fue preparado con la finalidad de introducir <sup>123</sup>I; sin embargo, los problemas de deshalogenación in vivo resultaron en una terrible desventaja. Tiene una fórmula molecular de  $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$  y su masa molar es de 1019.24 g mol<sup>-1</sup>. A pesar de que el radiofármaco no tuvo el éxito esperado, se descubrió que el intercambio de la fenilalanina por la tirosina incrementa la afinidad del péptido al agua y aumenta el grado de captación e internalización en la célula tumoral sin afectar el



reconocimiento biológico, hechos que impactan significativamente sus propiedades de cinéticas y de biodistribución.<sup>33</sup>

**Tecnecio 99 metaestable (Tc99m)**, es un isótopo radiactivo, isómero nuclear del <sup>99</sup>Tc, ampliamente utilizado en medicina nuclear diagnóstica, pues la energía de su emisión gamma de 140.5 keV, es fácilmente detectable por los equipos actuales. Su tiempo de vida media (6.02 h), así como su tiempo de vida media biológica y efectiva, favorecen la depuración rápida del cuerpo, después de haber sido administrado. Una ventaja adicional es que su emisión es simple y se acompaña emisiones beta, favoreciendo la alineación precisa para los detectores de imagen. Actualmente, el <sup>99m</sup>Tc es producido en centros de medicina nuclear, mediante el uso de generadores portátiles a partir del proceso mostrado en la ecuación 9 que incluye desde la construcción del generador hasta el decaimiento del <sup>99</sup>Tc. El generador (Ver Imagen 06) es un dispositivo en el que el radionúclido padre es envasado, en este caso el <sup>99</sup>Mo es adsorbido en columnas de alúmina protegidas con un blindaje de plomo. Debido a que el <sup>99</sup>Mo tiene un tiempo de vida media relativamente largo (66 h), es posible la extracción del radionúclido hijo, mediante la elución con solución salina (NaCl al 0.9 %) a través de la columna.<sup>34</sup>

El <sup>99m</sup>Tc aparece en el líquido de elución en forma de NaTcO<sub>4</sub> que fácilmente reacciona con agentes reductores como el cloruro estanoso (SnCl<sub>2</sub>), ocasionando la formación de especies reducidas de tecnecio capaces de unirse a una gran variedad de moléculas y de formar complejos de tecnecio con estequiometrias variadas debido al proceso REDOX.<sup>35</sup>

#### **1.4.1.12 Protocolo de la Gammagrafía, SPECT y SPECT – CT con Tc99m-Octreotida**

Los radiofármacos marcados con Tc-99m ofrecen muchas ventajas en comparación con los compuestos marcados con I-123 o In-111. Los productos marcados con <sup>99m</sup>Tc están constantemente disponibles y ofrecen una calidad de imagen mejorada, así como una menor exposición a la radiación y una duración de examen más corta para los pacientes. En el 2008 Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida (Tc99m-TEKTROTYD) se registró para su uso en el diagnóstico de lesiones patológicas con

hiperexpresión de receptores de somatostatina. Esto en particular para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, adenomas pituitarios, tumores la línea simpático-adrenal y cáncer medular de tiroides.<sup>27</sup>

La radioactividad recomendada es de 740-925 MBq (20-25mCi) en una sola inyección intravenosa. Esto corresponde aproximadamente a 20microgramos de péptido, que no se espera que cause nuevamente efectos laterales o biológicos relevantes. Las indicaciones, las precauciones y las preparaciones del paciente son idénticas al 111-pentrotide.

El Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida se elimina rápidamente de la sangre después de la administración intravenosa. La actividad que queda en la sangre es inferior al 5% independientemente del tiempo después de la inyección. La unión a las proteínas de la sangre es menor en los puntos de tiempo anteriores (2-11% dentro de los 5 minutos después de la inyección) en comparación con los puntos posteriores del tiempo (33-51% después de 20h). La eliminación renal es predominante, mientras que su excreción hepatobiliar es insignificante.

La eliminación acumulativa de orina después de 4 h es aproximadamente 20% y dentro de las primeras 24 h en el intervalo de 24-64% de la dosis del aplicador. La captación lesional suele ser rápida y después de 10 minutos la acumulación de trazadores específicos es visible después de 24 h, pero la sensibilidad se debe a la corta vida media de Tc99m reducida con el tiempo. Un protocolo para los parámetros de adquisición utilizando Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida se muestra en el Cuadro N° 07 (Ver Anexos).<sup>36</sup>

El patrón de distribución gammagráfica normal (Ver Imagen 07) incluye una absorción fisiológica moderada a alta en los riñones, el hígado y el bazo. La absorción intestinal es débil a moderada. Las glándulas pituitarias o suprarrenales se observan más a menudo que con el In111-pentrotido. Otros órganos son visibles en diferentes puntos de tiempo como resultado de la excreción del trazador, incluyendo el tracto urinario y la vejiga, la vesícula biliar y el intestino.

Las exploraciones de todo el cuerpo que utilizan colimadores de alta resolución y baja energía (LEHR). Se realizan generalmente 1-2 horas y 4 horas después de la inyección. La demora en la imagen (24-48 h) es posible y puede ser útil para interpretar la captación intestinal, pero la sensibilidad diagnóstica se reduce en los puntos de tiempo posteriores. Además, SPECT o SPECT/CT se realiza 4h después de la inyección debido a la máxima relación de objetivo a fondo (Ver Imagen 08), donde observamos a un paciente con metástasis hepática y metástasis ósea de un tumor carcinoide de íleon que las imágenes superiores muestran metástasis SSRT-positivas antes de la radioembolización hepática completa y las imágenes inferiores muestran una remisión parcial de las metástasis hepáticas 3 meses después de la radioembolización (Ver Imagen 08).<sup>37</sup>

Los reportes sobre el Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida siguen siendo escasos, pero en constante aumento. Las primeras publicaciones informaron proporciones más altas de no-objetivo para Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida en comparación con 111In-pentretotide.<sup>6</sup>

El Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida también mostró una mayor sensibilidad para la detección de tumores neuroendocrinos en una comparación directa con el 111In-penterótido con la identificación de más lesiones, especialmente metástasis más pequeñas del hígado y de los ganglios linfáticos. La sensibilidad en los tumores neuroendocrinos abdominales es alrededor del 90%. Sin embargo, como el 111-pentretotide, la especificidad parece ser bastante moderada (40%) . Por otro lado, hay pocos informes que faciliten la diferencia entre los diversos tipos de tumores neuroendocrinos.<sup>37</sup>

El Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida posee una sensibilidad bastante moderada del 50% para el feocromocitoma suprarrenal, pero una alta sensibilidad (96%) para el feocromocitoma extra adrenal.

En contraste con el In111-pentretotide, se reportó una alta sensibilidad del 80% (especificidad 83%) en el cáncer de tiroides medular. En general, no se ha identificado ni establecido una ventaja clínica significativa sobre el In111-penterótido.<sup>38</sup>

### **1.4.1.13 Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (SPECT)**

La Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Simple (*Single Photon Emission Computerized Tomography – SPECT*) se ha convertido en un procedimiento rutinario en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear desde que el concepto se introdujo por primera vez en la década de 1960.<sup>39</sup>

Los primeros sistemas SPECT de cabezal única se desarrollaron a mediados de los años setenta utilizando órbitas circulares y métodos de reconstrucción de retroproyección filtrada.<sup>40</sup>

En la década de los ochenta, se desarrollaron sistemas SPECT de cabezas múltiples y se introdujeron otras órbitas distintas de las circulares, manteniéndose hasta hace poco la reconstrucción de retroproyección filtrada de la imagen. A medida que los métodos de reconstrucción iterativa han ido mejorando, tanto en términos de calidad de imagen reconstruida como de velocidad de reconstrucción, ahora son prácticos para el uso rutinario. Los escaneos SPECT han sido vistos como cortes en las dimensiones transversales, sagitales o coronales, y para aplicaciones cardíacas, han sido reorientados en cortes oblicuos de eje corto y/o largo. Haciendo uso de la tecnología SPECT, se puede hacer una representación tridimensional de la superficie o volumen del órgano.<sup>11</sup>

La ventaja de obtener imágenes por SPECT es que la información fuera del plano se elimina, no está simplemente borrosa (sino que se presenta) como formas anteriores de tomografía en medicina nuclear.<sup>41</sup>

Los métodos de tomografía de ángulo limitado mejoraron el contraste de la imagen en cierta medida y proporcionaron una visión mejorada de las secciones del paciente, pero estaban limitados por la diafonía de láminas fuera del plano e inherentemente no eran cuantitativos. Mediante la eliminación de la información fuera del plano, SPECT mejora significativamente el contraste de la imagen sobre la imagen planar y tiene la capacidad de separar estructuras superpuestas. Se puede obtener hasta un aumento de 6 veces el contraste de la imagen con técnicas de imagen SPECT y la interpretación visual de las exploraciones se beneficia de este contraste mejorado.<sup>42</sup>

La resolución espacial no se mejora fundamentalmente mediante el escaneado SPECT y el principal beneficio de la exploración SPECT reside en el mejor contraste de la imagen. Clínicamente, la capacidad de ver la imagen reconstruida en múltiples planos y de separar estructuras superpuestas puede evitar la necesidad de múltiples imágenes. Una ventaja adicional y potencial del escaneo de SPECT reside en la cuantificación mejorada de la función cardíaca, la determinación del volumen del tumor/órgano y la cuantificación de la captación de radioisótopos.<sup>43</sup>

Los problemas de atenuación y dispersión de los rayos gamma pueden manejarse mejor por SPECT (aunque no completamente) sobre la proyección planar, ya que la localización espacial de las características y la distancia perspectiva conducen a la capacidad de evaluar la cantidad de tejido atenuante entre la superficie de la piel y el órgano afectado.<sup>44</sup>

Las mejoras en tecnología SPECT incluyen la aplicación de múltiples cabezales de la cámara gamma, las órbitas no circulares y la aplicación de métodos de corrección de atenuación no uniformes, ya que el sistema original de cámara gamma de un solo cabezal (producía movimiento de rotación circular).<sup>45</sup>

La instrumentación y el software utilizados para la imagen SPECT han mejorado significativamente en los últimos 20 años. Las exploraciones SPECT proporcionan información útil y adicional, pero la cámara gamma y el control de calidad de la computadora también requieren una atención más cuidadosa, particularmente cuando se usan sistemas de cámaras gamma con más de un cabezal.<sup>46</sup>

#### **1.4.1.14 Equipos híbridos SPECT / CT**

Los equipos híbridos SPECT/CT 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 proporcionan 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.<sup>47</sup>

#### **1.4.1.15 Corregistro y fusión SPECT/CT**

La correlación anatómica-funcional puede realizarse de distintas maneras. La manera más sencilla consiste en valorar ambas imágenes en conjunto, 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  $^{111}\text{In}$ -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. También pueden utilizarse dispositivos de plástico que aseguren que la posición del paciente es la misma en los dos equipos.

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. 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.<sup>48</sup>

#### **1.4.1.16 Valor adicional del SPECT/CT en comparación con la gammagrafía convencional**

##### **Mejora de la localización, confianza diagnóstica y rendimiento diagnóstico**

Diferentes estudios han demostrado el valor adicional del SPECT/CT con  $^{111}\text{In}$ 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 sospechoso a los que realizaron una gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -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 la captación fisiológica de la 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.<sup>1</sup>

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 las lesiones localizadas en la región abdominal.<sup>3</sup>

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 las 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%)<sup>10</sup>.

Wong *et al.*, en 49 pacientes, mostraron que el  $^{111}\text{In}$ -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%).<sup>53</sup>

Gabriel *et al.*, en 53 pacientes, observaron una sensibilidad y una especificidad para el  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreótido SPECT/TC del 95% y 100% respectivamente, significativamente mayor que la observada para la gammagrafía convencional (82% y 68% respectivamente).<sup>2</sup>



## **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.<sup>2</sup>

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.<sup>50</sup>

Hillel *et al.*, mostraron que el SPECT/TC cambió el manejo clínico en 7 pacientes (64% de los pacientes).<sup>51</sup>

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).<sup>55</sup> 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.<sup>52</sup>

### **1.4.1.17 Otros beneficios del SPECT/CT**

Algunos autores han explorado otros posibles beneficios del SPECT/CT. Ruf y colaboradores mostraron, en un grupo de 17 pacientes, que la corrección de atenuación realizada con TC en las imágenes con <sup>111</sup>In-pentetreótida aumentaba la intensidad y contraste de los focos de localización más central.

Apostolova *et al.*, compararon en un grupo de 25 pacientes la concordancia entre dos observadores en las imágenes planares, SPECT y SPECT/CT. 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/CT ( $\kappa = 0.860$ ).<sup>48</sup>

Wong y colaboradores en un grupo de 24 pacientes, compararon la interpretación de la imagen planar y el SPECT/TC con <sup>111</sup>In-pentetreótida realizadas a las 4 horas postinyección (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/CT 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/CT 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.<sup>53</sup>

## 1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

**GAMMAGRAFÍA.**- Estudio de medicina nuclear donde se administra un fármaco radiactivo a los pacientes para luego adquirir imágenes en una cámara gamma.

**RADIOTRAZADOR.**- Compuesto que contiene uno o más átomos radiactivos.

**INCIDENTALMA:** Es una tumoración incidentalmente hallada en un examen diagnóstico.

**HISTORIA CLÍNICA.**- Documento médico legal, de carácter privado, donde se registran cronológicamente las condiciones de salud del paciente, y los procedimientos médicos, diagnósticos y terapéuticos ejecutados por el equipo de salud.

**INFORME MÉDICO.**- Documento que señala y certifica los hallazgos luego de una evaluación por determinado examen, para el caso de la presente investigación, el informe médico de los estudios SPECT y SPECT – CT.

**AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS.**- Es la conclusión del informe médico, mediante la cual el médico especialista sugiere que al paciente se le amplíen estudios con otros métodos diagnósticos sean imagen lógicos, anatomopatológicos, clínicos, entre otros.

**RESULTADO POSITIVO.**- Es la conclusión del informe médico donde el médico especialista indica que existe presencia de la enfermedad.

**RESULTADO NEGATIVO.**- Es la conclusión del informe médico donde el médico especialista indica que la enfermedad es ausente.

## **CAPÍTULO II: MÉTODOS**

## **2.1 DISEÑO METODOLÓGICO**

### **2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

La investigación es de tipo cuali - cuantitativo y correlacional

### **2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación tiene un diseño observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

### **2.1.3 POBLACIÓN**

Todos los informes médicos de los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear en el periodo marzo 2015 – mayo 2017.

El Centro Avanzado de Medicina Nuclear se ubica en la Av. Angamos Oeste 490, esquina con la Calle Gral. Borgoño. Distrito de Miraflores. Lima. Perú.

### **2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO**

#### **UNIDAD DE OBSERVACIÓN Y ANÁLISIS:**

Los informes médicos de los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA.

#### **TAMAÑO MUESTRAL:**

La totalidad de informes médicos de los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA. (92 informes)

#### **TIPO DE MUESTREO:**

No probabilístico consecutivo.

#### **2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los informes médicos de los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear en el periodo marzo 2015 – mayo 2017.

#### **2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Informes médicos de estudios que no hayan utilizado el radiofármaco con Tc99m-OCTREOTIDA.
- Informes médicos de estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA fuera del periodo marzo 2015 – mayo 2017.

#### **2.1.5 VARIABLES**

- SPECT con Tc99m-OCTREOTIDA.
- SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA.
- Tumores neuroendocrinos.

#### **2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

En el presente estudio se usó como técnica la observación, pues el evaluador dio su impresión diagnóstica de los estudios SPECT y SPECT – CT. Cabe resaltar que se contó con la participación de un médico nuclear para evaluar a los 92 estudios.

Los estudios con Tc99m – Octreotida se realizaron en un equipo híbrido SPECT – CT de doble cabezal integrado con un Tomógrafo Computarizado (CT) de 6 cortes modelo Symbia True Point E-Cam en la marca Siemens Medical Systems fabricado en Erlangen, Alemania. Los parámetros de CT utilizados fueron: corriente de tubo de 30 - 120 mA, grosor de corte de 3-5 mm y voltaje del tubo de 110-130 kV.

El instrumento utilizado fue una ficha de recolección de datos, el cual consistió en una serie de enunciados con alternativas cerradas, las cuales se utilizaron para cada informe médico en análisis. La ficha de recolección fue dividida en 3 partes:

- A) Datos Demográficos donde se indica la edad y el sexo de los pacientes.
- B) Informe del SPECT; donde se indica si la conclusión del informe médico fue *Positivo, Negativo* o si *Requiere Ampliación De Estudios*.
- C) Informe del SPECT – CT; donde se indica si la conclusión del informe médico fue *Positivo, Negativo* o si *Requiere Ampliación De Estudios*.
- D) Localización del tumor neuroendocrino; donde se debe indicar la localización del tumor neuroendocrino (Anexo II).

### **2.1.7 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

La ejecución de la presente investigación fue aprobada mediante Resolución de Decanato N° 16254-FM-2017 en la Facultad de Medicina San Fernando, de la Universidad Mayor de San Marcos (Ver Anexo IV)

Se solicitó la autorización del Gerente General del Centro Avanzado de Medicina Nuclear, con la finalidad de obtener la autorización para la revisión de historias clínicas, informes médicos y estudios anteriores de SPECT – CT con Tc99m – Octreotida.

La lectura e interpretación de los estudios SPECT fue solicitada a un médico nuclear experto en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – Octreotida.

En los 92 estudios SPECT – CT los datos personales de estos estudios (nombres y apellidos) fueron modificados por códigos los cuales son del dominio del investigador y del asesor de la investigación.

En la estación de trabajo se procedió con el pos procesamiento de los estudios SPECT – CT con la finalidad obtener imágenes SPECT solamente.

Se procedió con la lectura e interpretación de las imágenes SPECT con el médico nuclear. Los cuales se realizaron durante los meses de octubre y noviembre del 2017, los días martes, miércoles, jueves y viernes en un horario de 7:00 a.m. hasta las 9:00 a.m. por el medico nuclear y la asistencia del investigador.

Finalmente, se procedió con el llenado de las fichas de recolección de datos para luego organizar una base de datos en la aplicación Microsoft Excel del programa Microsoft Office v. 2016 para el análisis estadístico descriptivo, así mismo se hizo en el programa SPSS v. 20.0 para hallar los coeficientes de correlación de Pearson.

El análisis de datos se hizo mediante la estadística descriptiva el cual se empleó para el cálculo de la frecuencia y los porcentajes. Además de la estadística inferencial: el cual se empleó para el cálculo de los coeficientes de Correlación de Pearson (**r**) para establecer relaciones entre las variables asignadas. Dichos coeficientes serán interpretados con la escala según Bland JM.<sup>5</sup>

**Cuadro N° 08: Interpretación de los valores de los coeficientes de Pearson**

<b>Valor (r)</b>	<b>Interpretación</b>
-1	Correlación negativa grande y perfecta
-0,9 a -0,99	Correlación negativa muy alta
-0,7 a -0,89	Correlación negativa alta
-0,4 a -0,69	Correlación negativa moderada
-0,2 a -0,39	Correlación negativa baja
-0,01 a -0,19	Correlación negativa muy baja
0	Correlación nula
0,01 a 0,19	Correlación positiva muy baja
0,2 a 0,39	Correlación positiva baja
0,4 a 0,69	Correlación positiva moderada
0,7 a 0,89	Correlación positiva alta
0,9 a 0,99	Correlación positiva muy alta

**Fuente:** Bland JM y Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. BMJ 1996; 313: 41-42. <sup>5</sup>

### **2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En la presente investigación se tuvo cuenta las normas señaladas en el Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos aprobado bajo Resolución Rectoral N° 02996-SG-17 (Ver Anexo V), manteniendo el anonimato y la confidencialidad de los datos al utilizarlos únicamente con fines de la presente investigación y guardando la discreción por la información obtenida, siendo de uso exclusivo para la presente investigación.



## **CAPÍTULO III: RESULTADOS**

### 3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

#### 3.1.1 Datos demográficos

**Tabla 01: Datos demográficos de los pacientes: Edad**

Rango de Edad	N	%
Menor de 40 años	4	4.34
40 – 49 años	22	23.91
50 - 59 años	20	21.73
60 - 69 años	20	21.73
70 - 79 años	17	18.47
80 – 89 años	9	9.78
Mayores de 90 Años	0	0
Total	92	100

Fuente: Elaboración propia

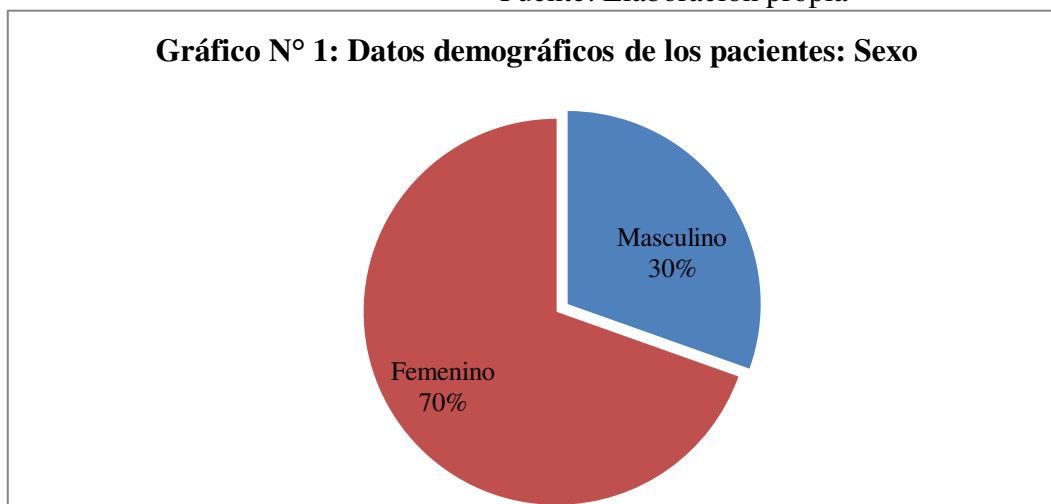
Según el grupo etéreo, observamos que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango entre 40 y 49 años de edad, significando un 23.91% de la totalidad de pacientes, y que la menor cantidad de pacientes se encuentra en el rango entre 80 y 90 años de edad, ocupando el 9.78% de nuestra muestra.

**Tabla 2: Datos demográficos de los pacientes: Sexo**

Sexo	N	%
Masculino	28	30.43
Femenino	64	69.56
<b>Total</b>	92	100

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 1: Datos demográficos de los pacientes: Sexo**



Fuente: Elaboración propia

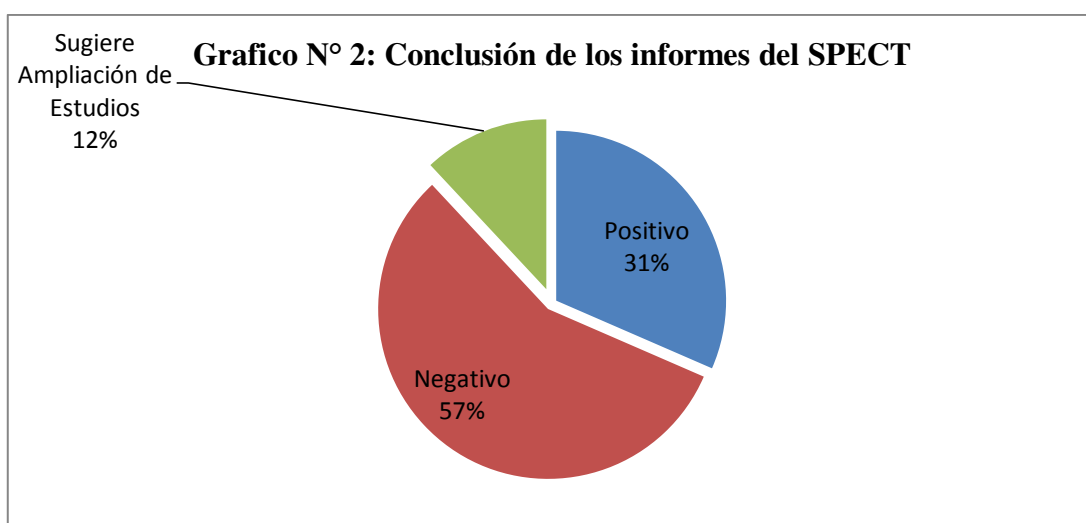
Según el sexo observamos que 30.43% corresponde al sexo masculino, en cambio 69.56% corresponde al sexo femenino.

Según el antecedente, observamos que 32% de los pacientes tienen una sospecha de tumor neuroendocrino, sin embargo 68% de los casos el tumor neuroendocrino ya es conocido.

**Tabla N° 3: Conclusión de los informes del SPECT**

Conclusión de los informes SPECT	N	%
Positivo	29	31.5
Negativo	52	56.5
Sugiere Ampliación de Estudios	11	12
Total	92	100

Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

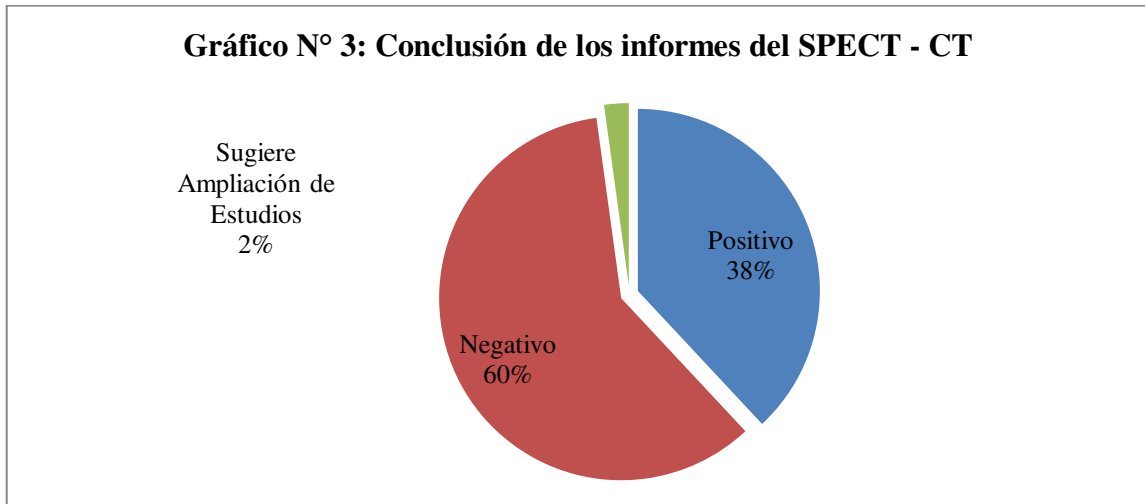
Según los resultados de los informes médicos del estudio SPECT con Octreotida, se observa que 31.5% de los estudios dio un resultado positivo, un 12% sugiere ampliación de estudios y un 57% dio un resultado negativo.

**Tabla N° 4: Conclusión de los informes del SPECT - CT**

Conclusión de los informes SPECT – CT	N	%
Positivo	35	38.04
Negativo	55	59.78
Sugiere Ampliación de Estudios	2	2.17
Total	92	100

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 3: Conclusión de los informes del SPECT - CT**



Fuente: Elaboración propia

Según los resultados de los informes médicos del estudio SPECT – CT con Octreotida, se observa que 38% de los estudios dio un resultado positivo, un 2% sugieren ampliación de estudios y un 60% dio un resultado negativo.

**Tabla N° 5: Conclusiones de los informes del SPECT – CT y SPECT.**

Resultado del Estudio	Positivo al SPECT	Negativo al SPECT	El SPECT Sugiere Ampliación de Estudios	Total
Positivo al SPECT – CT	20	13	2	<b>35</b>
Negativo al SPECT – CT	9	38	8	<b>55</b>
El SPECT – CT Sugiere Ampliación de Estudios	0	1	1	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>52</b>	<b>11</b>	<b>92</b>

Fuente: Elaboración propia

La prevalencia de los tumores neuroendocrinos estudiados por SPECT es de 31.52%.

La prevalencia de los tumores neuroendocrinos estudiados por SPECT-CT es de 38.04%.

Se observa que 20 de 92 informes (21.73%) concluyeron como positivo al SPECT y SPECT – CT. Por lo tanto la correlación de las prevalencias de los tumores neuroendocrinos estudiados por SPECT y SPECT-CT es de 21.73%

Se observa que 13 de 92 informes (14.13%) concluyeron como negativo al SPECT, sin embargo positivo al SPECT – CT.

Se observa que 2 de 92 informes (2.17%) concluyeron Sugiriendo se amplíen estudios al SPECT, sin embargo positivo al SPECT – CT.

Se observa que 9 de 92 informes (9.78%) concluyeron como positivo al SPECT, sin embargo negativo al SPECT – CT.

Se observa que 38 de 92 informes (41.30%) concluyeron como negativo al SPECT y SPECT – CT.

Se observa que 8 de 92 informes (8.69%) concluyeron Sugiriendo se amplíen estudios al SPECT, sin embargo negativo al SPECT – CT.

Se observa que ningún informe concluyo como positivo al SPECT y que el SPECT – CT sugiera ampliación de estudios.

Se observa que 1 de 92 informes (1.08%) concluyó como negativo al SPET, sin embargo el estudio SPECT – CT sugirió ampliación de estudios.

Finalmente 1 de 92 informes (1.08%) sugirió ampliación de estudios.

**Tabla N° 6: Diferencia en las conclusiones de los informes SPECT y SPECT-CT**

<b>Resultados del SPECT y SPECT – CT</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Resultado Iguales	59	64.14
Resultados diferentes	33	35.86
Total	92	

Fuente: Elaboración propia

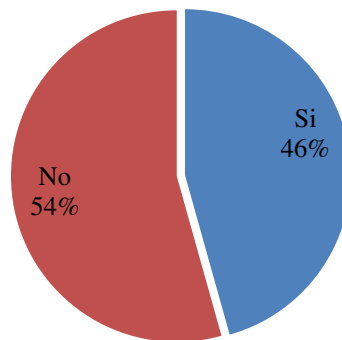
Al analizar los informes de los estudios SPECT y SPECT – CT se observa que el 64.14% concluyen en el mismo resultado, sin embargo el 35.87 % de las conclusiones no son compatibles.

**Tabla N° 7: Información adicional que muestra el SPECT – CT**

<b>Información Adicional</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Si	42	45.65
No	50	54.35
Total	92	100

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 4: Información adicional que muestra el SPECT – CT**



Fuente: Elaboración propia

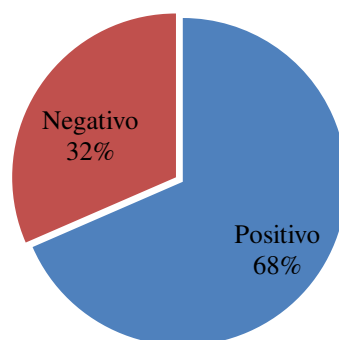
En el Grafico N° 5 se observa que 46% de los estudios presentaba información adicional y que un 54% no presentaba ninguna información adicional.

**Tabla N° 8: Resultados de la Anatomía Patológica (AP)**

<b>Resultados</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Positivo	63	68.47
Negativo	29	31.53
Total	92	100

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 5: Resultados de la Anatomía Patológica (AP)**



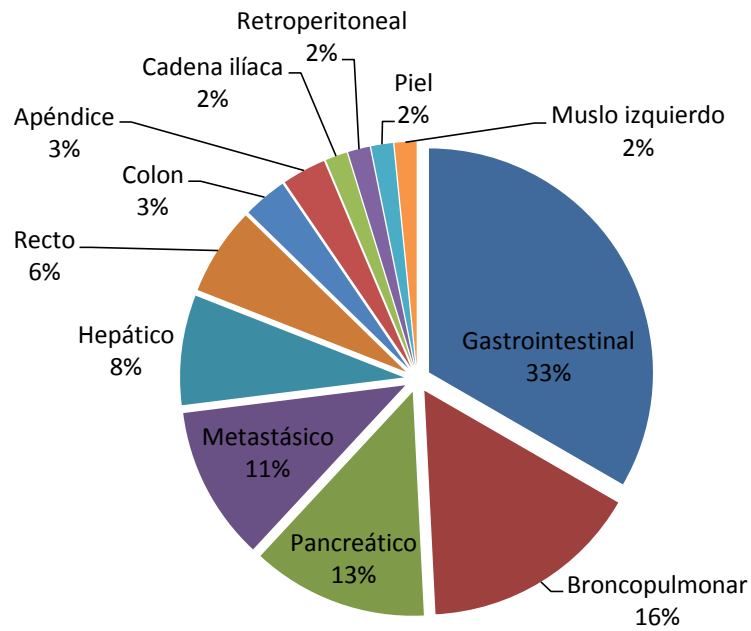
En el Gráfico N° 5 observamos que el 68% de los pacientes tenían un diagnóstico conocido de tumor neuroendocrino diagnosticado por la anatomía patológica.

**Tabla N° 9: Ubicación del tumor neuroendocrino según la AP**

Ubicación del tumor neuroendocrino	N	%
Gastrointestinal	21	33.33
Broncopulmonar	10	15.87
Pancreático	8	12.69
Metastásico	7	11.11
Hepático	5	7.93
Recto	4	6.34
Colon	2	3.17
Apéndice	2	3.17
Cadena ilíaca	1	1.58
Retroperitoneal	1	1.58
Piel	1	1.58
Muslo izquierdo	1	1.58
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Fuente: Elaboración propia

**Gráfico N° 6: Ubicación del tumor neuroendocrino**



Fuente: Elaboración propia

Según el órgano donde se ubica el tumor neuroendocrino, se observa que de la totalidad de tumores neuroendocrinos diagnosticados, los que tienen un mayor porcentaje son los tumores de afección gastrointestinal con un 33% y los de menor afección son los tumores neuroendocrinos de cadena ilíaca, retroperitoneal, piel, y de muslo izquierdo con un 2% del total.



**Tabla N° 10: Correlación entre los estudios SPECT y SPECT – CT**

Luego de aplicar la correlación de Pearson a los resultados de los informes de los estudios SPECT y SPECT – CT, se determinaron los siguientes coeficientes

<b>Resultado del Estudio</b>	<b>Positivo al SPECT</b>	<b>Negativo al SPECT</b>	<b>El SPECT Sugiere Ampliación de Estudios</b>
<b>Positivo al SPECT – CT</b>	r = 0.43	r = - 0.30	r = - 0.14
<b>Negativo al SPECT – CT</b>	r = - 0.40	r = 0.30	r = 0.09
<b>El SPECT – CT Sugiere Ampliación de Estudios</b>	r = - 0.1	r = - 0.01	r = 0.17

Fuente: Elaboración propia

Se observa que el coeficiente de correlación (**r**) entre los resultados POSITIVOS DE LOS ESTUDIOS SPECT y SPECT CT es de 0.43, por lo tanto existe una correlación positiva moderada.

El coeficiente de correlación (**r**) entre los resultados NEGATIVOS DE LOS ESTUDIOS SPECT y SPECT CT es de 0.30, esto significa que hay una correlación positiva baja.

## **CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN**

## 4.1 DISCUSIÓN

En la tabla N° 5 se observa que en un 14.13% del total de estudios, el SPECT – CT concluyó con un resultado positivo, a los estudios que el SPECT había concluido como negativo, y que en un 9.78% concluyó como negativo a estudios que SPECT había concluido como positivo, por lo tanto podemos interpretar que se hubiera afectado el manejo clínico en 23.9% de pacientes. Así mismo el 35.87 % de las conclusiones del SPECT no son compatibles con las conclusiones del SPECT – CT, lo cual concuerda con **Krausz Y. y col.**<sup>1</sup> quienes concluyeron que el estudio de SPECT / CT afectó la interpretación diagnóstica en el 32% de los pacientes e indujo cambios en el tratamiento en el 14% de los pacientes. Concuerda también con **Sainz-Esteban A y col.**<sup>2</sup> quienes concluyeron que el SPECT / CT proporciona un valor de diagnóstico incremental sobre SRS, principalmente debido a una localización anatómica precisa que ayuda a discriminar entre las lesiones tumorales y la absorción fisiológica. SPECT / CT puede detectar lesiones insospechadas en una pequeña proporción de pacientes.

Finalmente se observa en el Grafico N° 6 observamos que la distribución de los tumores neuroendocrinos según el órgano donde se ubica tienen un mayor porcentaje son los tumores son de afección gastrointestinal con un 33% y los de menor afección son los tumores neuroendocrinos de cadena ilíaca, retroperitoneal, piel, y de muslo izquierdo con un 2% del total. Información que corrobora con **Perri M.**<sup>3</sup> y **col.** quienes concluyeron que el Octreo-SPECT / CT permite una detección y localización más precisa de los NET que la simple Octreo-SPECT, con beneficios importantes para las lesiones ubicadas en el abdomen. Lo concuerda con las conclusiones de **Tranfaglia C. y col.**<sup>5</sup> quienes concluyeron que las imágenes SPET / CT fueron más útiles para detectar carcinoides anatómicamente en el abdomen o en el tórax y específicamente lesiones que no expresan receptores de somatostatina, en comparación con SPET solo.<sup>5</sup>

## **4.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las principales limitaciones que se tuvo al realizar esta investigación, fue la disponibilidad del médico nuclear para la lectura e informe de las imágenes SPECT debido a sus múltiples ocupaciones, lo cual retraso la fecha de ejecución de la investigación así mismo, la recuperación de estudios SPECT – CT de la base de datos de hace tres años, los cuales se encontraban en algunos casos incompletos o con los datos personales mal escritos o en otros casos no se encontraron las imágenes.

Finalmente fue también una limitación, la escasa información bibliográfica en relación a la temática de la investigación.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1 CONCLUSIONES

1. Se concluyó que los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear. Marzo 2015 – Mayo 2017 presentan una correlación baja.
2. Se determinó que la prevalencia de los tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT con Tc99m – OCTREOTIDA es de 31%.
3. Se concluyó que la prevalencia de los tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA es de 38%.
4. Se determinó que la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluados por los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA es de 21.73%.
5. Se determinó que los órganos afectados por tumores neuroendocrinos son: el 33% de afección gastrointestinal, 16% broncopulmonar, 13% pancreático, 11% metastásico, 8% hepático, 6% recto, 3% colon, 3% apéndice, 2% cadena ilíaca, 2% retroperitoneal, 2% piel, y finalmente 2% de afección en el muslo izquierdo.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

A partir de los resultados de la presente investigación se recomienda lo siguiente:

1. Habiéndose encontrado una correlación baja entre los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m - OCTREOTIDA se recomienda la realización de este examen con la tecnología híbrida SPECT – CT.
2. A los servicios de Medicina Nuclear que no cuenten con la tecnología híbrida SPECT – CT, se recomienda realizar un corregistro del SPECT en una estación de trabajo de Fusión SPECT y CT. Sin embargo, se reafirma que esta fusión de imágenes no reemplaza a un estudio de SPECT – CT.
3. Observando una elevada prevalencia de tumores neuroendocrinos en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear, se recomienda la difusión e implementación del estudio SPECT – CT con Octreotida.
4. Se recomienda una especial atención en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos por tratarse de una patología cuya incidencia ha crecido en los últimos años.
5. Se recomienda el seguimiento de la casuística de los tumores neuroendocrinos para futuras investigaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565-73.
2. Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M, González ML, Ruiz MÁ, García-Talavera P, Gamazo C, Villanueva JG, Cobo A, Luis D. Contribución de la imagen de SPECT / CT de <sup>111</sup>In-pentetreotida a la gammagrafía de receptores de somatostatina convencional en la detección de tumores neuroendocrinos. *Nucl Med Commun*. 2015 Mar; 36 (3): 251-9.
3. 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.
4. Tranfaglia C, Cardinali L, Gattucci M, Scialpi M, Ferolla P, Sinzinger H, and Palumbo B. In-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.
5. Bland JM y Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996; 313: 41-42.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004 Jun; 25(3):458-511.
7. McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Ackery DM. Radioiodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumours. *Semin Nucl Med* 1985; 15(2):132-153.
8. Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkiwsky 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, Schteingart 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.
9. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72



10. NCCN. Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumors V.1. 2008
11. Faber TL, Stokely EM, Templeton GH, et al. Quantification of threedimensional left ventricular segmental wall motion and volumes from gated tomographic radionuclide ventriculograms. *J Nucl Med.* 1989; 30:638–649.
12. Lepage C, Bouvier A, Phelip J et al. (2003) Incidence et prise en charge des tumeurs endocrines malignes : étude de population en Côte-d'Or et Saône-et-Loire de 1976 à 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 27 (HS1): A162
13. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncol* 2010 Sep; 21(9):1794-803.
14. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *s.l.: Lancet Oncol,* 2006. 7:132–40.
15. Abbrum B. Síndromes APUD. En: Lavin N. *Endocrinología y metabolismo.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003.p.755-68
16. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder WW, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH, Pape UF; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008; 87(1):20-30.
17. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO (OMS) classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Apr;1014:13-27
18. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO (OMS) classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, eds. International Agency for Research on Cancer 2010:13-14.
19. ENETS Guidelines: Well-differentiated Duodenal Tumors. *Neuroendocrinology.* 2006;84:165-72

20. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin M. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 2008;20;1-12
21. Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. In *William's Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: Editorial Elsevier Sciences; 2003.p.1857-76.
22. Farreras R. Endocrinología. En: *Medicina Interna*. [Edición en CD-ROM] 14ta edición. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2000.
23. Lee CS, Kaestner KH. Clinical endocrinology and metabolism. Development of gut endocrine cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18:453-62
24. 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.
25. Teunissen JJM, Kwekkeboom D J, Valkema R, Krenning E P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18 S27-S51.
26. 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 [<sup>111</sup>In- DTPA-D-Phe1] - and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:716–31.
27. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new <sup>99m</sup>Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with <sup>111</sup>In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1318–25.
28. 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.
29. 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.

30. Rufini V, Calcagni M L, Baum R P. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36:228-247.
31. Ambrosini V, Tomassetti P, Franchi R, Fanti S. Imaging of NETS with PET radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Imaging* 2010; 54:16-23.
32. González A. Vázquez, G. Ferro-Flores, C. Arteaga de Murphy, and Z. Gutiérrez-García, "Biokinetics and dosimetry in patients of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide prepared from lyophilized kits," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 64, no. 7, pp. 792-797, 2006.
33. Van der Hoek, J, Hofland, LJ, y Lamberts, SWJ (2005). Nuevos subtipos específicos y análogos universales de somatostatina: Potencial clínico. *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 11, páginas 1573 - 1592). Doi: 10.2174 / 1381612053764832
34. J. Steigman and W. C. Eckelman, *The chemistry of technetium*. Washington S. C., USA: National Academy Press, 1992.
35. T. C. Pinkerton, C. P. Desilets, D. J. Hoch, M. V. Mikelsons, and G. M Wilson, "Bioinorganic activity of technetium radiopharmaceuticals," *Journal of Chemical Education*, vol. 62, no. 11, pp. 965-973, 1985.
36. Tc $^{99m}$ -TEKTROTYD summary of product characteristics: polatoms institute of atomic energy 2007
37. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of TC $^{99m}$ -EDDA-HYNIC-TOC with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nuc Med*. 2003;44(5):708-16
38. Czepezynski R, Parisella MG, Kosowicz J, et al. Somatostatin receptor scintigraphy using TC $^{99m}$ -EDDA-HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1635-4
39. Kuhl DE, Edwards RQ. Image separation radioisotope scanning. *Radiol*. 1963; 80:653-662.
40. Jaszczak RJ, Murphy PH, Huard D, et al. Radionuclide emission computed tomography of the head with  $^{99m}\text{Tc}$  and a scintillation camera. *J Nucl Med*. 1977; 18:373-380.

41. Vogel RA, Kirch D, LeFree M, Steele P. A new method of multiplanar emission tomography using a seven pinhole collimator and an Anger scintillation camera. *J Nucl Med.* 1978; 19:648–654.
42. Whitehead FR. Minimum detectable gray-scale differences in nuclear medicine images. *J Nucl Med.* 1978; 19:87–93.
43. Burdine JA, Murphy PH, DePuey EG. Radionuclide computed tomography of the body using routine radiopharmaceuticals. II Clinical applications. *J Nucl Med.* 1979; 20:108–114.
44. Groch MW, Marshall RC, Erwin WD, et.al. Quantitative Gated blood pool SPECT for the assessment of coronary artery disease at rest. *J Nucl Cardiol.* 1998; 5:567–573.
45. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, et.al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *CIRC.* 1999; 99:2742–2749.
46. Heller SL, Goodwin PN. SPECT instrumentation: performance, lesion detection, and recent innovations. *Semin Nuc Med.* 1987; 17:184–199.
47. Abbrum B. Síndromes APUD. En: Lavin N. Endocrinología y metabolismo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003.p.755-68
48. 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.
49. Jakobsen AM, Ahlman H, Wängberg B, Kölby L, Bengtsson M, Nilsson O. Expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *J Pathol.* 2002 Jan;196(1):44-50.
50. Moreira AP, Duarte LH, Vieira F, João F, Lima JP. Value of SPET/CT image fusion in the assessment of neuroendocrine tumours with <sup>111</sup>Inpentetreotide scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24:14-8.
51. 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.

52. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, Barbaro B, Giordano A. Impact of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med* 2008; 113:1056-67.
53. Wong KK, Wynn EA, Myles J, Ackermann RJ, Frey KA, Avram AM. Comparison of single time-point [<sup>111</sup>In] pentetreotide SPECT/CT with dual time-point imaging of neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2011; 36:25-31.

## **ANEXOS**

### **ÍNDICE**

**ANEXO I:** SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR INVESTIGACIÓN

**ANEXO II:** FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ANEXO III:** RESOLUCIÓN DE DECANATO

**ANEXO IV:** CÓDIGO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

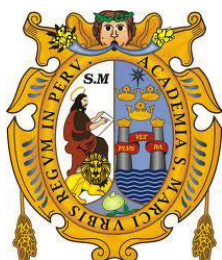
**ANEXO V:** OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**ANEXO VI:** MATRIZ DE CONSISTENCIA

**ANEXO VII:** CUADROS

**ANEXO VIII:** IMÁGENES

## ANEXO I: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR INVESTIGACIÓN



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**Facultad de Medicina San Fernando**

**Escuela Profesional de Tecnología Médica**

*(Universidad del Perú, DECANA DE AMERICA)*

**Ing. Ítalo Cavassa Morales**

**Gerente General PET CT PERU S.A.**

**Ref.: Solicitud de autorización para realizar investigación**

Nilser Jherald Laines Medina identificado con DNI 73089076, teniendo la necesidad de aplicar mi tesis en su institución “Centro Avanzado de Medicina Nuclear CAMNSA” solicito la autorización para la ejecución de la tesis cuyo título es:

**“Correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m - OCTREOTIDE. Centro Avanzado de Medicina Nuclear. Marzo 2015 – Mayo 2017”.**

Así mismo, solicito las facilidades para la obtención de los datos para la elaboración de la tesis, los cuales vienen a ser las imágenes gammagráficas y los respectivos informes médicos de los pacientes atendidos durante el periodo de marzo 2015 a mayo del 2017.

El estudio cumple los requisitos del comité de ética de la UNMSM, se protegerá la confidencialidad de la información otorgada y establezco un compromiso de presentar el trabajo previo a la publicación.

Agradeciendo la atención prestada, me despido esperando pronta respuesta.

Lima, 12 de julio 2017

---

Nilser Jherald Laines Medina  
DNI: 73089076

## ANEXO II: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**TESIS:** “Correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m - OCTREOTIDE. Centro Avanzado de Medicina Nuclear. Marzo 2015 – Mayo 2017”

N° HC: \_\_\_\_\_

#### I) DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino

Femenino

#### II) EVALUACIÓN SPECT

Positivo

Negativo

Sugiere correlación clínica-radiológica

#### III) EVALUACIÓN SPECT – CT

Positivo

Negativo

Sugiere correlación clínica-radiológica

#### IV) LOCALIZACIÓN TUMOR NEUROENDOCRINO

Pancreático

Gastrointestinal

Hepático

Broncopulmonar

Suprarrenal

Ovárico

Otro: \_\_\_\_\_

V) INFORMACIÓN DIAGNÓSTICA ADICIONAL: NO  SI

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## ANEXO III: RESOLUCIÓN DE DECANATO



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**  
(Universidad del Perú DECANATO DE AMÉRICA)  
**FACULTAD DE MEDICINA**

"Año del Buen Servicio al Ciudadano"



Lima, 16 de agosto de 2017

### RESOLUCIÓN DE DECANATO N° 1958-D-FM-2017

Visto el Expediente N° 16254-FM-2017 de fecha 16 de agosto de 2017 de la Unidad de Trámite Documentario y Archivo de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyectos de Tesis,

**CONSIDERANDO:**

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su Capítulo I. Introducción, Art. 2: establece que: "La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño" así mismo, en su Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis: Art. 28 establece que: "La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución";

Que, mediante Oficios N° 1816-1817-1818/FM-EPTM/2017 la Directora de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, informa que los Proyectos de Tesis que figuran en la propuesta cuentan con opinión favorable de la Comisión de Investigación de la citada Escuela para su ejecución, y;

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N° 30220;

**SE RESUELVE:**

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

<b>Estudiante:</b> Cynthia Gianina Fernandez Quiroz Cód. 08010460 E.P. Tecnología Médica Área: Terapia Ocupacional	<b>Título del Proyecto de Tesis:</b> "PERCEPCIÓN DE LAS MADRES DE USUARIOS CON PARÁLISIS CEREBRAL TIPO ESPÁSTICA SOBRE LA CALIDAD DE ATENCIÓN DEL TERAPEUTA OCUPACIONAL EN LA CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS"
<b>Asesora:</b> Lic. Alicia Violeta Herrera Bonilla Código Docente: 084026	
<b>Estudiante:</b> Nilser Jherald Laines Medina Cód. 12010145 E.P. Tecnología Médica Área: Radiología	<b>Título del Proyecto de Tesis:</b> "CORRELACIÓN ENTRE LOS ESTUDIOS SPECT Y SPECT-CT EN LA EVALUACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS CON Tc99m - OCTEOTIDA. CENTRO AVANZADO DE MEDICINA NUCLEAR. MARZO 2015 - MAYO 2017"
<b>Asesor:</b> Lic. TM Luis Frank Bernal Quispe Código Docente: 0A2237	



//-

# ANEXO IV: CÓDIGO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

RECTORADO

Lima, 18 de abril del 2017

Se ha expedido:

**RESOLUCION RECTORAL N° 01992-R-17**

Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
FACULTAD DE MEDICINA  
Unidad de Gestión Investigativa y Posgrado

I  19 ABR 2017  S

REGISTRO N° 08162-17

FIRMA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

Lima, 18 de abril del 2017

Visto el expediente con registro de Mesa de Partes General N° 02996-SG-17, del Vicerrectorado de Investigación y Posgrado, sobre aprobación del Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### CONSIDERANDO:

Que el artículo 22° de la Ley Universitaria N° 30220, establece que la SUNEDU es la autoridad central de la supervisión de la calidad bajo el ámbito de su competencia, incluyendo el licenciamiento y supervisión de las condiciones del servicio educativo de nivel superior universitario; en razón de lo cual dicta normas y establece procedimientos para asegurar el cumplimiento de las políticas públicas del Sector Educación en materia de su competencia;

Que el artículo 137° del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, establece que la Universidad promueve una conducta ética y responsable del investigador en el trabajo que realiza. Esta se extiende a las personas con las que trabaja, a las que eventualmente sean sujetos de su estudio, así como a los animales y materiales que utilice y a los resultados que obtenga en la investigación;

Que mediante Oficio N° 171-VRIP-2017, el Vicerrectorado de Investigación y Posgrado remite para su aprobación la propuesta del Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con el fin de cumplir con los requerimientos de licenciamiento exigidos por la Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria - SUNEDU;

Que el Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos tiene como objetivo establecer normas generales de aplicación obligatoria referidas al comportamiento ético de las personas que participan en los procesos de investigación desarrollados por docentes, alumnos y personal de nuestra Casa Superior de Estudios, y, es de aplicación obligatoria en todos los procesos de investigación desarrollados institucionalmente en la Universidad o bajo su auspicio;

Que cuenta con el Provedo s/n de fecha 12 de abril del 2017, del Despacho Rectoral; y,

Estando dentro de las atribuciones conferidas al señor Rector por la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos;

### SE RESUELVE:

- 1° Aprobar el Código de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, que en fojas diez (10) forma parte de la presente resolución.
- 2° Encargar al Vicerrectorado de Investigación y Posgrado y a las Facultades de la Universidad, el cumplimiento de la presente resolución rectoral.

Regístrese, comuníquese, publíquese y archívese (fdo) Orestes Cachay Baza, Rector (fdo) Mariha Carolina Linares Barrantes, Secretaria General. Lo que trascrito en el presente para conocimiento y demás fines.

Atentamente,

  
**ALBERTO RONALD CÁCERES TAP**  
Jefe de la Secretaría de Administración



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
FACULTAD DE MEDICINA  
DECANATO ACADÉMICO

I  20 ABR. 2017  S

REGISTRO N° \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

## ANEXO V: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Tipo de variables	Escala de medición	Indicador	Valores finales	Instrumento de medición
SPECT con Tc99m-Octreotida	Estudio tomográfico a partir de la emisión de fotones gamma de Tc99m-OCTREOTIDA.	Imágenes con captación anormal del radiofármaco Tc99m – Octreotida en una imagen tomográfica formada en una cámara gamma SPECT.	Cualitativa	Nominal	Informe médico del estudio de SPECT	Positivo Negativo Sugiere ampliación de estudios	Ficha de recolección de datos
SPECT – CT con Tc99m-Octreotida	Estudio integrado de Tomografía Computarizada, fusionándose con el SPECT; estudio tomográfico a partir de la emisión de fotones gamma de Tc99m-OCTREOTIDA.	Imágenes con captación anormal del radiofármaco Tc99m – Octreotida en una imagen tomográfica fusionada a una imagen de tomografía computarizada, ambas adquiridas en un equipo SPECT – CT.	Cualitativa	Nominal	Informe médico del estudio de SPECT – CT	Positivo Negativo Sugiere ampliación de estudios	Ficha de recolección de datos
Tumores Neuro-endocrinos	Conjunto de enfermedades neoplásicas de una gran heterogeneidad clínica, bioquímica y biológica con una serie de características histopatológicas comunes si bien se originan en células neuroendocrinas de amplia distribución anatómica incluyendo células de la cresta neural, glándulas endocrinas, islotes endocrinos pancreáticos, tiroideos o cutáneos, y células del sistema endocrino difuso.	Anatomía patológica	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Positivo Negativo	Ficha de recolección de datos
		Ubicación de los tumores neuroendocrinos en los informes médicos	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Pancreático Gastro-intestinal Hepático Bronco-pulmonar Suprarrenal Ovárico.	Ficha de recolección de datos

## ANEXO VI: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Problema	Objetivos	Variables	Tipo de estudio	Población
<p>Correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m - OCTREOTIDA. Centro Avanzado de Medicina Nuclear. Marzo 2015 – Mayo 2017.</p>	<p>¿Cuál es la correlación entre los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m – Octreotida?</p>	<p>Objetivo General: Correlacionar los estudios SPECT y SPECT-CT en la evaluación de tumores neuroendocrinos con Tc99m - OCTREOTIDA.</p> <p>Objetivos Específicos:                      Determinar la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT con Tc99m – OCTREOTIDA.                      Determinar la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluados con el estudio SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA.                      Determinar la prevalencia de tumores neuroendocrinos evaluadas por los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m – OCTREOTIDA                      Determinar la ubicación de los tumores neuroendocrinos según órgano de afección.</p>	<p>SPECT con Tc99m-OCTREOTIDA</p> <p>SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA</p> <p>Tumores neuroendocrinos</p>	<p>Es de tipo de estudio es cuali – cuantitativo, correlacionar, con diseño observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.</p>	<p>Todos los informes médicos de los estudios SPECT y SPECT – CT con Tc99m-OCTREOTIDA en el Centro Avanzado de Medicina Nuclear en el periodo marzo 2015 – mayo 2017.</p>

## ANEXO VII: CUADROS

**CUADRO N° 01: Clasificación general en grados para tumores neuroendocrinos\***

Grado	Índice mitótico (10 HPF) <sup>a</sup>	Índice Ki - 67(%) <sup>b</sup>
G1	< 2	≤ 2
G2	2 – 20	3 – 20
G3	> 20	> 20

\* Clasificación en 3 categorías que hace referencia al grado de proliferación.  
a: 10HPF: high power field = 2mm<sup>2</sup>, recuento de, al menos, 40 campos (3 40 aumentos) evaluado en las áreas de mayor densidad mitótica.  
b: Ki-67: % en 2.000 células tumorales con mayor densidad tumoral.

**Fuente:** Rindi G, Arnold R, Bosman, FT , Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO (OMS) classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, eds. International Agency for Research on Cancer 2010:13-14.<sup>18</sup>

**CUADRO N° 02: Clasificación TNM general para los tumores neuroendocrinos**

Variable	Definición
<b>T</b>	En la presente guía se definen las 5 categorías de acuerdo con la localización del tumor primario: estómago, intestino delgado, páncreas, apéndice y colon-recto (clasificación en capítulos correspondientes).
<b>N</b>	Nódulos linfáticos regionales NX: no puede valorarse la afectación de nódulos linfáticos regionales N0: ausencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales N1: presencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales
<b>M</b>	Metástasis a distancia M0: ausencia de metástasis a distancia M1: presencia de metástasis a distancia

N y M son constantes independientemente de la localización del tumor primario.

**Fuente:** ENETS Guidelines: Well-differentiated Duodenal Tumors. Neuroendocrinology. 2006; 84:165-72.<sup>19</sup>

**CUADRO N° 03: Clasificación en estadios para tumores neuroendocrinos**

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>IIa</b>	T2	N0	M0
<b>IIb</b>	T3	N0	M0
<b>IIIa</b>	T4	N0	M0
<b>IIIb</b>	Cualquier T	N1	M0
<b>IV</b>	Cualquier t	Cualquier N	Cualquier M

A diferencia de otras clasificaciones TNM, el TX y T0 no se incluyen en esta clasificación, ya que no es posible la estadificación de la enfermedad en ausencia de tumor primario reconocible.

**Fuente:** ENETS Guidelines: Well-differentiated Duodenal Tumors Neuroendocrinology. 2006; 84:165-72. <sup>19</sup>

**CUADRO N° 04: Tipos de Flushing**

<b>Tipo de Flushing</b>	<b>Localización</b>	<b>Duración del Flushing</b>	<b>TNE o enfermedad a la que se asocia</b>	<b>Síntomas asociados</b>
<b>Eritematoso</b>	Enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y parte superior del tórax	Pocos minutos	Tumores de ciego y apéndice de poco tiempo de evolución	Palpitaciones y sensación de sofoco
<b>Violáceo</b>	Localización similar a la anterior, coloración de la piel violácea	Desde un minuto hasta varias horas	Tumores de ciego y apéndice de largo tiempo de evolución	Telangiectasias
<b>Prolongado</b>	Todo el cuerpo	Desde pocas horas hasta varios días	Carcinoma bronquial maligno	Hipersecreción de las glándulas salivales, lacrimales, hipotensión y edema facial
<b>Rojo brillante</b>	Todo el cuerpo	Desde un minuto hasta una hora	Gastritis atrófica crónica	Cualquier síntoma del síndrome carcinoide

**Fuente:** Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. In William's Textbook of Endocrinology. 10th edition. Philadelphia: Editorial Elsevier Sciences; 2003.p.1857-76. <sup>21</sup>

**CUADRO N° 05: Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes.**

<b>Nombre</b>	<b>Péptido activo</b>	<b>Incidencia (nuevos casos/millón/hab/año)</b>	<b>Localización</b>	<b>% de malignidad</b>	<b>% de asociación a MEN 1</b>	<b>Síntomas más frecuentes</b>
<b>Insulinoma</b>	Insulina	1 - 2	Páncreas 99%	< 10	4 - 5	Hipocalcemia
<b>Síndrome Zollinger-Ellison</b>	Gastrina	0,5 - 1,5	Duodeno 70%	60 - 90	20 - 25	Úlcera péptica
<b>VIPoma</b>	VIP	0,05 - 0,2	Páncreas 90%	40 - 70	6	Diarrea acuosa, hipocalcemia, hipoclorhidria
<b>Glucagonoma</b>	Glucagón	0,01 - 0,1	Páncreas 100%	50 - 80	1 - 20	Eritema necrolítico migratorio, estomatitis, entre otras
<b>Somatostatino- ma</b>	Somatostatina	Raro	Páncreas 55%	> 70	45	Colelitiasis, esteatorrea, diabetes
<b>GHRHoma</b>	Hormona del crecimiento	Desconocida	Páncreas 30%	> 60	16	Acromegalia
<b>ACTHoma</b>	ACTH	Raro	Páncreas	> 95	Raro	Cushing
<b>Hipercalcemia Maligna</b>	Desconocida	Raro	Páncreas	84	Raro	Alteraciones óseas y litiasis renal
<b>Tumor productor de calcitonina</b>	Calcitonina	Raro	Páncreas	80	16	Síndrome carcinoide

**Fuente:** Farreras R. Endocrinología. En: Medicina Interna. [Edición en CD-ROM] 14ta edición. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2000. <sup>22</sup>

**CUADRO N° 06: Afinidades (IC<sub>50</sub>) de diferentes análogos de somatostatina para los receptores de sstr1 a sstr5**

<b>Análogo de Somatostatina</b>	<b>sstr1</b>	<b>sstr2</b>	<b>sstr3</b>	<b>sstr4</b>	<b>sstr5</b>
SS-28 nativa	5.2	2.7	7.7	5.6	4.0
In-DPTA-octreotide	> 10000	22	182	>1000	237
In-DOTA-(Tyr3)octreotide (DOTA-TOC)	> 10000	4.6	120	230	130
Y-DOTA-TOC	> 10000	11	389	> 10000	114
Ga-DOTA-TOC	> 10000	2.5	613	> 1000	73
DOTA-lanreótide (DOTA-LAN)	> 10000	26	771	> 10000	73
DOTA-(Tyr3)octreotate (DOTA-TATE)	> 10000	1.5	> 1000	453	547
In-DOTA(1-NaI3)octreotide (DOTANOC)	> 10000	2.9	8	227	11.2
Y-DOTA(1-NaI3)octreotide (DOTANOC)	> 1000	3.3	26	> 1000	10.4
In-DOTA-NOC-ATE	> 10000	2	13	160	4.3
In-DOTA-BOC-ATE	> 1000	1.4	5.5	135	3.9

**Fuente:** Rufini V, Calcagni M L, Baum R P. Imaging of Neuroendocrine Tumors. Semin Nucl Med 2006; 36:228-247.<sup>30</sup>

**CUADRO N° 07: Protocolo de adquisición de la gammagrafía con Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida**

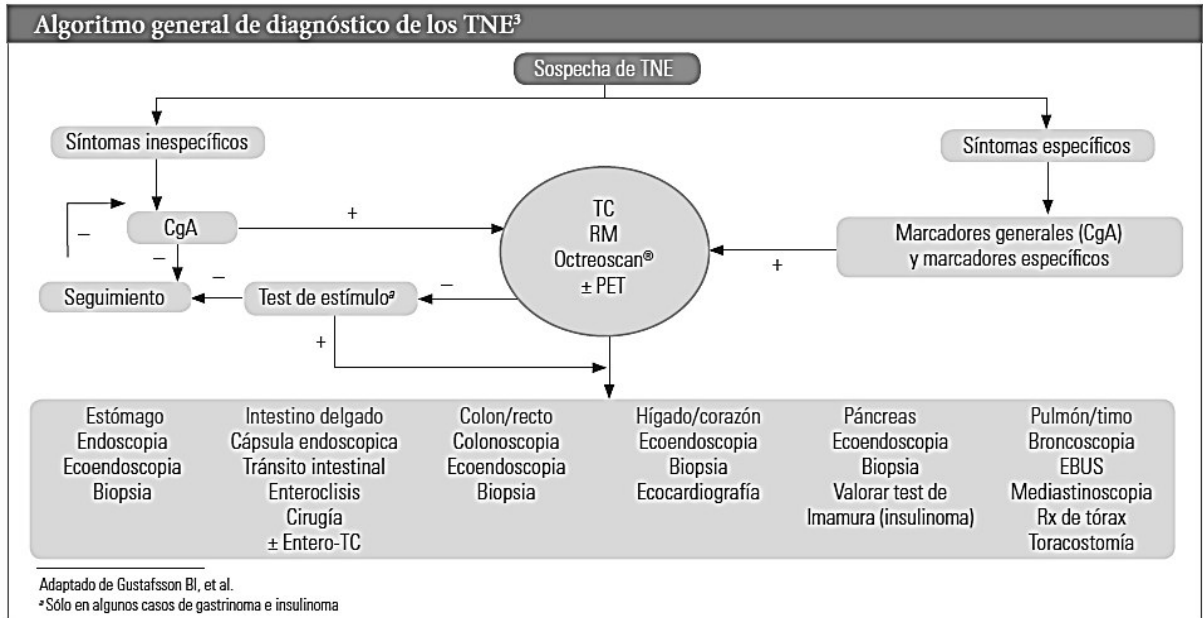
Colimador	LEHR, colimadores paralelos
Ventana de energía	140 KeV con 20% de ventana
Imágenes planares (anterior y posterior) Matriz de 128x128 o 256x256	2 horas – 5 min/imagen 4 horas – 7 min/imagen 24 horas – 24 min/imagen
Cuerpo total (matriz de 256x1024)	Velocidad del escaneo 2 horas – 15 cm/min 4 horas – 10 cm/min 24 horas – 5 cm/min
SPECT o SPECT/CT Matriz de adquisición de 128x128	Rotación de 360°, muestreo angular 3° 2 horas – 20 seg/proyección 4 horas – 30 seg/proyección

**Fuente:** Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of Tc99m-EDDA-hynic-toc with 111InDTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. J Nuc Med. 2003; 44(5):708-16.<sup>37</sup>



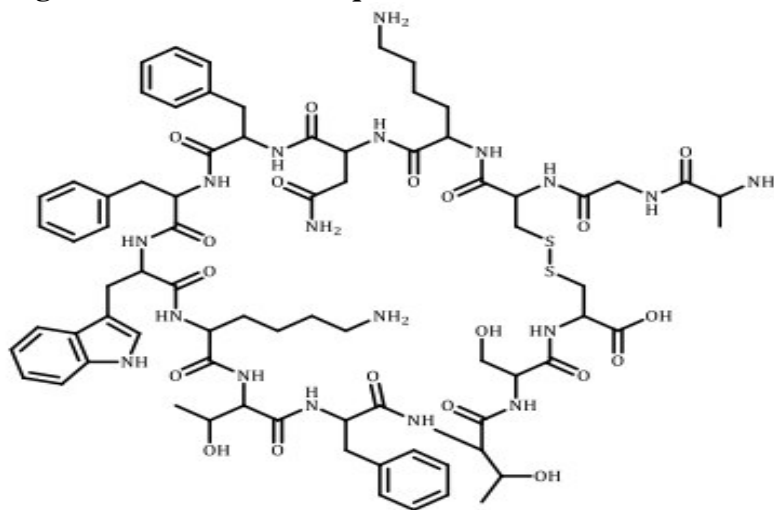
## ANEXO VIII: IMÁGENES

**Imagen N° 01: Algoritmo general de los tumores neuroendocrinos**



**Fuente:** Gustafsson BI, Kidd M, Modlin M. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20; 1-12.<sup>20</sup>

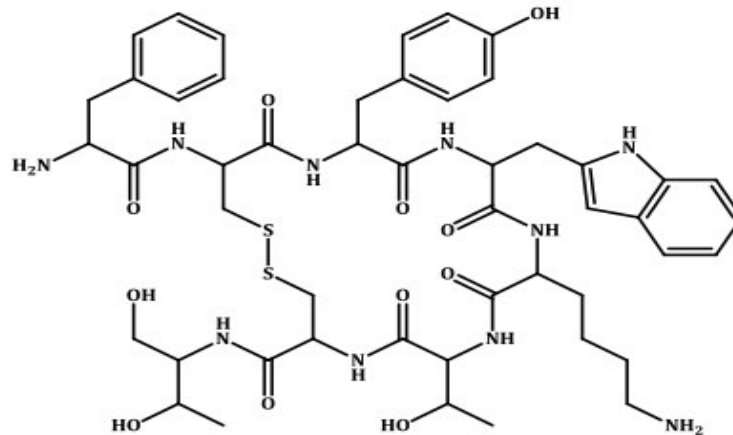
**Imagen N° 02: Estructura química de la somatostatina SS14**



**Fuente:** Teunissen JJM, Kwekkeboom D J, Valkema R, Krenning E P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18 S27-S51.<sup>25</sup>

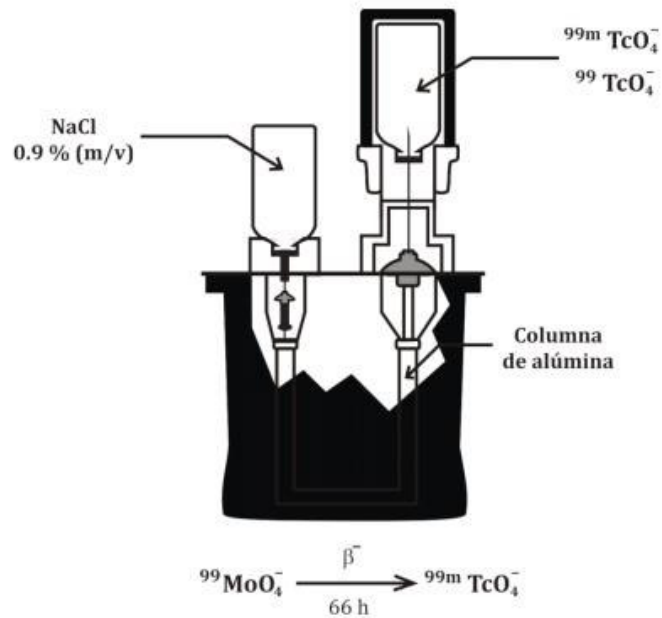


**Imagen N° 05: Estructura química del Tyr3-Octreótido**



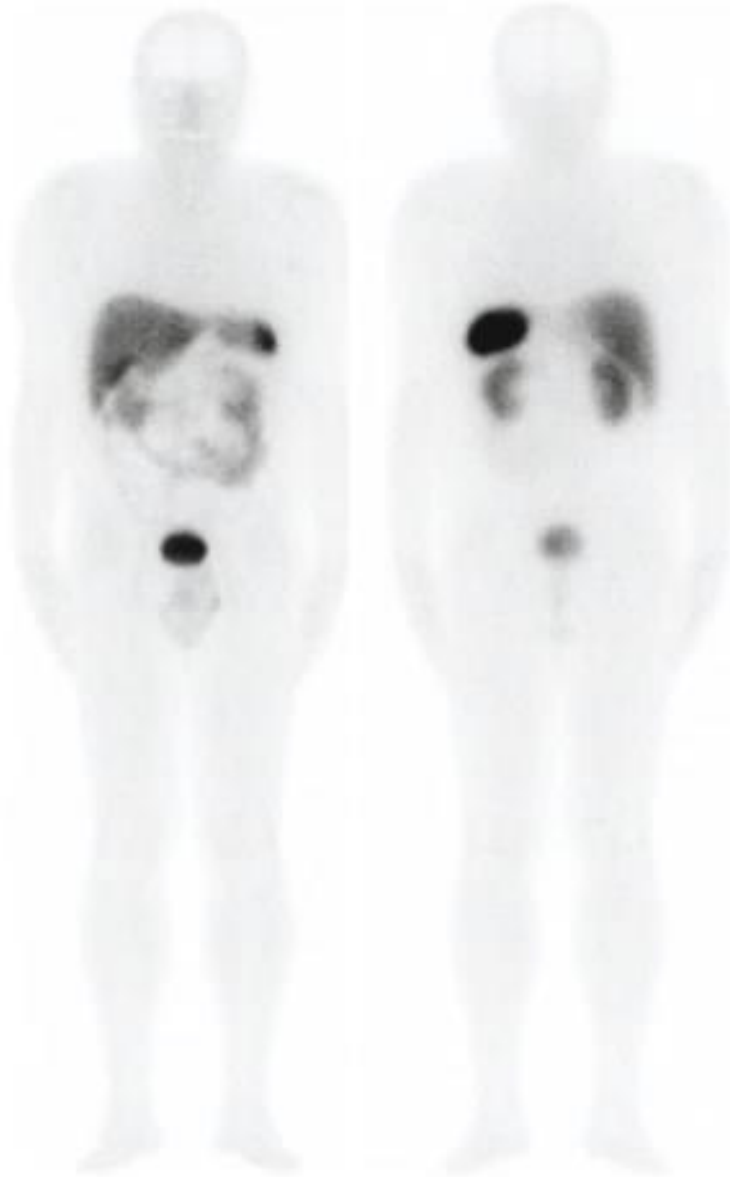
**Fuente:** A. González-Vázquez, G. Ferro-Flores, C. Arteaga de Murphy, and Z. Gutiérrez-García, "Biokinetics and dosimetry in patients of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide prepared from lyophilized kits," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 64, no. 7, pp. 792-797, 2006.<sup>32</sup>

**Imagen N° 06: Componentes de un Generador de Tc99m**



**Fuente:** T. C. Pinkerton, C. P. Desilets, D. J. Hoch, M. V. Mikelsons, and G. M. Wilson, "Bioinorganic activity of technetium radiopharmaceuticals," *Journal of Chemical Education*, vol. 62, no. 11, pp. 965-973, 1985.<sup>35</sup>

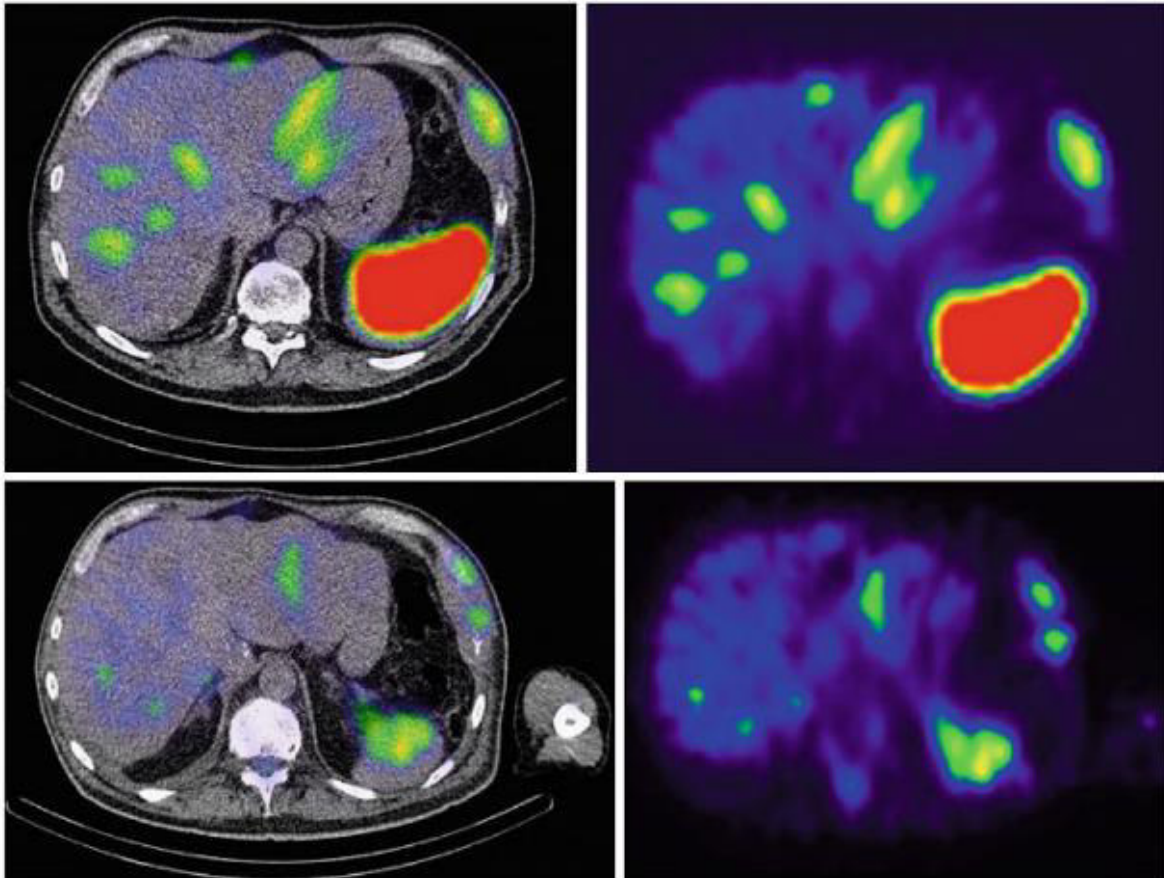
**Imagen N° 07: Imágenes cuerpo entero tomado a las 4 horas postinyección de la distribución normal del Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida**



**Fuente:** Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of TC99m-EDDA-hynic-toc with 111inDTpa-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. J Nuc Med. 2003; 44(5):708-16.<sup>37</sup>

**Imagen N° 08: SPECT/CT CON Tc99m-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotida**

4 HORAS POSTINYECCIÓN.



**Fuente:** Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of Tc99m-EDDA-hynic-toc with  $^{111}\text{In}$ DTpa-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nuc Med.* 2003;44(5):708-16<sup>37</sup>