



**ESTUDIO DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PET/RM  
[<sup>68</sup>GA]GA-DOTA-TOC EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA Y  
PARAGANGLIOMA EN EL MARCO DE LA TERAGNOSIS, Y SU IMPLICACIÓN EN  
LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CON RADIOFÁRMACOS  
([<sup>177</sup>LU]LU-DOTA-TATE Y [<sup>131</sup>I]-MIBG).**

**STUDY OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF  
[<sup>68</sup>GA]GA-DOTA-TOC PET/MRI IN PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA  
AND PARAGANGLIOMA IN THE FRAMEWORK OF THERAGNOSIS, AND ITS  
IMPLICATION IN THE THERAPEUTIC STRATEGY WITH RADIOPHARMACEUTICALS  
([<sup>177</sup>LU]LU-DOTA-TATE AND [<sup>131</sup>I]-MIBG).**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR  
**STEFAN GUILLERMO PRADO WOHLWEND**

DIRECTORES

DRA PILAR BELLO ARQUES

DR JUAN FRANCISCO MERINO TORRES

Doña Pilar Bello Arques, jefe de servicio de Medicina Nuclear en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Don Juan Francisco Merino-Torres, profesor titular del Departamento de Medicina de la Universitat de València y jefe de servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral elaborada mediante el compendio de artículos, titulada “ESTUDIO DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PET/RM [<sup>68</sup>GA]GA-DOTA-TOC EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA EN EL MARCO DE LA TERAGNOSIS, Y SU IMPLICACIÓN EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CON RADIOFÁRMACOS ([<sup>177</sup>LU]LU-DOTA-TATE Y [<sup>131</sup>I]-MIBG)”, que presenta Don Stefan Guillermo Prado Wohlwend para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Medicina Nuclear y de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y que dicho trabajo reúne los requisitos para su presentación y defensa.

Y, para que así conste, firman la presente en Valencia, a 55 de jjuilio de 2023.

MARIA PILAR| Firmado digitalmente  
BELLO| por MARIA PILAR|  
ARQUES BELLO|ARQUES  
Fecha: 2023.07.05  
13:25:05 +02'00'

Fdo. Dña. Pilar Bello Arques

JUAN FRANCISCO| Firmado digitalmente  
MERINO| por JUAN FRANCISCO|  
TORRES MERINO|TORRES  
Fecha: 2023.07.05  
13:32:51 +02'00'

Fdo. D Juan Francisco Merino-Torres

## AGRADECIMIENTOS

Desearía mostrar mi agradecimiento a todas las personas que, de una u otra forma, han contribuido a hacer más fácil la elaboración de esta tesis.

En primer lugar, a los pacientes que participaron en el estudio. La realización de dos exploraciones de imagen en un mismo día es un proceso agotador, y en todo momento se mostraron dispuestos e ilusionados por participar en una investigación que avanzara sobre el conocimiento de su enfermedad, mostrando una calidad humana extraordinaria.

A mis directores de tesis, la Dra. Pilar Bello Arques y el Dr. Juan Francisco Merino Torres por su proximidad, accesibilidad, consejos y por convertir en fácil lo difícil.

A los compañeros del Comité de Tumores Neuroendocrinos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, desde donde se gestó este proyecto, y en especial a la Dra. Maribel del Olmo, que me acompañó y ayudó en gran parte de las publicaciones.

A mi familia y amigos por apoyarme y porque durante este tiempo no los he disfrutado como habría deseado.

A Javier, por acompañarme, tolerarme y por su apoyo incondicional todos los días.

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introducción.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Descripción de la enfermedad y epidemiología.....  | 2         |
| 1.2. Histopatología.....  | 3         |
| 1.3. Genética.....  | 4         |
| 1.4. Diagnóstico.....   | 6         |
| 1.4.1. Sintomatología.....  | 6         |
| 1.4.2. Diagnóstico bioquímico.....  | 7         |
| 1.4.3. Diagnóstico por imagen.....  | 8         |
| 1.4.4. Diagnóstico por imagen de medicina nuclear.....  | 10        |
| 1.4.5. Comparación y discusión entre las modalidades de imagen.....                             | 17        |
| 1.5. Estratificación de riesgo.....   | 19        |
| 1.6. Seguimiento.....   | 19        |
| 1.7. Tratamiento.....   | 20        |
| 1.7.1 Opciones de TRT en PPGL.....  | 22        |
| 1.8. Concepto de teragnosis.....  | 34        |
| 1.8.1. Teragnosis aplicada a PPGL.....  | 36        |
| 1.9. Importancia y justificación clínica del estudio y desarrollo de la teragnosis en PPGL..... | 39        |
| <b>2. Hipótesis y objetivos.....</b>  | <b>42</b> |
| 2.1. Hipótesis.....   | 43        |
| 2.1.1. Hipótesis primarias.....   | 43        |
| 2.1.2. Hipótesis secundarias.....   | 43        |
| 2.2. Objetivos.....   | 43        |
| 2.2.1. Objetivo general.....  | 43        |
| 2.2.2. Objetivos específicos.....   | 44        |
| <b>3. Metodología, resultados y discusión de los artículos publicados.....</b>                  | <b>45</b> |
| 3.1. Artículo 1.....  | 46        |
| 3.1.1. Metodología.....   | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1.2. Protocolos de tratamiento y seguimiento..... | 47        |
| 3.1.3. Resultados y discusión.....                  | 48        |
| 3.2. Artículo 2.....                                | 56        |
| 3.2.1. Metodología.....                             | 56        |
| 3.2.2. Resultados y discusión.....                  | 58        |
| 3.3. Artículo 3.....                                | 66        |
| 3.3.1. Metodología.....                             | 66        |
| 3.3.2. Resultados y discusión.....                  | 69        |
| <b>4. Conclusiones.....</b>                         | <b>83</b> |
| <b>5. Bibliografía.....</b>                         | <b>89</b> |

## ABREVIATURAS

AA: Aminoácidos

AAS: Análogos de la somatostatina

CSDE1: Gen E1 que contiene el dominio de choque frío

CVD: Esquema ciclofosfamida-vincristina-dacarbazina

DP: Progresión de enfermedad.

E: Epinefrina

ES: Especificidad

GEP: Gastroenteropancreáticos

DA: Dopamina

DCR: Tasa de control de enfermedad

DWI: Secuencias potenciadas en difusión

HAS [<sup>131</sup>I]MIBG: MIBG de alta actividad específica

LSA [<sup>131</sup>I]MIBG: MIBG de baja actividad específica o convencional

MAML3: Coactivador transcripcional 3

MAX: Factor X ligado a Myc

MIBG: Metaiodobencilguanidina

NE: Norepinefrina

NF1: Tumor supresor de la neurofibromina 1

KS: Escala cualitativa de Krenning

OZ: Órgano de Zuckerkandl

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET/TC-SSTR: PET/TC de receptores de somatostatina

PFS: Supervivencia libre de progresión de enfermedad

PGL: Paragangliomas

PHEO: Feocromocitomas

PPGL: Feocromocitomas y Paragangliomas

PRRT Terapia con péptidos radiomarcados

PRRT-Lu: PRRT con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE

PRRT-Y: PRRT con [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC

PSF: Función de dispersión de punto

RET: Protooncogén reorganizado durante la transfección

RM: Resonancia magnética nuclear

S Sensibilidad

SDH: Succinato deshidrogenasa

SDHAF2: Succinato deshidrogenasa factor de montaje 2

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SSTR SPECT/CT: Estudios SPECT/TC de receptores de la somatostatina

SSTR: Receptores de la somatostatina

SSTR RADS: SSTR Reporting and Data System

TC: Tomografía computarizada

TMEM127: Proteína transmembrana 127

TNE: Tumores neuroendocrinos

TLR: *Target to liver ratio*

TOF: Tecnología de tiempo de vuelo

TRT: *Targeted radionuclide therapies*

VHL: Von Hippel-Lindau

VMAT: Transportadores de monoaminas vesiculares

[<sup>123</sup>I]MIBG: Metayodobencilguanidina marcada con <sup>123</sup>I

[<sup>131</sup>I]MIBG: Metayodobencilguanidina marcada con <sup>131</sup>I

[<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC: L-6(18F)fluoro-3,4-dihidroxifenilalanina PET/TC

[<sup>18</sup>F]FDG PET/TC: [<sup>18</sup>F]fluorodeoxiglucosa PET/TC

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1-1: Correlación entre los clústers genéticos, la localización de las lesiones, el riesgo de metástasis y la imagen funcional de primera elección.....  | 6  |
| Figura 1-2: Imágenes funcionales con (de izquierda a derecha) [ <sup>123</sup> I]MIBG, [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTA-TOC y [ <sup>18</sup> F]FDG en un paciente con PHEO metastásico que presentó captación con todos los radiofármacos.....  | 16 |
| Figura 1-3: Comparativa entre las diferentes técnicas de imagen en un paciente con TNR pancreático. Imagen superior A. TC. B. SPECT/TC SSTR. C. RM potenciada en T2. D. RM potenciada en DWI. E. PET/TC SSTR. F. PET/RM SSTR. Imagen inferior: comparativa entre imagen planar gammagráfica y “máximo intensidad projection” de PET/TC y PET/RM. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 40 (2021) 259–260..... | 18 |
| Figura 1-4: Posicionamiento terapéutico de la TRT en PPGL.....   | 21 |
| Figura 1-5: Mecanismo de acción del [ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65.....  | 23 |
| Figura 1-6: Protocolo de administración de [ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65.....   | 25 |
| Figura 1-7: Comparativa entre estudio pretratamiento [ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTA-TOC PET/TC y rastreo de distribución a las 24h tras terapia con [ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Frontiers. February 2022   Volume 13   Article 778322.....  | 27 |
| Figura 1-8: Manejo de la crisis catecolaminérgica. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65.....   | 28 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 1-9: Mecanismo de producción de los dos radiofármacos utilizados en TRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....  | 30 |
| Figura 1-10: Protocolo de administración de [ <sup>131</sup> I]MIBG.....   | 32 |
| Figura 1-11: Comparativa entre estudio pretratamiento [ <sup>123</sup> I]MIBG y rastreo de distribución a las 24h tras terapia con [ <sup>131</sup> I]MIBG. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....  | 32 |
| Figura 1-12: Tipo de emisiones radiactivas y su utilización en la teragnosis de Medicina Nuclear.....  | 35 |
| Figura 1-13: Pares teragnósticos utilizados en PPGL.....   | 36 |
| Figura 1-14: Características derivadas el tumor, del paciente y de las imágenes fenotípicas que se deben valorar para planificar una TRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....  | 38 |
| <br>   |    |
| Figura 3-1: Distribución de las respuestas a tratamiento por grupo de tratamiento. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....   | 50 |
| Figura 3-2: A. Porcentaje de pacientes estudiados con imagen SSTR y [123I]MIBG. B. Proporción de expresión de las dianas terapéuticas en los pacientes evaluados con ambas modalidades diagnósticas. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322..... | 52 |
| Figura 3-3: Curvas de Kaplan-Meier y diagrama de cajas de PFS en función de la modalidad terapéutica. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....  | 53 |
| Figura 3-4: Curvas de Kaplan Meier en función de la localización primaria e histograma de PFS en función de la localización primaria y la modalidad terapéutica. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....                                     | 53 |
| Figura 3-5: Distribución de las metástasis en función de la modalidad de TRT administrada. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . February 2022   Volume 13   Article 778322.....   | 54 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 3-6: Flujo de estrategia de búsqueda de inclusión y exclusión de artículos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . 10.3389/fendo.2022.957172.....  | 57 |
| Figura 3-7: Distribución de las modalidades de TRT en función de la localización primaria. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . 10.3389/fendo.2022.957172.....   | 61 |
| Figura 3-8: Estimación de la PFS de ambas modalidades en función del año. Los círculos son proporcionales al tamaño muestral. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . 10.3389/fendo.2022.957172.....  | 61 |
| Figura 3-9: Gráfica de efectos condicionales que describe la relación entre ambos tratamientos, la PFS y la proporción de PHEO. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . 10.3389/fendo.2022.957172.....  | 63 |
| Figura 3-10: Flujo de información de las imágenes funcionales, perfil del paciente y características del tumor para la selección de la modalidad de TRT. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. <i>Frontiers</i> . 10.3389/fendo.2022.957172.....   | 65 |
| Figura 3-11: Protocolo de realización de PET/TC y PET/RM el mismo día.....   | 67 |
| Figura 3-12: A y B. Tamaño y localización en función del número de nuevas lesiones detectadas. Panel inferior: media de tamaño, SUVmax y TLR de las nuevas lesiones. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. <i>Cancer Imaging</i> (2023) 23:4.....   | 71 |
| Figura 3-13: Concordancia en la detección de lesiones entre ambas exploraciones, global y por localización. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. <i>Cancer Imaging</i> (2023) 23:4.....  | 72 |
| Figura 3-14: A. TLR de PET/TC y PET/RM en función del tamaño. B. Diferencias en el TLR entre ambas exploraciones en función del tamaño. C. Diagrama de cajas con los valores del TLR en PET/TC y PET/RM. D. Distribución del tamaño de las lesiones. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. <i>Cancer Imaging</i> (2023) 23:4..... | 73 |
| Figura 3-15: A. Distribución del TLR en función a los cuartiles de tamaño en PET/TC (A) y PET/RM (B). Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. <i>Cancer Imaging</i> (2023) 23:4.....  | 74 |
| Figura 3-16: A. Lesiones que modificaron el KS en función de la localización. B. Nuevas lesiones con $KS \geq 3$ . Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. <i>Cancer Imaging</i> (2023) 23:4.....   | 75 |

Figura 3-17: Comparativa entre las imágenes PET/TC y PET/RM en el paciente 15. Se detectó una nueva lesión ósea y hepática en la PET/RM. A. Proyección de máxima intensidad en PET/TC. B. Proyección de máxima intensidad en PET/RM. C. PET/TC en ventana de hueso. D. PET/RM potenciada en T2. E. PET/TC en ventana de partes blandas. F. PET/RM En T2 con saturación grasa. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. *Cancer Imaging* (2023) 23:4.....75

Figura 3-18: Diagrama del estudio y del perfil de pacientes que se podrían beneficiar de la PET/RM frente a la PET/TC. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. *Cancer Imaging* (2023) 23:4.....81

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Descripción de la escala de Krenning y SSTRADS. Extraída de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 41 (2022) 55–65.....13

Tabla 1-2: Exploraciones de imagen funcional para el estudio de PPGL y sus aplicaciones. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322.....16

Tabla 1-3: Características de los isótopos radiactivos utilizados en PRRT.....23

Tabla 1-4: Pares teragnósticos utilizados en Medicina Nuclear y sus respectivas indicaciones.....35

Tabla 1-5: Selección de la TRT en función de la expresión de las dianas en los estudios de planificación de Medicina Nuclear.....37

Tabla 1-6: Radiofármacos en la TRT de PPGL, dianas terapéuticas, radiofármacos necesarios para su planificación y propiedades. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172.....39

Tabla 3-1: Características de los pacientes, las imágenes funcionales realizadas, los ciclos y la respuesta al tratamiento de los pacientes del grupo PRRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322.....48

|   |    |
|---|----|
| Tabla 3-2: Características de los pacientes, las imágenes funcionales realizadas, los ciclos y la respuesta al tratamiento del grupo [ <sup>131</sup> I]MIBG. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Frontiers. February 2022   Volume 13   Article 778322..... | 50 |
| Tabla 3-3: Estudios incluidos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. Frontiers. 10.3389/fendo.2022.957172.....   | 59 |
| Tabla 3-4: Características de los pacientes incluidos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. Frontiers. 10.3389/fendo.2022.957172.....   | 60 |
| Tabla 3-5: Modelo de regresión ponderado a tamaño muestral comparando PRRT-Lu y [ <sup>131</sup> I]MIBG.....  | 62 |
| Tabla 3-6: Modelo de regresión lineal bayesiana considerando que los tratamientos no afectaban por igual a la localización adrenal vs extra adrenal.....  | 62 |
| Tabla 3-7: Características generales de los pacientes incluidos en el protocolo.....  | 69 |
| Tabla 3-8: Características de cada paciente incluido en el estudio.....   | 70 |
| Tabla 3-9: SUVmax, SUVmedio y desviación estándar de las lesiones y los tejidos de referencia (hígado y bazo).....  | 72 |

## RESUMEN

Los paragangliomas y feocromocitomas son tumores derivados de las células neuroendocrinas procedentes de la cresta neural, que se pueden localizar desde el cráneo hasta el sacro, con especial predilección por los glomus de cabeza y cuello, a lo largo del nervio vago, en mediastino, médula adrenal y regiones paraórticas abdominopélvicas. Son tumores raros con una incidencia anual entre 0.1-0.6 por 100.000 habitantes, con la mayor susceptibilidad oncológica al síndrome de cáncer hereditario con al menos 22 genes identificados. Entre un 30-40% asocian una mutación germinal identificable y un 46% muestran mutaciones somáticas. No se han descrito características histológicas que permitan predecir su comportamiento, pero todos tienen potencial de metastatizar. La sintomatología que producen se deriva principalmente de su capacidad para producir un exceso de catecolaminas y de la compresión de estructuras vecinas. En la enfermedad metastásica la supervivencia a los 5 años es del 60-70%.

El diagnóstico de este tipo de tumor es clínico, genético, bioquímico y por imagen. Dentro de la imagen clínica se suman las imágenes anatómicas a los estudios de imagen funcional, que presentaran diferentes rendimientos en función de la localización, multifocalidad y estatus genético del paciente.

La primera opción terapéutica en la enfermedad localizada o oligometastásica es la cirugía, pero por constituir una enfermedad rara, en la enfermedad metastásica se dispone de pocas terapias sistémicas y entre ellas las terapias con radioligandos son opciones prometedoras en la enfermedad lenta o moderadamente progresiva. Las terapias con radiofármacos se encuadran en el concepto de medicina personalizada y de precisión de la teragnosis, que se describe como la posibilidad de utilizar moléculas con afinidad específica por determinados tumores, tanto para su diagnóstico, como para su tratamiento. Los feocromocitomas y paragangliomas son el exponente más complejo de aplicación de la teragnosis en Medicina Nuclear por disponer de dos pares teragnósticos focalizados en dos dianas; los receptores de somatostatina y transportadores de norepinefrina, para el tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG respectivamente. No obstante, no hay un claro consenso clínico, sobre qué radiofármaco seleccionar o su secuenciación, en especial en los pacientes que son potenciales candidatos a ambos, y las publicaciones al respecto son series heterogéneas que no abordan todas las variables de la enfermedad. Es necesario optimizar los estudios diagnósticos, conocer su capacidad para delimitar las dianas terapéuticas y conocer el perfil adecuado del paciente para

cada tratamiento, sus tasas de respuesta y comorbilidades, todo ello englobado dentro de un mismo concepto: la teragnosis.

Esta tesis resulta de un compendio de tres artículos. El objetivo general de estos trabajos fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la exploración diagnóstica emergente PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC, su implicación en la teragnosis y analizar el impacto de la terapia con radiofármacos ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG) en términos de respuesta a tratamiento en pacientes con paragangliomas y feocromocitomas con el fin de optimizar qué pacientes son candidatos a estas terapias y en qué línea del esquema terapéutico deben administrarse.

Para ello se realizaron tres estudios:

1. Un estudio observacional retrospectivo en 17 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma irresecable y/o metastásico. Se estudió la respuesta a tratamiento, con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG, en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de control de enfermedad. Además, se evaluaron las imágenes fenotípicas utilizadas en el diagnóstico y planificación de la terapia con estos fármacos y la posibilidad de que los pacientes fueran candidatos a ambos tratamientos.
2. Una revisión sistemática comparativa de 27 artículos con un total de 636 pacientes, evaluando el perfil del paciente, el procedimiento de tratamiento, el seguimiento, y diferencias en la respuesta global y en función de la localización entre [<sup>131</sup>I]MIBG y [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE en términos de supervivencia libre de progresión de enfermedad.
3. Estudio prospectivo en 25 pacientes con paragangliomas y feocromocitomas metastásicos o irresecables, con la adquisición consecutiva de PET/TC y PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC con el objetivo de validar la utilidad y rendimiento diagnóstico de la PET/RM en comparación con el estándar diagnóstico actual PET/TC. Se estudió el grado de concordancia entre ambas pruebas, para determinar en qué entornos clínicos la PET/RM puede tener una mayor rentabilidad diagnóstica, y finalmente seleccionar qué pacientes podrían beneficiarse de ella.

El primer trabajo objetivó en el grupo de tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE una supervivencia libre de progresión general de 29 meses, que fue de 25,6 meses en paragangliomas y de 35,6 meses en feocromocitomas, con una tasa de control enfermedad inicial del 88,8%. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la toxicidad hematológica grado 1 y los síntomas gastrointestinales (33,3% y 22,2%, respectivamente). En el grupo [<sup>131</sup>I]MIBG la supervivencia libre de progresión de enfermedad general fue de 18,5 meses, por subgrupos alcanzó los 27,6 meses en paragangliomas, y los 13 meses en feocromocitomas, con una tasa de

control de enfermedad del 66,6%. Se observó un efecto secundario gastrointestinal y un evento adverso de toxicidad hematológica de grado 2 y dos pacientes presentaron elevación de la tensión arterial. En ambos tratamientos se observó una asociación entre el número de líneas de tratamientos previos administrados y la disminución de la supervivencia libre de progresión de enfermedad. Al evaluar las imágenes fenotípicas utilizadas en el diagnóstico y selección de tratamiento se observó que en el 50% de los pacientes hubo adecuada captación para administrar ambos tratamientos, y en otro 25% ambas dianas terapéuticas se expresaban de forma heterogénea, abriendo la puerta a una posible terapia secuencial. Dos de los pacientes se trataron de forma secuencial con ambos radiofármacos con un adecuado margen de seguridad.

En la revisión sistemática de la literatura existente se objetivó que la [<sup>131</sup>I]MIBG se administró preferentemente como primera línea sistémica, mientras que la [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE se administró en líneas más posteriores. Los estudios fueron muy heterogéneos y no especificaron los síndromes genéticos de los pacientes. La mayoría de los pacientes se trataron con [<sup>131</sup>I]MIBG (76,6%). En el grupo [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, la mayoría fueron paragangliomas (83,3%), mientras que en el grupo [<sup>131</sup>I]MIBG, las localizaciones primarias fueron similares (46,9 vs. 53%) pero casi la totalidad de los feocromocitomas se trataron con [<sup>131</sup>I]MIBG (92,4%). La supervivencia libre de progresión no ponderada fue de 25,43 meses para [<sup>131</sup>I]MIBG y 29,55 para [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Si esta variable se ponderaba al tamaño muestral la supervivencia libre de progresión de enfermedad fue 10 meses superior con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Ponderando la supervivencia a la proporción de feocromocitomas en las muestras, el tiempo hasta la progresión del grupo de [<sup>131</sup>I]MIBG disminuyó en 1,9 meses por cada 10% de aumento en la proporción de feocromocitomas en las series.

Los resultados de los dos trabajos previos mostraron mejores resultados del tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, incluso en la localización adrenal, y además indicaron que parte considerable de los pacientes eran susceptibles a ambos tratamientos. En este contexto evaluamos y validamos la exploración emergente para la detección de receptores de somatostatina que es la PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC. Esta exploración no sólo se mostró válida, sino que incrementó la precisión diagnóstica en un 14,6% con respecto a la técnica estándar PET/TC, detectando lesiones de pocos milímetros y mostrando mayor potencia diagnóstica en el hígado y el hueso. Más allá de la detección de nuevas lesiones, observamos que la PET/RM cuantificó mejor la densidad de receptores de somatostatina en las lesiones, convirtiéndolas en candidatas a terapia con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. En los pacientes con enfermedad milimétrica metastásica cerca de un 25% de las lesiones por paciente, incrementaron su captación pasando a valores susceptibles de terapia con radioligandos demostrándose que estaban

infradiagnosticadas por la PET/TC, aunque en la práctica clínica habitual modificaron la actitud en un 12% de los pacientes. Estos hallazgos nos permitieron esbozar el perfil de paciente más adecuado para la realización de PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC frente a la PET/TC.

## SUMMARY

Paragangliomas and pheochromocytomas are tumors derived from neuroendocrine cells from the neural crest. They can be located from the skull to the sacrum, especially in the glomus of the head and neck, along the vagus nerve, in the mediastinum, spinal cord, adrenal and abdominopelvic para aortic regions. These are rare tumors with an annual incidence between 0.1-0.6 per 100,000, with the highest oncological susceptibility to hereditary cancer syndrome with at least 22 identified genes. Around 30-40% associate an identifiable germinal mutation and 46% display somatic mutations. No histological characteristics have been described to predict their behaviour, but all of them have the potential to metastasize. The symptoms are mainly caused from their ability to produce an excess of catecholamines and the compression of neighbouring structures. In metastatic disease, the 5-year survival rate is 60-70%.

The diagnosis of paragangliomas and pheochromocytomas is clinical, genetic, biochemical and by medical imaging. Within the clinical image, both anatomical and functional images are available, which will present different performances depending on the location, multifocality and genetic patient status.

The first therapeutic option in localized or oligometastatic disease is surgery, but because it is a rare disease, few systemic therapies are available in metastatic involvement, and radionuclide therapies are promising options in slow or moderately progressive disease. Therapeutics with radiopharmaceuticals fit into the concept of personalized and precision medicine of theragnosis, which is described as the possibility of using molecules with a specific affinity for certain tumors, both for their diagnosis and for their treatment. Pheochromocytomas and paragangliomas are the most complex example of the application of theragnosis in Nuclear Medicine by the fact of having two theragnostic pairs focused on two targets: somatostatin receptors and norepinephrine transporters, to be treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG respectively. However, there is no clear clinical consensus on which radiopharmaceutical to select or the correct sequence, especially in patients who are candidates for both therapies, because the published reports are heterogeneous series that do not globally evaluate patient characteristics.

It is necessary to optimize the diagnostic studies, to know their ability to delimit the therapeutic targets and to explore the appropriate profile of the patient for each treatment, their response rates and comorbidities. All of this encompassed within the same concept: theragnosis.

This thesis results from a compendium of three articles. The general objective of these studies was to evaluate the diagnostic performance of the emergent diagnostic exploration [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/MRI and its implication in theragnosis. The secondary objective was to analyze the impact of therapy with radiopharmaceuticals ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG) in terms of response to treatment in patients with paragangliomas and pheochromocytomas. All this with a view to optimize which patients are candidates for these therapies and in which line of the therapeutic diagram they should be administered.

To this end, three studies were carried out:

1. A retrospective observational study in 17 patients with unresectable and/or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Response to treatment, with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and/or [<sup>131</sup>I]MIBG, was studied in terms of progression-free survival and disease control rate. In addition, the phenotypic images used in the diagnosis and therapy planning, and the eligibility of the patients for both therapies were assessed.
2. A comparative systematic review of 27 articles with a total of 636 patients, evaluating patient profile, treatment procedure, follow-up, and differences in overall and location-based response between [<sup>131</sup>I]MIBG and [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in terms of progression-free survival.
3. Prospective study in 25 patients with metastatic or unresectable paragangliomas and pheochromocytomas, with consecutive acquisition of PET/CT and [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/MRI with the aim of validating the usefulness and diagnostic performance of PET/MRI compared to the current diagnostic standard, PET/CT. The degree of concordance between the two tests was studied to determine in which clinical settings PET/MRI may have greater diagnostic yield, and ultimately to determine which patients could benefit from it.

The first study reported an overall progression-free survival of 29 months in the treatment group with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, which was 25,6 months in paragangliomas and 35,6 months in pheochromocytomas, with a rate of initial disease control of 88,8%. The most frequent side effects were Grade 1 haematological toxicity and gastrointestinal symptoms (33,3% and 22,2%, respectively). In the [<sup>131</sup>I]MIBG group, the overall disease progression-free survival was 18,5 months; by subgroups, the PFS reached 27,6 months in paragangliomas, and 13 months in

pheochromocytomas, with a disease control rate of 66,6%. One gastrointestinal side effect and one Grade 2 haematological toxicity adverse event were observed, and two patients experienced elevated blood pressure. In both treatments, an association was observed between the delay in administration in the therapeutic scheme and the decrease in progression-free survival. When evaluating the phenotypic images used in the diagnosis and selection of treatment, it was observed that in 50% of the patients there was adequate uptake to administer both treatments, and in another 25% both therapeutic targets were expressed heterogeneously, opening the door to a possible sequential therapy. Two of the patients were treated sequentially with both radiopharmaceuticals with an adequate safety margin.

In the systematic review of literature, it was observed that [<sup>131</sup>I]MIBG was administered preferentially as the first systemic line, while [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE was administered in later lines. The studies were highly heterogeneous and did not specify the genetic syndromes of the patients. Most of the patients were treated with [<sup>131</sup>I]MIBG (76,6%). In the [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE group, the majority were paragangliomas (83,3%), whereas in the [<sup>131</sup>I]MIBG group, the primary locations were similar (46,9 vs. 53%) but almost all pheochromocytomas were treated with [<sup>131</sup>I]MIBG (92,4%). Unweighted progression-free survival was 25,43 months for [<sup>131</sup>I]MIBG and 29,55 for [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. If this variable was weighted to the sample size, progression-free survival was 10 months higher with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Weighting survival to the proportion of pheochromocytomas in the samples, the time to progression in the [<sup>131</sup>I]MIBG group decreased by 1,9 months for each 10% increase in the proportion of pheochromocytomas in the series.

The results of the two previous studies displayed better results with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, even in the adrenal location, and also indicated that a considerable part of the patients were susceptible to both treatments. In this context, we evaluated and validated the emerging scan in the somatostatin receptors detection, which is [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/MRI. This exploration not only proved to be valid, but also increased diagnostic accuracy by 14,6% compared to the standard PET/CT, detecting lesions of a few millimeters and showing higher diagnostic performance in the liver and bone. Beyond the detection of new lesions, we observed that PET/MRI better quantified somatostatin receptor density in lesions, making them candidates for [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE therapy. In patients with millimetric metastatic disease, about 25% of the lesions per patient increased their uptake, changing to values amenable to therapy with radioligands. This fact proved that small lesions were underdiagnosed by PET/CT, although in usual clinical practice they changed the management in 12% of patients. These findings allowed us to outline the most appropriate patient profile for [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/MRI vs PET/CT.

# **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de neoplasias epiteliales procedentes de células neuroendocrinas que, en la etapa embrionaria, se distribuyen a través de la cresta neural, las glándulas endocrinas, los islotes pancreáticos y el sistema endocrino difuso. Aunque estos tumores pueden originarse en cualquier localización, los más comunes son los gastroenteropancreáticos (GEP) (66%) y pulmonares (31%), siendo menos frecuentes los cutáneos, en glándulas adrenales, tiroides y tracto urogenital. Son neoplasias complejas debido a la heterogeneidad en su presentación clínica, la necesidad de utilizar múltiples pruebas para alcanzar un diagnóstico y la posibilidad de aplicar diferentes terapias sistémicas y dirigidas, requiriendo equipos multidisciplinares para su diagnóstico, seguimiento y manejo personalizado.

Aunque son tumores poco frecuentes, 6,8 casos por cada 100.000 habitantes, su incidencia ha ido en aumento probablemente por el mayor desarrollo de las técnicas diagnósticas y al uso más generalizado de imágenes multimodales (1).

Dentro de los TNE, los paragangliomas (PGL) y feocromocitomas (PHEO) son tumores derivados de las células neuroendocrinas procedentes de la cresta neural, en relación con neuronas del sistema nervioso autónomo y por tanto pueden producirse a lo largo de éste, ya sea sistema nervioso simpático o parasimpático (2). Dentro de este grupo el término PHEO se reserva para el paraganglioma que se desarrolla en la médula adrenal y el de PGL para las lesiones producidas en tejidos de localización extra adrenal. El 80-85% de los tumores cromafines son PHEO y aproximadamente el 15-20% son PGL, englobándose conjuntamente en lo que se denomina feocromocitomas y paragangliomas (PPGL) (3).

En su conjunto los PPGL se pueden localizar desde el cráneo hasta el sacro, con especial predilección por los glomus de cabeza y cuello, a lo largo del nervio vago, en mediastino, médula adrenal y regiones paraórticas abdominopélvicas.

Los PGL asociados al sistema nervioso simpático derivan de la médula adrenal, órgano de Zuckerkandl (OZ) y otras células cromafines. El OZ se compone de un par de órganos laterales a la aorta abdominal y embebidos en el mesénquima a nivel de la arteria mesentérica inferior y

de un conjunto de ganglios de pequeño tamaño anteriores a la aorta en proximidad a estos y a la bifurcación aórtica. Supone la mayor acumulación de células cromafines en nuestro organismo y comienza su regresión tras el nacimiento, siendo crítico para el desarrollo cardiovascular del feto. Los PGL asociados al sistema nervioso simpático son productores de catecolaminas (85%): epinefrina (E), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).

Los PGL derivados del sistema nervioso parasimpático se producen a partir de células no cromafines como son los quimiorreceptores y se localizan principalmente en los cuerpos glómicos. Entre los de cabeza y cuello, el más común es el que se localiza en el cuerpo carotídeo (en la bifurcación de la carótida) seguido del glomus yugular (en el foramen yugular), glomus timpánico o hipotimpánico y a continuación el glomus vagal. Se caracterizan por no producir catecolaminas (al menos dos terceras partes de ellos).

Los PPGL son tumores raros con una incidencia anual entre 0.1-0.6 por 100.000 habitantes, de los cuales el 10-20% de los casos se producen en la población pediátrica. La prevalencia de PPGL en la población adulta hipertensa oscila entre el 0.2 y el 0.6% y en la población pediátrica es del 1.7%. La edad media de presentación es en la 4ª-5ª década de la vida, siendo similar entre ambos sexos. Las formas de presentación en edades más tempranas tienden a ser de origen hereditario. Aproximadamente el 4-5% de los incidentalomas suprarrenales son PHEO y se estima por resultados de autopsias que están presentes en el 0.05-0.1% de la población. Un 5-20% de los PHEO y un 15-35% de los PGL simpáticos presentan enfermedad metastásica, presentado este estadio una supervivencia media a los 5 años es del 60-70% (4-6).

Todos los PPGL pueden potencialmente metastatizar, por lo que los conceptos de benigno o maligno han quedado relegados por una estratificación de riesgo. Hay factores que incrementan el riesgo enfermedad metastásica, como la presencia de mutación en la subunidad B de la succinato deshidrogenasa (SDHB) y de alfa talasemia/síndrome de retraso mental con mutaciones ligadas al cromosoma X, tumores mayores de 5cm, la localización extra adrenal, el fenotipo bioquímico noradrenérgico y un nivel alto de metoxitiramina (7).

## **1.2. HISTOPATOLOGÍA**

El primer científico que describió las características histopatológicas de los PPGL fue Max Schottelius. Este patólogo alemán describió histológicamente los tumores adrenales bilaterales de una mujer de 18 años que falleció en el año 1886 tras un largo historial de episodios de crisis de ansiedad, taquicardia y sudoración (8). Histopatológicamente los PPGL son habitualmente lesiones bien delimitadas, con una arquitectura clásica en forma de nidos de células

("Zellballen") o disponiéndose en formaciones trabeculares o sólidas con un estroma bien vascularizado. Pueden entremezclarse los distintos patrones en un mismo tumor (9). Los núcleos celulares muestran una cromatina vesicular, nucléolos visibles, y el citoplasma es a menudo granular e intensamente basófilo. Expresan marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A, sinaptofisina, ISLET1, e INSM1 y son frecuentemente queratina negativos y GATA3-positivos (10). No hay claros parámetros histológicos o inmunohistoquímicos específicos que puedan predecir el comportamiento clínico del PPGL. Un Ki-67 superior al 3% se asocia más frecuentemente con la enfermedad metastásica, pero también se han descrito PPGL avanzados con valores de este índice proliferativo < 3% (11).

### **1.3. GENÉTICA**

El avance en los conocimientos de la base genética de los PPGL ha permitido una mayor comprensión de las características moleculares, patogénicas y pronósticas de la enfermedad, con estrechas implicaciones en el proceso diagnóstico y terapéutico en el marco de la medicina personalizada.

Los PPGL son los tumores con la mayor susceptibilidad al síndrome de cáncer hereditario con al menos 22 genes identificados. Entre un 30-40% asocian una mutación germinal identificable y un 46% muestran mutaciones somáticas, por lo que hasta tres cuartas partes de estos tumores se pueden relacionar con un determinado clúster molecular (12). Los PHEO solitarios son hereditarios en un 5-10% de los casos mientras que los tumores extra adrenales multifocales presentan mutaciones germinales en un 40-70% de los casos (13).

Los clústers descritos en la enfermedad son:

- Clúster 1. Genes relacionados con el ciclo de Krebs pseudohipóxico y genes relacionados con la pseudohipoxia VHL/EPAS1.

Se denomina pseudohipóxico porque simula la hipoxia celular. El ciclo de Krebs se altera debido a múltiples mutaciones genéticas produciéndose un aumento de la glicólisis celular y en consecuencia el depósito de metabolitos oncogénicos con la hipermetilación e inactivación de genes supresores de tumores. La mayor parte de estos tumores tienen un perfil bioquímico de secreción de NE y DA, pero no producen E.

- Genes relacionados con el ciclo de Krebs pseudohipóxico: incluye las mutaciones en las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH) (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), succinato deshidrogenasa factor de

montaje 2 (SDHAF2), fumarato hidratasa, malato dehidrogenasa e isocitrato dehidrogenasa. Son en un 100% mutaciones germinales, de origen extra adrenal y aquellos casos asociados a la SDH son más frecuentemente tumores multifocales, agresivos, metastásicos y de peor pronóstico.

- Genes relacionados con la pseudohipoxia VHL/EPAS1: incluye los genes del tumor supresor von Hippel-Lindau (VHL) y el factor 2 $\alpha$  inducible por hipoxia. Son en un 25% mutaciones germinales.

- Clúster 2. Genes relacionados con la señalización de quinasas.

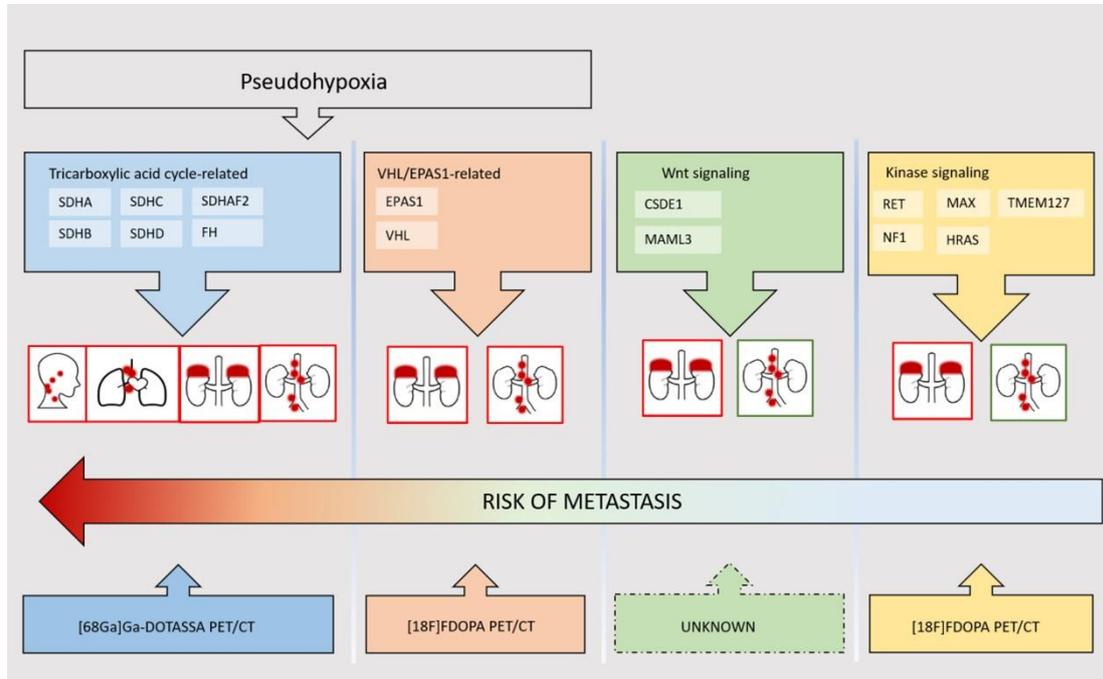
Son en un 20% mutaciones germinales. Engloban al protooncogén reorganizado durante la transfección (RET), tumor supresor de la neurofibromina 1 (NF1), HRAS, la proteína transmembrana 127 (TMEM127) y el factor X ligado a Myc (MAX). Estas mutaciones conducen a la activación de vías de señalización como la mTORC1 y RAS/RAF/ERK que promueven la proliferación celular y la angiogénesis. Los tumores de este clúster producen E y/o NE.

- Clúster 3. Genes relacionados con la señalización de Wnt.

No asocia mutaciones germinales. Incluye el gen E1 que contiene el dominio de choque frío (CSDE1) y el coactivador transcripcional 3 (MAML3). Los tumores MAML3 expresan intensamente cromogranina. Las lesiones derivadas de este clúster presentan un comportamiento más agresivo y se desconoce su fenotipo bioquímico (14).

Los estudios genéticos son muy relevantes en los PPGL porque orientan a las imágenes moleculares más adecuadas para su diagnóstico, la frecuencia de los controles evolutivos, la agresividad de la enfermedad y los perfiles bioquímicos aproximándonos a la medicina personalizada (Figura 1-1). La genética determina además las localizaciones más habituales de las lesiones. En cabeza y cuello las principales mutaciones implicadas son las ligadas a SDHC, SDHD y SDHAF2. La localización extra adrenal es más frecuente en los casos de SDHB, SDHD y HIF2 $\alpha$ , mientras que las mutaciones ligadas al VHL, RET, TMEM127, MAX y HRAS son preferentemente adrenales. La mutación SDHA puede presentar localización adrenal, extra adrenal y en cabeza y cuello (15).

Figura 1-1: Correlación entre los clústers genéticos, la localización de las lesiones, el riesgo de metástasis y la imagen funcional de primera elección.



## 1.4. Diagnóstico

### 1.4.1. Sintomatología

Los síntomas derivados de la secreción de catecolaminas pueden simular hasta 30 enfermedades diferentes (3). Presentan un gran abanico de síntomas como la cefalea, palpitaciones, sudoración profusa o ansiedad, que suponen un auténtico reto en el diagnóstico clínico diferencial. A diferencia de los PHEO que secretan principalmente E, es poco frecuente que los PGL simpáticos secreten esta hormona, produciendo en la mitad de los casos NE y DA, por lo que el perfil secretor puede orientar a una localización adrenal vs extra adrenal.

Los síntomas producidos por los PGL del sistema parasimpático (cabeza y cuello) que generalmente no son productores de catecolaminas, son los producidos por la compresión o infiltración de las estructuras adyacentes: pérdida de audición, acúfenos, disfagia, parálisis por compresión de estructuras nerviosas.

En los PPGL funcionantes de carácter metastásico los síntomas pueden ser más críticos y se han descrito crisis hormonales por la secreción de catecolaminas con hipertensión o hipotensión

severa, edema pulmonar, isquemia miocárdica e incluso shock. Estos episodios se pueden desencadenar por diversos factores como la actividad física, maniobras de valsalva, cambios posturales o el tabaquismo. Algunos alimentos y bebidas ricos en tiramina, fármacos (antidepresivos tricíclicos histamina, glucocorticoides), procedimientos quirúrgicos, o incluso la terapia con radioligandos, también pueden desencadenar la liberación hormonal (16).

Se han descrito síndromes paraneoplásicos no ligados a la secreción de catecolaminas, como la hipercalcemia, secreción de citoquinas, lactógeno placentario humano, péptido vasoactivo intestinal o síndrome de Cushing por ACTH ectópica (17).

#### **1.4.2. Diagnóstico bioquímico**

Gran parte de los PPGL producen un exceso de catecolaminas. La determinación de catecolaminas y sus metabolitos permite evidenciar la enfermedad, por lo que es el primer paso del diagnóstico etiológico y facilitan el control evolutivo. El estudio bioquímico de los PPGL habitualmente incluye la medición de catecolaminas urinarias y plasmáticas, metanefrinas fraccionadas en orina, metanefrinas libres en plasma y el ácido vanilmandélico en orina. La recomendación inicial es la medición de metanefrinas libres en plasma o bien las metanefrinas fraccionadas en orina, pero no se recomienda la medición únicamente de catecolaminas (18). Se prefiere la determinación de metanefrinas, porque estas y sus metabolitos intermediarios tienen una vida plasmática más larga que la de las catecolaminas, que además presentan el inconveniente de secretarse de forma episódica. La medición de metanefrinas libres en plasma ofrece una sensibilidad (S) en la detección de PPGL del 99% y especificidad (ES) del 89%, en las metanefrinas urinarias estos valores son del 97% y 69% mientras que en las catecolaminas plasmáticas baja al 84% y 81%. Los porcentajes de detección de las catecolaminas urinarias son del 86% y 88% respectivamente y la determinación del VMA si bien tiene buena S (95%) presentan baja ES con un (64%). Ciertos medicamentos y alimentos pueden interferir en la detección de estos metabolitos o procedimientos. La cafeína, el tabaco, el alcohol, frutas ricas en catecolaminas y nueces o medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, fenoxibenzamina, inhibidores de la monoamino oxidasa o la L-Dopa pueden alterar las determinaciones analíticas (19). La toma de la muestra en posición sentada también puede elevar equívocamente los niveles de metanefrinas.

Una elevación de estas determinaciones más de 4 veces por encima de los niveles de referencia es altamente sugestiva de PPGL. Si se encuentra por debajo de 4 veces ese intervalo, la enfermedad es probable, se debe excluir interferencias medicamentosas, alimentarias o del procedimiento, y si persisten elevadas se puede realizar una prueba de supresión de clonidina,

que suprime la secreción fisiológica de catecolaminas, pero no su liberación por parte de los tumores. Si ante la administración de clonidina las catecolaminas se suprimen menos del 40%, el test será altamente sugestivo de PPGL y si se la secreción se suprime completamente, se excluye esta enfermedad (20).

En función de las diferentes combinaciones de secreción de catecolaminas se pueden establecer fenotipos bioquímicos de PPGL, que se relacionan a su vez con su trasfondo genético.

Dentro de los tumores del clúster 1, los que presentan la mutación SDH en las subunidades B y D, se caracterizan por la secreción de DA, a veces asociada a NE. Los tumores asociados al VHL producen NE. Entre los tumores del clúster 2, como los asociados al MEN2 y la NF1 secretan E y NE. El conocimiento de los fenotipos bioquímicos puede orientar a la realización de tests genéticos específicos (21).

Otros tumores, como los relacionados con la mutación SDHB pueden ser silentes desde el punto de vista secretor. En estos casos la medición adicional de cromogranina A plasmática puede ser de especial utilidad, porque además no se altera con los fármacos utilizados habitualmente en los PPGL (22).

### **1.4.3. Diagnóstico por imagen**

- Diagnóstico por imagen convencional

La semiología por imagen de los PHEO es heterogénea mientras que en los PGL es más constante. Este hecho complica el diagnóstico etiológico de estos tumores por imagen convencional. Ante las extensas localizaciones de presentación, en especial en presencia de síndromes genéticos, son de especial utilidad las técnicas de imagen con capacidad para adquirir estudios desde la base del cráneo hasta la pelvis.

- Ecografía

No es la técnica de elección para la valoración de PGGL. Cuando se detecta de forma incidental un PHEO, éste muestra ecogenicidad heterogénea y puede ser parcialmente necrótico o quístico.

- Tomografía computarizada (TC)

La TC se considera la primera imagen anatómica por su buena resolución espacial en abdomen y pelvis. Si se realiza con contraste intravenoso, muestra una S entre el 88 y el 100%, en la localización de PHEO, pero carece de especificidad. Los TC actuales pueden localizar lesiones a partir de los 5mm, pero el rendimiento

diagnóstico en la enfermedad recurrente o metastásica es notablemente inferior a la de la resonancia magnética (RM) y es el escenario en el que las imágenes funcionales adquieren importancia (23). PHEO y PGL, muestran características similares. Los PHEO asocian mayor densidad que los adenomas. Los nódulos adrenales con una densidad mayor de 10 unidades Hounsfield no son caracterizables inicialmente como adenomas, y por tanto requieren pruebas adicionales. En los PHEO se han descrito calcificaciones intralesionales en el 10-12% de los casos. En los PGL son frecuentes las áreas de necrosis, degeneración quística y hemorragia que le dan una densidad heterogénea, en especial si se administra contraste radiológico (24).

La administración de contraste se considera segura en los PGGL, que se muestran hipervasculares con un lavado rápido del mismo, lo que en ocasiones precisa de un diagnóstico diferencial con los adenomas en la localización adrenal (25).

- Resonancia magnética nuclear

La RM está especialmente recomendada en pacientes pediátricos, embarazadas, exposición reciente a altas dosis de radiación, y pacientes metastásicos o en contexto de mutaciones germinales. Los PHEO y los PGL muestran similares características en la RM. La semiología habitual de los PGGL es hipointensidad en secuencias potenciadas en T1, hiperintensidad en T2 y restricción a la difusión en secuencias potenciadas en difusión (DWI), aunque estos hallazgos no son específicos de la enfermedad. Los PHEO pueden manifestar en dos terceras partes de las lesiones el signo de la “bombilla”, debido a su hiperintensidad en T2. En los PGL un signo clásico es el de “sal y pimienta” en secuencias potenciadas en T1 y T2, debido a zonas puntiformes de baja intensidad por los vacíos de flujo de la vascularización del tumor y zonas hiperintensas producidas por zonas hemorrágicas intratumorales, pero tampoco es característico de estos tumores (26).

La heterogeneidad en la intensidad de señal, debida a los cambios hemorrágicos, necrosis y calcificaciones es una característica diferencial de los PHEO respecto a los adenomas. Los PPGL asocian una rápida captación de contraste radiológico también en la RM.

#### 1.4.4. Diagnóstico por imagen de Medicina Nuclear

Los estudios de imagen funcional de medicina nuclear en los PPGL están indicados para la confirmación del diagnóstico, estadificación inicial, re-estadificación, seguimiento, y por último la planificación de terapia, bien de radioterapia, o en especial de la terapia con radioligandos. En primer lugar, estos estudios de imagen permiten confirmar la presencia de PPGL ante presencia de hallazgos bioquímicos como la elevación de catecolaminas y sus metabolitos, o ante la presencia de lesiones de localización adrenal o a lo largo de los nervios simpáticos. Permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías como el neuroblastoma, ganglioneuroma y metástasis de otros tumores en presencia de antecedentes de PPGL. La realización de estudios de cuerpo completo facilita el diagnóstico inicial de las potenciales metástasis en especial en un momento de la enfermedad en el que habitualmente no se dispone todavía de un estudio genético. En tumores de cabeza y cuello, por su mayor riesgo de multifocalidad y la compleja anatomía, los estudios de imagen funcional se deben correlacionar con la imagen anatómica como la TC en fase arterial y venosa, o la RM. El seguimiento se puede realizar alternando estudios de imagen convencional y de imagen funcional, en especial en los casos de mayor riesgo de metástasis en los que las técnicas de medicina nuclear tienen un mayor rendimiento diagnóstico. En el contexto de pacientes que precisarán de un seguimiento de por vida, la imagen funcional permite detectar la aparición de lesiones en localizaciones menos frecuentes y su capacidad de detección no se modifica con los cambios post tratamiento por lo que diagnostica precozmente las recaídas, la aparición de metástasis y permite monitorizar la respuesta a tratamiento (14).

Estas exploraciones son necesarias para determinar la intensidad de expresión de las dianas de las terapias con radioligandos denominadas en inglés “targeted radionuclide therapies” (TRT), que en el caso de los PPGL son la terapia con péptidos radiomarcados con <sup>177</sup>Lutecio (PRRT) y la terapia con metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con <sup>131</sup>I ([<sup>131</sup>I]MIBG), que se desarrollan más adelante y que son la base de la teragnosis en esta enfermedad. Las técnicas de medicina nuclear además pueden ayudar a delimitar los volúmenes tumorales y las recidivas precoces para la planificación de radioterapia.

Los estudios de imagen diagnóstica de medicina nuclear con aplicación a los PPGL son:

- Gammagrafía o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)/TC con metaiodobencilguanidina marcada con <sup>123</sup>I ([<sup>123</sup>I]MIBG): La MIBG es un análogo de la guanidina similar a la NE, con la que comparte el transportador específico de la NE en la membrana celular. También se ha

descrito un proceso de difusión pasiva de incorporación de este radiofármaco en los PPGL, aunque es minoritario. Ya en el citoplasma la [<sup>123</sup>I]MIBG se almacena en los gránulos neurosecretorios por medio de los transportadores de monoaminas vesiculares (VMAT)(27). Este proceso es compartido por la [<sup>123</sup>I]MIBG y la [<sup>131</sup>I]MIBG. La primera se prefiere a la segunda en los estudios diagnósticos por proporcionar mejor calidad de imagen por su emisión gamma de 159 keV que se adapta mejor a los detectores de las gammacámaras, por la menor irradiación del paciente y por el menor tiempo de espera necesario para la adquisición de imágenes (24horas frente a 48-72horas en el caso de <sup>131</sup>I)

La S y E de la [<sup>123</sup>I]MIBG en pacientes con PHEO es del 83-100% y 95-100% respectivamente, pero se reduce considerablemente si en las series se incluyen lesiones extra adrenales a una S del 52-75%. Este hecho se debe a la baja detección de lesiones metastásicas y asociadas al SDHB, que es menor del 50%. En las lesiones de cabeza y cuello, la S es aún menor siendo del 18-50% (13). No obstante, y pesar de la baja detección de algunos casos, la [<sup>123</sup>I]MIBG sigue teniendo importante valor en nuestro país, no sólo por su valor diagnóstico, sino por ser el único radiofármaco del que disponemos para la planificación de la terapia con [<sup>131</sup>I]MIBG (2).

- Radiofármacos de detección de receptores de la somatostatina (SSTR):

Se han identificado hasta cinco subtipos de receptores SSTR (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5). Los SSTR se distribuyen ampliamente en los diferentes tejidos y su expresión puede variar dentro de los diferentes TNE. Se pueden presentar varios subtipos del receptor en el mismo tumor, aunque el más frecuentemente asociado a los TNE es el SSTR2, seguido del SSTR5. En PGL el principal receptor sobre expresado es el SSTR2 y en PHEO son el SSTR1 y SSTR2. La sobre expresión de estos receptores, especialmente del SSTR2, con respecto al tejido sano, es el eje central para el desarrollo de la teragnosis en estos tumores (28-30). La intensa sobreexpresión de SSTR en la membrana celular de gran parte de los PPGL constituye la base de la utilización de los estudios de imagen funcional para su diagnóstico y su confirmación es imprescindible para plantear la PRRT (31).

Dentro de los estudios de imagen funcional de SSTR disponemos de:

- Gammagrafía y SPECT/TC de receptores de somatostatina (SPECT/TC-SSTR) con [<sup>111</sup>In]octreotide (OctreoScan®) y [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®). Estas técnicas, durante años han sido consideradas el patrón oro de las imágenes funcionales, a pesar de ciertas limitaciones con respecto a los nuevos estudios con tomografía por emisión de positrones (PET)/TC (PET/TC), como una menor S debido a su menor resolución espacial (32).

Los análogos de la somatostatina emisores de radiación gamma, detectan los SSTR expresados por los TNE con una S del 67-100%. A pesar de la alta eficiencia del rastreo corporal, es difícil detectar lesiones en órganos con actividad fisiológica o de pequeño tamaño, limitaciones que mejoran con la realización de una SPECT/TC de la región a estudio, pero con peor resolución espacial que la PET (33).

Múltiples estudios han mostrado la superioridad de la gammagrafía con [<sup>111</sup>In]octreotide frente a [<sup>123</sup>I]MIBG en las lesiones de cabeza y cuello con una S que oscila entre 79-100% y E del 18-50% (34).

- PET/TC de receptores de somatostatina (PET/TC-SSTR) con [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-TOC/TATE/NOC:

Es actualmente la mejor técnica diagnóstica para localización de PPGL y para seleccionar los candidatos a tratamiento con PRRT en aquellos casos de enfermedad inoperable y/o metastásica sintomática. Los estudios PET/TC-SSTR requieren menor tiempo de espera y de adquisición, disminuyen la dosimetría del paciente y permiten la cuantificación de las captaciones (35). La PET/TC-SSTR ha demostrado ser más sensible que la [<sup>123</sup>I]MIBG con una S del 93% y excelente localización de las lesiones en la enfermedad metastásica (36).

Los estudios de imagen funcional de SSTR tienen una función diagnóstica pero también de planificación terapéutica. La condición necesaria para administrar PRRT es la confirmación de una elevada expresión de SSTR en estudios de imagen funcional. Para caracterizar la intensidad de captación se utiliza la escala cualitativa de Krenning (KS), con valores numéricos de 0-4. Esta escala se describió inicialmente para la gammagrafía planar de SSTR, pero se ha validado posteriormente para la PET/TC-SSTR. Este score fue introducido en la imagen funcional de SSTR para los TNE, con el objetivo de

establecer una escala semicuantitativa de la captación patológica de las lesiones. Un KS con un valor de 0 significa que no hay captación; KS1 captación muy baja; captación de KS2 inferior o similar a la del hígado; captación de KS3 mayor que el hígado; captación de KS4 mayor que el bazo (37). La elevada expresión de SSTR en la imagen funcional implica que existe una diana terapéutica para los análogos somatostatina “fríos” o para la PRRT. En PRRT, las guías recomiendan un  $KS \geq 3$  para una terapia eficaz. Se ha observado un nivel de captación en KS significativamente mayor en la PET/TC comparativamente con la gammagrafía planar y la SPECT/TC, especialmente en lesiones menores de 2 cm. La intensidad de captación en las imágenes funcionales de SSTR se debe integrar con el diámetro y extensión del tumor para optimizar la selección de candidatos a PRRT (38).

Se ha propuesto un sistema de informe estructurado “SSTR Reporting and Data System” (SSTR RADS) que se aplica en la teragnosis de los TNE. En este informe, la intensidad de la captación en la imagen funcional de SSTR se correlaciona con la localización de la lesión (típica o atípica), los hallazgos de la imagen convencional y la existencia o no de biopsia previa. Los pacientes con  $KS \geq 3$  y  $SSTR-RADS \geq 4$  son candidatos a PRRT (39). (Tabla 1-1)

*Tabla 1-1: Descripción de la escala de Krenning y SSTRADS. Extraída de artículo propio Prado-Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65*

Escala de Krenning de intensidad de captación y valoración integrada SSTR-RADS. Los localizados en la región sombreada son candidatos por expresión de SSTR a PRRT

| Krenning Score | Captación                                  | SSTR-RADS | Hallazgos  |
|----------------|--|-----------|--|
| 0              | Ausencia                                   | 1         | Lesión benigna por biopsia o imagen  |
| 1              | Muy baja                                   | 2         | Lesión de partes blandas u ósea atípica para TNE metastásico   |
| 2              | Ligeramente inferior o igual a la hepática | 3         | Lesión dudosa de malignidad en partes blandas u ósea (ya sea por captación dudosa, intensa captación en localización atípica, o lesión sugestiva de malignidad pero sin captación) |
| 3              | Mayor que la hepática                      | 4         | Intensa captación en localización típica de TNE sin hallazgos en imagen convencional   |
| 4              | Mayor que la esplénica                     | 5         | Intensa captación en localización típica de TNE con hallazgos en imagen convencional   |

PRRT: terapia con péptidos radiomarcados; SSTR: receptores transmembrana de la somatostatina; SSTR-RADS: receptores transmembrana de la somatostatina / Reporting and Data System; TNE: tumores neuroendocrinos.

- [<sup>18</sup>F]fluorodeoxiglucosa PET/TC ([<sup>18</sup>F]FDG PET/TC): aporta información pronóstica, metabólica, y diagnóstica. La captación de este radiofármaco por parte de las lesiones en ausencia de captación en [<sup>123</sup>I]MIBG y en estudios de imagen de SSTR, descarta la realización de TRT. La [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC se incorpora a la célula a través de transportadores de membrana de glucosa (GLUT 1 - GLUT

7) y es fosforilada por una hexoquinasa en  $^{18}\text{F}$  FDG-6P que no continua las vías enzimáticas y muestra una acumulación proporcional a la tasa glucolítica celular. La  $^{18}\text{F}$ FDG muestra el incremento de la tasa de glucólisis y de las proteínas de membrana transportadoras de glucosa y por ello es un marcador del metabolismo tumoral, incrementándose la concentración de  $^{18}\text{F}$ FDG a medida que aumenta el metabolismo celular. La captación de los paragangliomas en la  $^{18}\text{F}$ FDG PET/TC se debe a dos procesos (2):

- 1-Pseudohipoxia: estos tumores se caracterizan por un aumento de expresión de los genes HIF-1  $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ , que conlleva un incremento de la angiogénesis, de la proliferación metabólica y del transporte de glucosa a través del GLUT generando pseudohipoxia.
- 2-Depósitos de succinato en el estroma: se ha descrito un importante intercambio de sustancias entre las células tumorales y el estroma adyacente. Los PGL ligados a la mutación SDH acumulan succinato por el bloqueo del ciclo de Krebs y se produce un flujo patológico de succinato desde la mitocondria al citoplasma. Este puede migrar a través de la membrana mitocondrial y plasmática a través de diferentes sistemas de transporte llegando al estroma adyacente al tumor. El succinato estimula la absorción de  $^{18}\text{F}$ FDG a través de las células endoteliales, es decir que se produce una captación adicional de  $^{18}\text{F}$ FDG por las células endoteliales adyacentes al tumor.

En PPGL este radiofármaco ha mostrado una S del 80-100% pero con baja E, y su rendimiento diagnóstico está muy influenciado por la base genética de la enfermedad. Mientras que la positividad en síndromes como MEN2 oscila en el 40% de los pacientes, en mutaciones como la SDHB puede alcanzar una S por lesión del 83% (40).

- L-6(18F)fluoro-3,4-dihidroxifenilalanina PET/TC ( $^{18}\text{F}$ DOPA PET/TC): la L-DOPA es un precursor de los neurotransmisores DA, E y NE por lo que la  $^{18}\text{F}$ DOPA es un radiofármaco que se introduce en el metabolismo de las catecolaminas a nivel cerebral y en tejidos periféricos permitiendo evaluar las lesiones que sobre expresan esta vía (41).

Sus principales aplicaciones son el estudio de la vía nigroestriada, de los tumores cerebrales, de los tumores neuroendocrinos (entre ellos destacan los PGGL y el cáncer medular de tiroides) e hiperinsulinismo congénito.

La [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC tiene alto rendimiento diagnóstico en el PHEO esporádico y en algunos síndromes genéticos como el VHL. Es superior a la PET/TC-SSTR en la detección de pequeños feocromocitomas, debido a que la expresión de SSTR a nivel adrenal no permite distinguir adecuadamente tejido sano de tumoral.

Entre sus limitaciones se encuentra la baja S en el estudio de PGGL con mutación SDHB, en las lesiones indiferenciadas en las que destaca la mayor S de la [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC y su limitación en los TNEs gastroduodenales no funcionantes (42).

[<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC tiene indicación diagnóstica en PPGL, pero al no compartir el mismo transportador que la MIBG no está validada para la planificación de terapia con [<sup>131</sup>I]MIBG.

- PET/RM: Es una exploración que en los últimos años está pasando del área de la investigación a la aplicación clínica (43). Ya en el año 2016 se combinaron datos de 2300 pacientes que mostraron la equivalencia de [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC y PET/RM en la evaluación oncológica (44). Los nuevos equipos PET/RM han reducido los prolongados tiempos de adquisición y permiten caracterizar la heterogeneidad del tumor, corrigen los artefactos de movimiento respiratorio, cardíaco y del propio paciente e integran los biomarcadores de imagen para evaluar los procesos de la enfermedad, de su evolución y de la respuesta a la terapia.

Se han desarrollado radiofármacos especialmente adecuados para los equipos PET/RM con isótopos de menor recorrido antes de su aniquilación debido a la influencia del campo magnético, entre ellos se encuentran aquellos fármacos marcados con <sup>68</sup>Ga.

La PET/RM aventaja a la PET/TC en algunos aspectos. En la PET/TC, la adquisición de la PET no se realiza de forma sincrónica a la TC, hecho que produce artefactos en el corregistro por los movimientos respiratorios, en particular en los órganos abdominales superiores. Estos artefactos se evitan con la adquisición simultánea de la PET/RM. Ésta permite además que aumente el

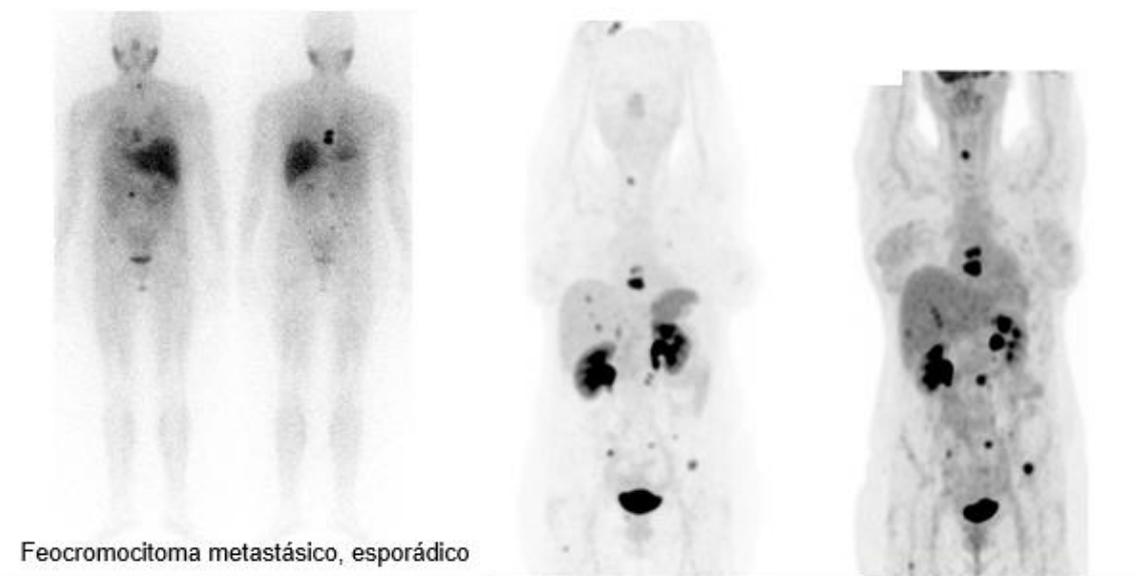
tiempo de adquisición de la PET disminuyendo el ruido y mejorando la sensibilidad de detección en lesiones pequeñas. Adicionalmente la PET/RM permite caracterizar lesiones hepáticas, adrenales, y en la región cervical que se presentan habitualmente en los PPGL.

El resumen de los radiofármacos disponibles para el estudio mediante imagen funcional y sus indicaciones se encuentra resumido en la siguiente tabla 1-2 y se expone un ejemplo en la figura 1-2:

Tabla 1-2: Exploraciones de imagen funcional para el estudio de PPGL y sus aplicaciones. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322

| Target             | Norepinephrine transporter                            | Somatostatin receptor  | Glucose transporter  | L amino acid transporter   |
|--------------------|---|--|--|--|
| Functional imaging | $^{123}\text{I}$ MIBG SPECT/CT                        | $^{111}\text{In}$ In-Pentetreotide/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tc-HYNIC-TOC SPECT/CT, $^{68}\text{Ga}$ Ga- $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT, $^{68}\text{Ga}$ Ga- $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/MR | $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglucose PET/CT                                      | L-6- $^{18}\text{F}$ Fluorodopa PET/CT                                 |
| Purpose            | Diagnostic and $^{131}\text{I}$ MIBG therapy planning | Diagnostic and $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTA-TATE therapy planning   | Diagnostic, prognostic, and metabolic. Allows to rule out radionuclide therapy | Diagnostic and metabolic. Similarity with $^{123}\text{I}$ MIBG uptake |

Figura 1-2: Imágenes funcionales con (de izquierda a derecha)  $^{123}\text{I}$ MIBG,  $^{68}\text{Ga}$ Ga-DOTA-TOC y  $^{18}\text{F}$ FDG en un paciente con PHEO metastásico que presentó captación con todos los radiofármacos.



#### 1.4.5. Comparación y discusión entre las modalidades de imagen

La [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC ha mostrado mejores resultados que las técnicas de imagen convencional en la detección de metástasis. Debido a la superior calidad de imagen, la menor dosimetría y la facilidad de adquisición, se considera que es la técnica de elección si está disponible. Presenta elevada sensibilidad en comparación con la gammagrafía convencional con [<sup>123</sup>I]MIBG para el PHEO maligno (91,7%vs. 63,3%). Además se ha descrito mayor detección de las lesiones con PET/TC-SSTR que con [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC en pacientes con mutaciones germinales con un 97% frente a un 79% (45).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, la tasa de detección de PPGL con PET/TC-SSTR en pacientes con estatus genético desconocido fue del 93%, frente al 80% de [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC, 74% [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC y 38% gammagrafía [<sup>123</sup>I]MIBG (46).

La PET/TC-SSTR ha mostrado mayor sensibilidad en el diagnóstico y localización de los PGL de cabeza y cuello relacionados con SDHx y esporádicos que otras modalidades de imagen, por lo que se sugiere como técnica de elección en casos de tumores en estas localizaciones, así como de los metastásicos y para la selección de pacientes candidatos para PRRT (47).

A diferencia de la [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC, la PET/TC-SSTR proporciona información valiosa sobre la situación de los receptores en las células tumorales para la planificación del tratamiento con PRRT, que es especialmente útil en aquellos pacientes con tumores no operables quirúrgicamente o en la enfermedad metastásica. Además, es superior (97.6%) a la [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC (74.8%) en la identificación de PGL extra adrenales y PHEO esporádico (3).

En pacientes con PPGL asociados a SDH (a parte de los de cabeza y cuello), la PET/TC-SSTR ha mostrado S superior a las otras modalidades de imagen anatómicas y funcionales (98,6%; TC/RM, 84.8%; [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC, 85,8%; [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC, 61,4%; 18Fluorodopamina 51,9%) (48).

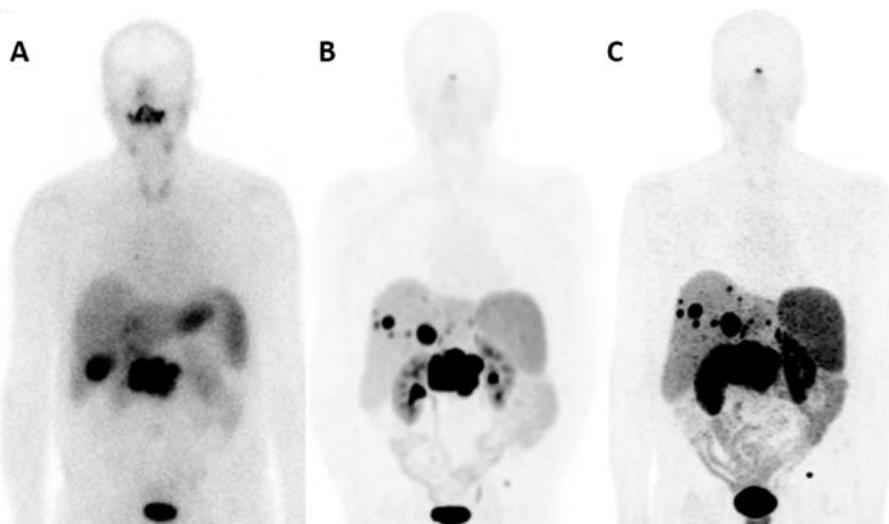
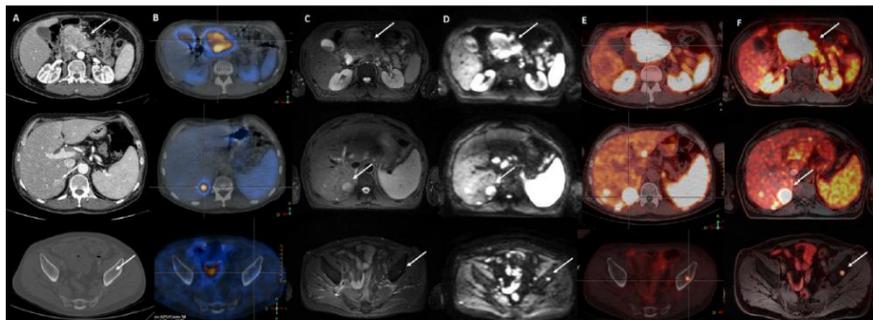
La PET tiene mejor resolución espacial que la gammagrafía (3-6mm frente a 10-15mm). La PET/TC-SSTR tienen mayor afinidad por los SSTR que los radiofármacos que se utilizan en la gammagrafía, preciso menos tiempo de espera y de adquisición, evita imágenes tardías de 24h y disminuye la dosimetría del paciente (35). Se ha descrito una diferencia significativa en la detección de lesiones óseas con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET obteniendo sensibilidades próximas al 100% en comparación con la gammagrafía, TC e incluso RM (49).

Es difícil comparar la precisión diagnóstica de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/TC y [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/RM por la alta S y E del radiofármaco por sí solo (50). La PET/RM detecta morfológicamente

más lesiones que la TC y confirma lesiones milimétricas como verdaderos positivos. Adicionalmente, al descartar la presencia de lesiones subyacentes a la captación del radiofármaco puede reducir el número de falsos positivos (51).

La [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/RM realizada con secuencias potenciadas en DWI ofrece doble información funcional, de expresión de SSTR y difusión del agua, de mayor relevancia al adquirir las dos exploraciones secuencialmente sin CIV. Además, debido a la información aportada por la PET son necesarias menos secuencias de RM acortando el tiempo de exploración. (Figura 1-3)

*Figura 1-3: Comparativa entre las diferentes técnicas de imagen en un paciente con TNR pancreático. Imagen superior A. TC. B. SPECT/TC SSTR. C. RM potenciada en T2. D. RM potenciada en DWI. E. PET/TC SSTR. F. PET/RM SSTR. Imagen inferior: comparativa entre imagen planar gammagráfica y “máximo intensidad proyección” de PET/TC y PET/RM. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 40 (2021) 259–260*



La PET/RM permite adquisiciones de imagen PET nítidas incluso cuando la adquisición es tardía debido al mayor tiempo de adquisición por campo al realizarse simultáneamente con las secuencias RM, a la mayor sensibilidad del equipo y a la reducción axial en el alcance del positrón antes de su aniquilación por la influencia del campo magnético (52).

Entre las desventajas de la PET/RM, están su limitación de detección en lesiones pulmonares y su poca disponibilidad, por lo que no es aplicable a la práctica diaria.

## **1.5. Estratificación de riesgo**

Todos los PPGL tienen potencial para metastatizar. Incluso en aquellos PHEO adrenales con resección completa, el riesgo sigue sin ser nulo. Por ello los términos de maligno o benigno no son adecuados en los PPGL y se han sustituido por el concepto de una estratificación del riesgo potencial de metastatizar (9). El riesgo de afectación a distancia se ve incrementado en aquellos tumores mayores de 5cm y en PGL derivados del sistema nervioso simpático, frente a los PGL parasimpáticos o los PHEO de pequeño tamaño (21).

Algunas características histopatológicas incrementan el riesgo de metástasis: la invasión de tejidos blandos adyacentes, la hiper celularidad, la formación de nidos celulares confluyentes, la comedonecrosis y un elevado índice mitótico o Ki-67 (53).

Es complejo determinar el riesgo individual de metástasis. Para ello se han planteado diversas escalas de estratificación con diferentes combinaciones y ponderaciones de los factores de riesgo. Las más reconocidas son la “Phaeochromocytoma of the Adrenal Scaled score” y la “Grading system for Adrenal Phaeochromocytoma and Paraganglioma Score”. La primera proporciona una puntuación umbral por encima de la cual los tumores presentan riesgo de metástasis mientras que la segunda define una escala de riesgo de metástasis y una probabilidad individual de supervivencia. Un grado  $\geq 4$  en la primera escala implica un aumento de riesgo de metástasis de las lesiones (54).

## **1.6. Seguimiento**

En los pacientes con resección completa del tumor, el seguimiento se centra en el control clínico de la tensión arterial, marcadores tumorales y bioquímicos con una frecuencia de entre 12 semanas y 12 meses y valorar la realización de TC toraco abdominopélvica o RM con contraste,

durante el primer año. En los primeros 10 años de seguimiento el control de tensión arterial y marcadores se puede realizar cada 6-12 meses durante los 3 primeros años y anualmente durante los 4-10 años realizando los estudios de imagen comentados anteriormente. Pasados los 10 años y si no hay recaídas, se puede reconsiderar la necesidad de seguimiento. La frecuencia del seguimiento se puede aumentar si aparece sintomatología sospechosa de recaída, o se puede prolongar en ausencia de estos.

En la enfermedad localmente avanzada, irreseccable o con afectación a distancia, a los controles clínicos, de marcadores tumorales y bioquímicos y de imagen con una frecuencia de 12 semanas a 12 meses, se añade la posibilidad de realización de estudios de imagen funcional como [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC o estudios de imagen de SSTR. En función del componente genético, se puede incrementar la frecuencia del seguimiento o prolongarlo de por vida (55).

## **1.7. Tratamiento**

La cirugía es siempre la primera opción terapéutica en los PPGL no metastásicos (56). La cirugía en los PGL de cabeza y cuello debe ser proporcionada a la morbilidad provocada por la propia cirugía, valorando en los casos de alto riesgo la radioterapia o radiocirugía (57).

En pacientes con PHEO hereditarios se debe valorar la posibilidad de la cirugía con preservación de la cortical adrenal por ser pacientes con elevado riesgo de afectación bilateral y por ser una técnica que no asocia un descenso en la supervivencia, a pesar de que puede presentar hasta un 13% de recurrencia local (58). La resección de metástasis en pacientes oligometastásicos, debe ser valorada caso por caso, aunque hay poca evidencia debido a las pocas series publicadas.

En los PPGL metastásicos se recomienda iniciar el tratamiento con la resección del tumor primario para disminuir la sintomatología producida por la secreción catecolaminérgica, por invasión local y así reducir el volumen tumoral para facilitar la actuación de los esquemas terapéuticos posteriores. En esta línea se han evidenciado los beneficios de la resección del tumor primario en la supervivencia incluso en la enfermedad metastásica (59).

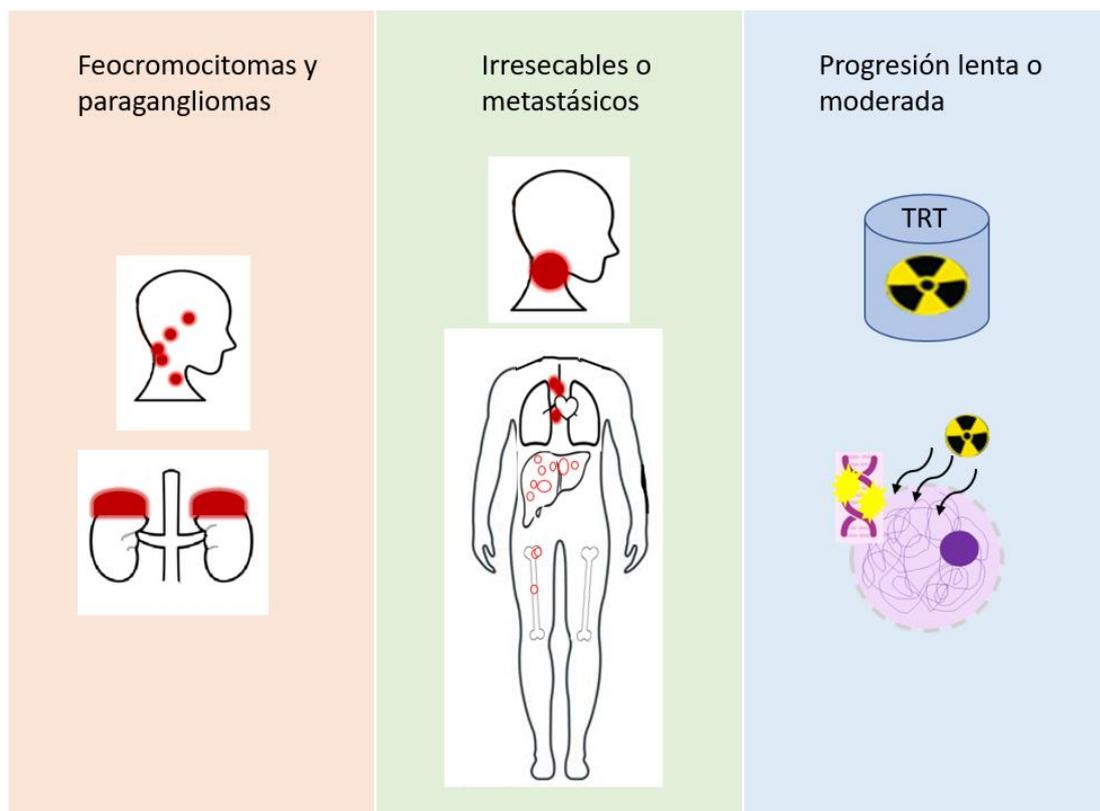
En la enfermedad metastásica, la supervivencia media a los 5 años es del 60% al 70%, y la decisión de si es el tratamiento sistémico es apropiado o no se basa en múltiples factores. La actitud de "wait and see" puede ser una opción en aquellos pacientes sin evidencia de progresión de la enfermedad (DP), pero en pacientes sintomáticos, con enfermedad progresiva o con alta carga tumoral, se debe administrar tratamiento sistémico (6).

Entre los tratamientos sistémicos, la quimioterapia con ciclofosfamida-vincristina-dacarbazina (CVD) y la temozolomida son las opciones primarias clásicas en pacientes con progresión rápida. Terapias dirigidas como los antiangiogénicos inhibidores de la tirosina cinasa, everolimus e interferón alfa han sido estudiados en diferentes etapas y velocidades de progresión de la enfermedad, pero no está claro su papel.

Entre las pocas opciones terapéuticas, las TRT o terapias dirigidas con radionúclidos son terapias prometedoras y generalmente bien toleradas que pueden alcanzar un adecuado control sintomático con poca interferencia en la vida del paciente.

En función de la velocidad de progresión de la enfermedad, se ha planteado la utilización de uno u otro esquema terapéutico. El esquema CVD se propone en aquellos pacientes con progresión rápida (inferior a 6 meses) mientras que la TRT se reserva para aquellos pacientes en progresión lenta o moderada (14). (Figura 1-4)

Figura 1-4: Posicionamiento terapéutico de la TRT en PPGL.



En pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo de la terapia es reducir la carga tumoral y controlar los síntomas. En este contexto, los radiofármacos teragnósticos de medicina nuclear desempeñan un papel importante en las estrategias de salud personalizadas, adaptando el

diagnóstico y el tratamiento de cada paciente, surgiendo un nuevo dilema clínico: seleccionar la diana más adecuada para la terapia con radionúclidos (60).

Para resolver esta cuestión, las imágenes fenotípicas de medicina nuclear pueden revelar las características del tumor a nivel molecular y genético que se traducen en la expresión de ciertos receptores o transportadores diana.

### **1.7.1 Opciones de TRT en PPGL**

Hay dos opciones dentro de TRT: [<sup>131</sup>I]MIBG y [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, también llamada PRRT. Ambos tratamientos son alternativas a los esquemas clásicos, en pacientes con progresión moderada-lenta, y recientemente se ha propuesto su utilización secuencial si el paciente expresa adecuadamente ambas dianas terapéuticas (61).

El primer paso para planificar una TRT es evaluar las dianas terapéuticas con exploraciones de medicina nuclear específicas: [<sup>123</sup>I]MIBG para seleccionar la terapia con [<sup>131</sup>I]MIBG y la valoración de SSTR (SSTR SPECT/CT y [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/CT) para seleccionar la PRRT.

PRRT:

Es la terapia con radioligandos dirigida a los SSTR, en la que la [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/RM podría modificar la planificación terapéutica.

Dentro de la modalidad PRRT, existen dos radiofármacos: [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC. El agente más utilizado en los PPGL es el <sup>177</sup>Lu. El radiofármaco marcado con <sup>90</sup>Y tiene un mejor perfil para lesiones más grandes por su mayor energía de emisión beta y su mayor penetrancia en tejidos, mientras que el <sup>177</sup>Lu tiene características más favorables para tratar metástasis de pequeño volumen por su menor penetrancia, como las presentes en los PGGL. (Tabla 1-3)

Tabla 1-3: Características de los isótopos radiactivos utilizados en PRRT.

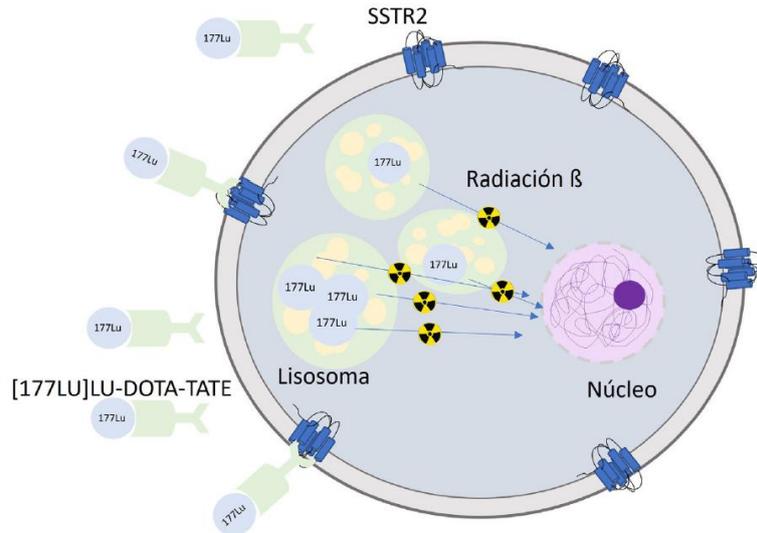
|  | <b>90Y</b>         | <b>177Lu</b>        |
|--|--------------------|---------------------|
| Emisión                                    | beta pura          | beta y gamma        |
| Período semidesintegración                 | 2,6días            | 6,7días             |
| Energía máx y media beta                   | 2,28MeV y 0,934MeV | 0,498MeV y 0,133MeV |
| Penetrancia máx y media en tejidos blandos | 11-3,9mm           | 1,7-0,23mm          |

En nuestro país, la PRRT autorizada desde enero del 2018 por la agencia española de medicamentos y productos sanitarios es el [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE (Lutathera®). Está indicado en pacientes con TNE GEP metastásicos o inoperables con sobreexpresión de SSTR y bien diferenciados (G1 y G2). Para el tratamiento de PPGL con PRRT se debe solicitar la indicación como medicación especial, y su utilización está limitada a ensayos clínicos o uso compasivo en muchos países, por lo que los datos publicados se limitan a pequeños estudios retrospectivos no controlados (62,63).

El radiofármaco [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE está formado por un análogo semisintético de la somatostatina que tiene una alta afinidad por los SSTR2. Este análogo está unido mediante un quelante de unión al isótopo radiactivo (<sup>177</sup>Lu) que es emisor beta con una energía de 0,498 MeV, con un rango de alcance de 20 células de diámetro, una penetración tisular máxima de 2,2 mm (media de 0,67 mm) y un periodo de semidesintegración de 6.647 días. Además, asocia una emisión de radiación gamma de 113 keV y 208 keV, que permite adquirir imágenes gammagráficas y SPECT/TC postratamiento.

El [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE se une a los SSTR2 que están sobre expresados en los PPGL, es internalizado y queda atrapado en los lisosomas. Su radiación produce la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN. Es escasamente metabolizado y se excreta principalmente por vía renal. (Figura 1-5)

Figura 1-5: Mecanismo de acción del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65



Los pacientes candidatos a PRRT son aquellos con TNE, y en nuestro caso PPGL metastásicos o inoperables, en progresión a análogos de la somatostatina (AAS), con una escala de Karnofsky >60% o ECOG <2 y que cumplan con las siguientes características:

- Sobreexpresión de SSTR en las lesiones, con un KS ≥ 3 (superior al hígado). Los tumores con una intensidad de captación inferior (KS 1 y 2), no son buenos candidatos a tratamiento.
- Requerimientos analíticos
  - Hemoglobina > 8 g/dL, hematíes > 3.000 /L.
  - Leucocitos > 3.000/L, neutrófilos > 1.000/L.
  - Plaquetas > 75 x 10<sup>3</sup>/L.
  - Bilirrubina < 3 veces el valor límite alto de normalidad.
  - Albúmina sérica > 30 g/L. Si albúmina < 30 g/L el tiempo de protrombina ha de ser normal.
  - Tasa de filtrado glomerular (TFG) > 50 mL/min. Se puede administrar el radiofármaco en pacientes en diálisis.

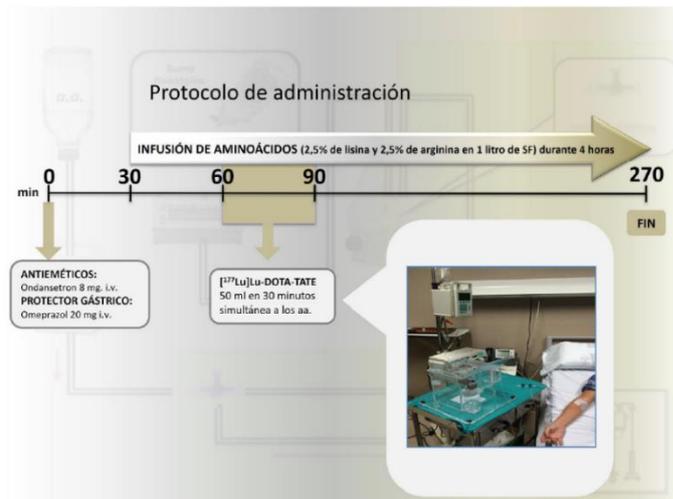
Se administran un total de cuatro ciclos de tratamiento, con un intervalo de 8-10 semanas, con una dosis recomendada de 7,4 GBq (200 mCi). En pacientes con toxicidad hematológica, se recomienda usar la mitad de la dosis (3,7 GBq). Si esta se resuelve en las 16 semanas posteriores, se puede continuar el tratamiento con la actividad estándar.

El procedimiento de tratamiento es el siguiente (Figura 1-6):

- Minuto 0: premedicación con antieméticos (por ejemplo, ondansetrón 4-8 mg) para prevenir vómitos secundarios a la acidosis metabólica producida por la administración de aminoácidos (AA), que se puede producir durante las primeras 8 horas del ingreso. Este efecto se encuentra significativamente reducido si se utiliza, en vez de fórmula comercial de AA, una fórmula magistral compuesta únicamente por lisina y arginina.
- Minuto 30: comienza la infusión de AA (2,5% de lisina y 2,5% de arginina) en un litro de agua para inyección, durante un mínimo de cuatro horas, para prevenir la toxicidad renal, por reabsorción del radiofármaco en el túbulo contorneado proximal. Si no se dispone en el centro de preparaciones con la concentración arriba indicada se puede recurrir a las preparaciones comerciales que mejor se ajusten a las concentraciones deseadas de arginina y lisina.
- Minuto 60: comienza la administración de [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, 50 ml en 30 minutos.
- Minuto 90: se mantiene la infusión de AA hasta completar el tiempo total de infusión. Para minimizar la dosis de radiación a la vejiga, se fomenta la hidratación durante el resto del ingreso. En pacientes con cardiopatía carcinoide puede disminuirse el volumen de infusión y prolongar el tiempo de infusión de este para evitar sobrecarga de volumen.

*Figura 1-6: Protocolo de administración de [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–*

*65*



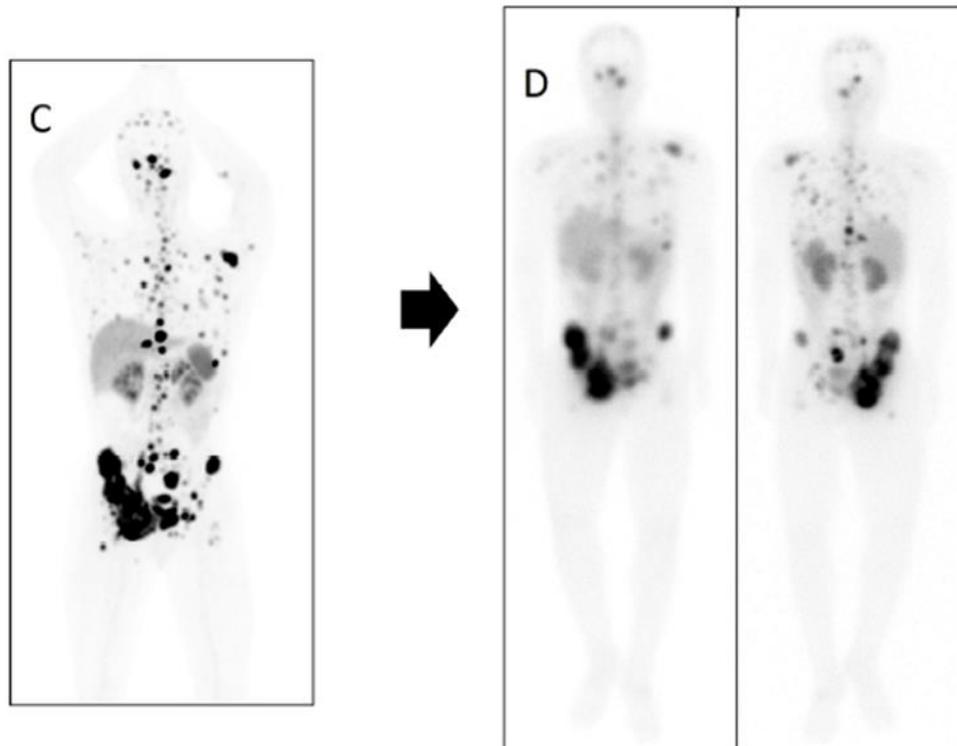
Las contra indicaciones al tratamiento son:

- Absolutas: embarazo, mielosupresión y esperanza de vida inferior a seis meses.
- Relativas: lactancia, insuficiencia renal, toxicidad hematológica sin mielosupresión, pacientes menores de 18 años y cardiopatía carcinoide.

En cuanto a los criterios de alta y control del tratamiento. Aproximadamente el 50% de la actividad administrada de [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE se elimina por vía urinaria en las primeras 6 h, por lo que, basándose en cálculos de exposición a la radiación que emplean datos de aclaramiento de todo el cuerpo y tasas de exposición a un metro a las 24 h, se ha descrito que los pacientes pueden ser tratados de forma ambulatoria (64). En algunos centros, los pacientes permanecen ingresados durante 24 h para seguimiento, control de las constantes vitales, rápida identificación de efectos adversos y adquisición de imágenes de distribución postratamiento.

Entre las 4 y 24 h tras la administración del radiofármaco, se realiza un rastreo corporal de distribución con imágenes de cuerpo completo. Que permiten valorar la concordancia de las captaciones de [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE con las lesiones tumorales descritas en los estudios diagnósticos de SSTR. La imagen de 24 h tiene una menor actividad de fondo y mejor calidad, que es más manifiesta en áreas de captación fisiológica como puede ser el hígado. En caso de existir afectación hepática de pequeño tamaño es adecuado obtener imágenes de 24 h con SPECT/TC, para mejorar la localización de las lesiones. Adicionalmente la SPECT/TC permite realizar estudios dosimétricos. (Figura 1-7)

Figura 1-7: Comparativa entre estudio pretratamiento [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TOC PET/TC y rastreo de distribución a las 24h tras terapia con [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



La mayor parte de los pacientes tratados con PRRT, tras un periodo de respuesta y/o estabilización de la enfermedad presentarán reactivación de la enfermedad. La eficacia y seguridad del retratamiento con PRRT se ha analizado en estudios con pequeñas cohortes de pacientes, en TNE de diferentes localizaciones y estadios de la enfermedad, con un seguimiento limitado. Estos estudios presentan gran variabilidad en el número de ciclos, en las dosis acumuladas administradas y, en ocasiones, alternan radiofármacos con diferentes isótopos ( $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$ ) o sus combinaciones (65-69).

Eventos adversos:

En general, son leves, autolimitados y bien tolerados, pero los escasos efectos graves pueden requerir medicina intensiva. Pueden ser clasificados en eventos agudos, subagudos y retardados:

- Agudos:
  - La mayoría de ellos son leves, prevenibles y se relacionan con la infusión de AA (con una incidencia muy baja en caso de utilizar una fórmula magistral). Los más frecuentes son náuseas, cefalea y molestias abdominales. La alteración bioquímica más común es la hiperkaliemia, de presentación asintomática.
  - Crisis catecolaminérgica. Su aparición no es frecuente y se ha descrito mayoritariamente en tumores mayores de 3 cm, cifras tensionales no controladas y elevación previa de catecolaminas. (Figura 1-8)

*Figura 1-8: Manejo de la crisis catecolaminérgica. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65*

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Crisis catecolaminérgica | Premedicación:<br>-Evitar corticoides<br>-Ondansetrón 4 mg V.O<br>-Valorar bloqueo $\alpha$ y $\beta$ adrenérgico si alto riesgo<br>Crisis catecolaminérgica:<br>-Detener infusión del radiofármaco<br>-Mantener volemia con solución salina 0,9%<br>-Si hipertensión: captopril 50 mg VO<br>-Hipertensión severa: nitroprusiato 0,5–3 mcg/kg/min; fentolamina 1 mg (si necesario repetir bolo de 5 mg); nicardipino 5 mg/h en perfusión continua hasta control de la TA.<br>-Hipertensión $\pm$ taquicardia: labetalol: infusión 20 mg/IV en bolos lentos (máximo 300mg)<br>-Si arritmia cardíaca: lidocaína 50-100 IV; esmolol 50-200 mcg/kg/min IV.<br>-Valorar UCI |
|--------------------------|--|

- Discreta alopecia, astenia, disminución de apetito: se presentan usualmente con intensidad leve y de carácter transitorio (70,71).
- Síndrome de lisis tumoral: es una complicación poco común que aparece, generalmente, al tercer día postratamiento y produce deterioro de la función renal.
- Subagudos:

Toxicidad hematológica: aparece a las 4-8 semanas tras el tratamiento y las plaquetas son las más frecuentemente afectadas. Generalmente, es de carácter leve y transitorio, pero puede ser severa en alrededor del 2-3% de los casos. Se han descrito casos de leucemia aguda o síndromes mielodisplásicos (menos del 2% de los tratamientos) principalmente en pacientes con edades superiores a los 70 años, tratados anteriormente con agentes alquilantes o radioterapia, o que han recibido múltiples líneas terapéuticas previas.

- Retardados:
  - Nefrotoxicidad: considerado un evento raro debido a la utilización de forma rutinaria de fórmulas de AA, por lo que, actualmente, es una complicación poco habitual. Se asocia en mayor grado a pacientes con antecedentes de obstrucción de la vía renal, diabetes, hipertensión arterial o con daño renal previo.
  - Toxicidad hepática y/o ascitis: más frecuente en pacientes con metástasis hepáticas extensas.
  - Alteración transitoria de la fertilidad: secundaria a afectación en las células de Sertoli. También tiene un carácter transitorio.

#### <sup>131</sup>I]MIBG:

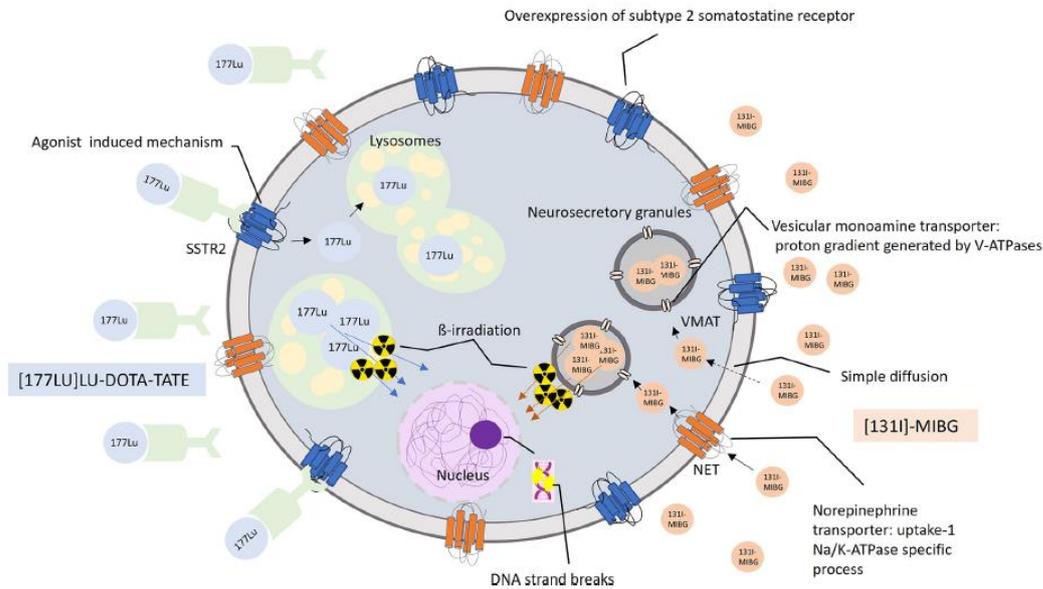
Hay dos radiofármacos <sup>131</sup>I]MIBG: MIBG de baja actividad específica o convencional (LSA <sup>131</sup>I] MIBG), que está disponible en todo el mundo y se ha utilizado durante décadas, y <sup>131</sup>I]MIBG de alta actividad específica (HAS <sup>131</sup>I]MIBG) aprobada por la FDA en 2018 pero aún no disponible en muchos países, incluido el nuestro. En la LSA <sup>131</sup>I]MIBG, utilizada hasta la fecha, más del 99 % de las moléculas de MIBG no están marcadas con <sup>131</sup>I (MIBG fría). En la HAS<sup>131</sup>I]MIBG, el proceso de marcado es 100– 200 veces más eficiente, reduciendo los efectos secundarios y la competitividad con la MIBG fría y alcanzando según los estudios realizados mejores resultados que LSA <sup>131</sup>I]MIBG. No obstante, son necesarios más estudios que apoyen la generalización de esta nueva variante del radiofármaco (72).

La <sup>131</sup>I]MIBG fue desarrollada ya en el año 1970, es un radiofármaco aprobado desde hace décadas para el tratamiento de PPGL inoperables y además para tumores carcinoides, neuroblastoma avanzado y cáncer medular de tiroides metastásico o irresecable.

La <sup>131</sup>I]MIBG es un fármaco bloqueador de neuronas adrenérgicas y análogo de la NE que se introduce en las células neuroendocrinas por dos vías: uno específico por medio de los transportadores de NE de alta afinidad y un segundo mecanismo de difusión pasiva y de baja afinidad. Dentro de la célula, la <sup>131</sup>I]MIBG es almacenada a través del transportador VMAT en las vesículas neuroendocrinas desde donde emite las partículas beta. El <sup>131</sup>I se caracteriza por una emisión beta con una energía media 0.192 Mev (período de semidesintegración de 8,04 días) con un rango medio de penetrancia en

tejido de 0,5mm, y además asocia una emisión gamma principal de 364 KeV que permite la adquisición de imágenes gammagráficas. (Figura 1-9)

Figura 1-9: Mecanismo de producción de los dos radiofármacos utilizados en TRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



A pesar de su utilización desde hace décadas, y en contraposición al protocolo establecido en la PRRT, en la literatura hay variaciones muy significativas en la selección de pacientes, las actividades administradas (3.7 Gbq (100 mCi)-11.2 GBq (300 mCi)) y en el número de ciclos a administrar.

Los criterios de inclusión para la realización de este tratamiento son:

- Esperanza de vida de más de 3 meses o Karnofsky > 60.
- Captación demostrada en [<sup>123</sup>I]MIBG diagnóstica (visual o semicuantitativa lesión/fondo > 2) y valores analíticos (73):
  - Leucocitos > 3000/mcL
  - Plaquetas > 100K/mcL.
  - Filtrado glomerular > 30mL/min

Las contraindicaciones al tratamiento son:

- Absolutas: embarazo, lactancia, esperanza de vida inferior a 3 meses, excepto en dolor óseo metastásico refractario a tratamiento y la insuficiencia renal, que pueda requerir diálisis a corto plazo.

- Relativas: incapacidad para permanecer en el aislamiento necesario por la radiación, incontinencia urinaria no manejable, deterioro rápido de la función renal con una TFG inferior a 30 ml/min, toxicidad hematológica y/o renal progresiva por tratamientos previos, mielosupresión con valores analíticos inferiores a los descritos previamente.

En caso de recuento bajo de glóbulos blancos y plaquetas, invasión masiva de la médula ósea y/o deterioro función renal, se debe reducir la actividad administrada, y se recomienda un seguimiento estrecho para anticipar la toxicidad.

Previamente al tratamiento se debe revisar la medicación concomitante para evitar interacciones con otros medicamentos, entre los que destacan:

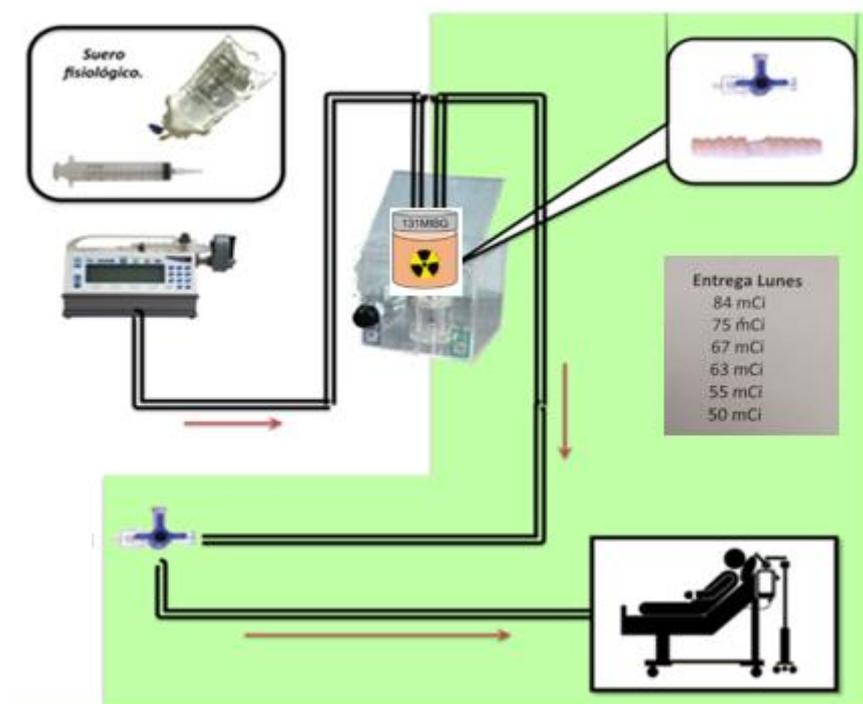
- Antiarrítmicos
- Alfa y betabloqueantes
- Antagonistas del calcio
- Descongestivos
- Simpaticomiméticos para el glaucoma
- Neurolépticos
- Opioides
- Antidepresivos tricíclicos
- Estimulantes del SNC

Por ser un fármaco marcado con  $^{131}\text{I}$ , se debe iniciar 24-48h antes del tratamiento un bloqueo tiroideo con solución de Lugol, cápsulas de perclorato potásico, o bien yodato de potasio, con la finalidad de evitar un hipotiroidismo yatrogénico. Además, se debe realizar un bloqueo alfa y betaadrenérgico en aquellos pacientes con riesgo de crisis hipertensiva monitorizando las tensiones arteriales desde semanas antes de la terapia.

Los pacientes requieren de ingreso hospitalario en habitaciones especiales de terapia de medicina nuclear (aproximadamente 4-5días), debido a que por las características radiactivas del  $^{131}\text{I}$  durante ese período presentan una tasa de dosis a 1 metro por encima de la permitida por la legislación vigente en nuestro país ( $40\mu\text{Sv/h}$ ).

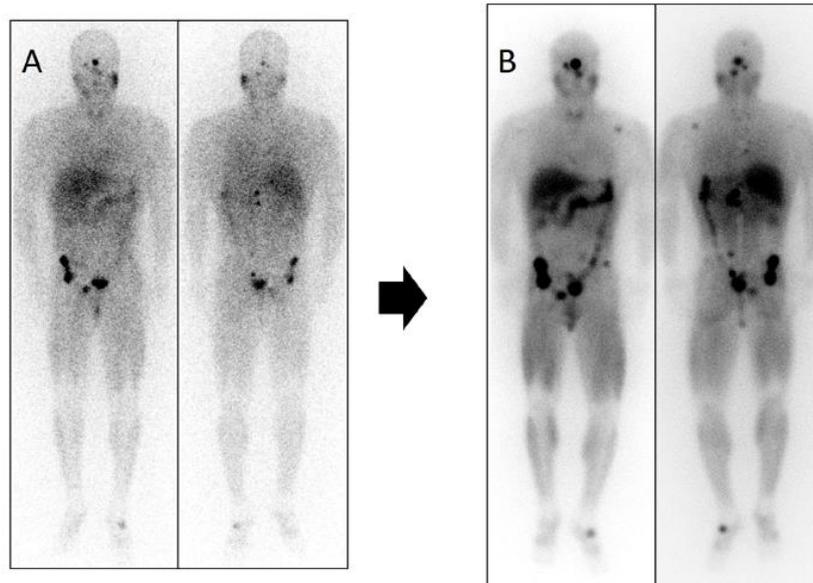
Tras una premedicación antiemética y bajo monitorización de constantes, se realiza una perfusión intravenosa lenta de [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG durante 1-4 h. Con el fin de minimizar la radiación de la vejiga, posteriormente se primueve la hidratación bien por vía oral o intravenosa. (Figura 1-10)

Figura 1-10: Protocolo de administración de  $^{131}\text{I}$ MIBG



Al 4<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> día postratamiento, se realiza el rastreo de distribución postratamiento para valorar la concordancia con las lesiones observadas en la  $^{123}\text{I}$ MIBG diagnóstica, y en ocasiones la detección de nuevas lesiones propiciada por la administración de dosis altas de radiofármaco. (Figura 1-11)

Figura 1-11: Comparativa entre estudio pretratamiento  $^{123}\text{I}$ MIBG y rastreo de distribución a las 24h tras terapia con  $^{131}\text{I}$ MIBG. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



#### Efectos secundarios:

- Agudos:
  - Los más frecuentes son la presencia de náuseas y vómitos en las primeras 48h tras la administración.
  - Crisis catecolaminérgica: la preparación con alfa y betabloqueantes previene su aparición, aunque puede presentarse en pacientes con elevación significativa de catecolaminas y mal control tensional previo al tratamiento. Su tratamiento se ha descrito previamente.
- Subagudos:
  - La aparición de mielosupresión temporal típicamente ocurre 4–6 semanas tras la terapia. Es más frecuente en pacientes con extensa afectación metastásica de la médula ósea y es infrecuente en pacientes que no han recibido esquemas quimioterápicos previos.
  - El deterioro de la función renal es muy raro, aunque puede presentarse en pacientes tratados previamente de forma intensiva con cisplatino o ifosfamida.
- Tardíos:
  - Hipotiroidismo, por un deficiente bloqueo tiroideo.
  - Mielosupresión persistente, siendo la manifestación más frecuente la trombocitopenia.

- Es muy rara la aparición de leucemia o la inducción de otros tumores sólidos, aunque se ha descrito en pacientes que han recibido quimioterapias de larga evolución.

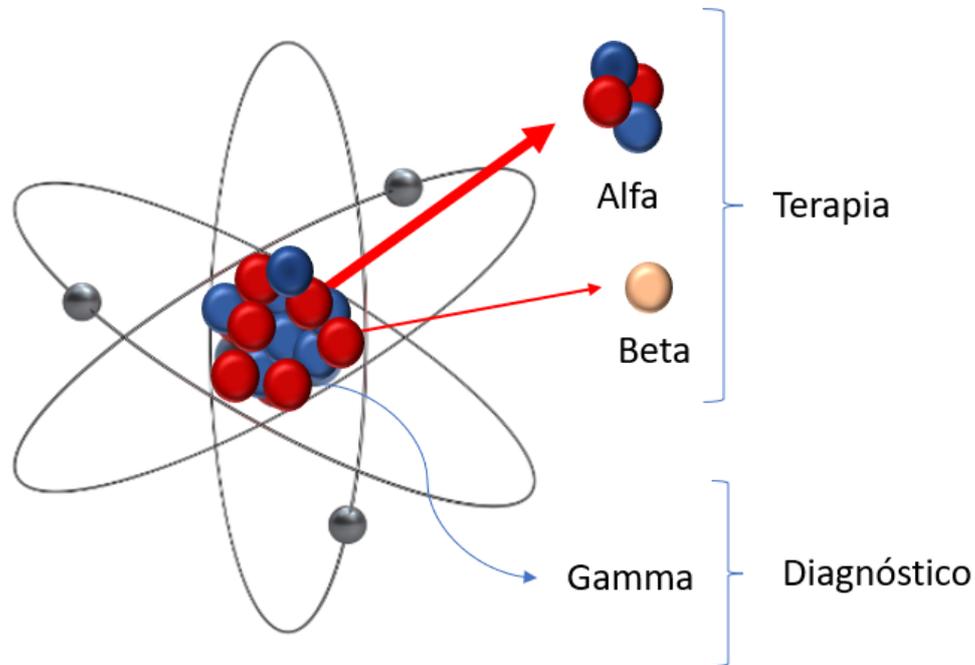
## **1.8. Concepto de teragnosis.**

El concepto de teragnosis proviene de las raíces “Gnosis” (diagnóstico-conocimiento) y “Tera” (tratamiento). Este concepto describe la posibilidad de utilizar moléculas con afinidad específica por determinados tumores, tanto para su diagnóstico, como para su tratamiento. Es un campo en desarrollo que permite un tratamiento oncológico personalizado y de precisión.

La teragnosis se utiliza en otros campos de la medicina y no es un concepto específico de la Medicina Nuclear, aunque esta especialidad es uno de sus más claros exponentes y con mayor potencial en la actualidad y en un futuro próximo. Aunque es un concepto muy utilizado en la actualidad y aparentemente novedoso, ya en el año 1941 Saul Hertz realizó el primer tratamiento “teragnóstico” de hipertiroidismo utilizando  $^{131}\text{I}$ NaI tras la confirmación de que los pacientes hipertiroides incrementaban el depósito de este radiofármaco en el parénquima tiroideo, comparativamente con aquellos pacientes eutiroideos.

El eje central de la teragnosis en Medicina Nuclear se centra en la utilización de moléculas con especial afinidad por ciertos receptores, transportadores o proteínas de membrana que se marcan con isótopos radiactivos. En función del tipo de radiación que emitan (o su principal componente) tendrán una u otra aplicación. Aquellos isótopos que emiten radiación fundamentalmente gamma son idóneos para su detección por los detectores de equipos específicos y por tanto tienen finalidad diagnóstica. Los emisores beta y alfa, asocian poca penetrancia en tejidos y emiten alta energía que rompe las cadenas de ADN y producen la muerte celular, por lo que se utilizan con fines terapéuticos. (Figura 1-12)

Figura 1-12: Tipo de emisiones radiactivas y su utilización en la teragnosis de Medicina Nuclear



En medicina nuclear, se realizan diversos tratamientos específicos y personalizados que se fundamentan en los pares teragnósticos de diagnóstico-tratamiento. (Tabla 1-4)

Tabla 1-4: Pares teragnósticos utilizados en Medicina Nuclear y sus respectivas indicaciones.

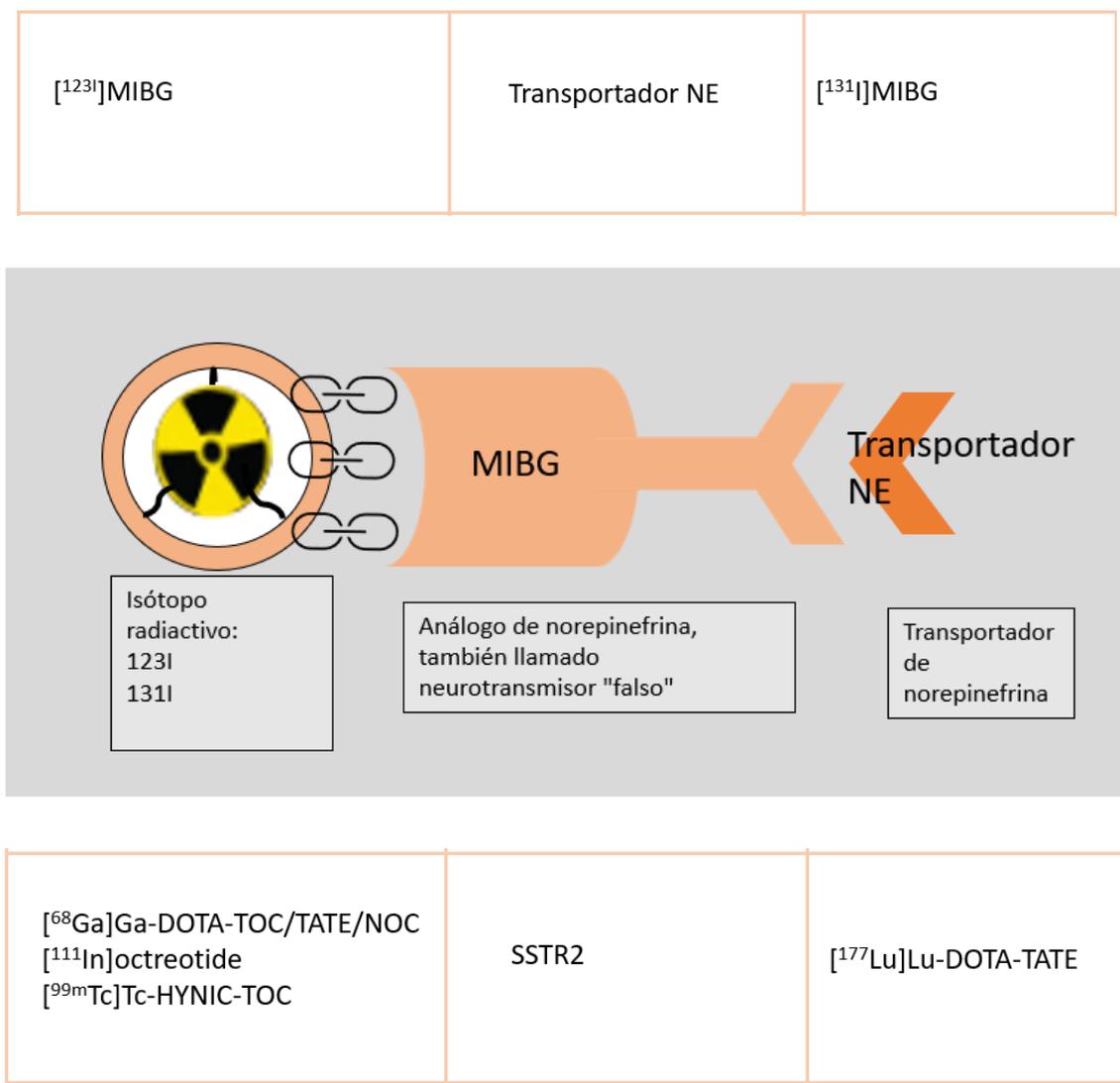
| Radiofármaco diagnóstico   | Diana teragnóstica | Radiofármaco terapéutico       | Indicaciones   |
|--|--------------------|--------------------------------|--|
| $^{131}\text{I}$ NaI<br>$^{123}\text{I}$ NaI   | Transportador NIS  | $^{131}\text{I}$ NaI           | Hipertirodismo<br>Cáncer diferenciado de tiroides  |
| $^{123}\text{I}$ MIBG  | Transportador NE   | $^{131}\text{I}$ MIBG          | Paragangliomas y<br>Feocromocitomas<br>Cáncer Medular de tiroides<br>Neuroblastoma<br>Tumores carcinoides. |
| $^{68}\text{Ga}$ Ga-DOTA-TOC/TATE/NOG<br>$^{111}\text{In}$ octreotide<br>$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tc-HYNIC-TOC | SSTR2              | $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTA-TATE | Tumores Neuroendocrinos<br>(Incluidos Paragangliomas y<br>Feocromocitomas)                                 |
| $^{68}\text{Ga}$ Ga-PSMA-11<br>$^{18}\text{F}$ F-PSMA-1007   | PSMA               | $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617  | Adenocarcinoma de<br>Próstata  |

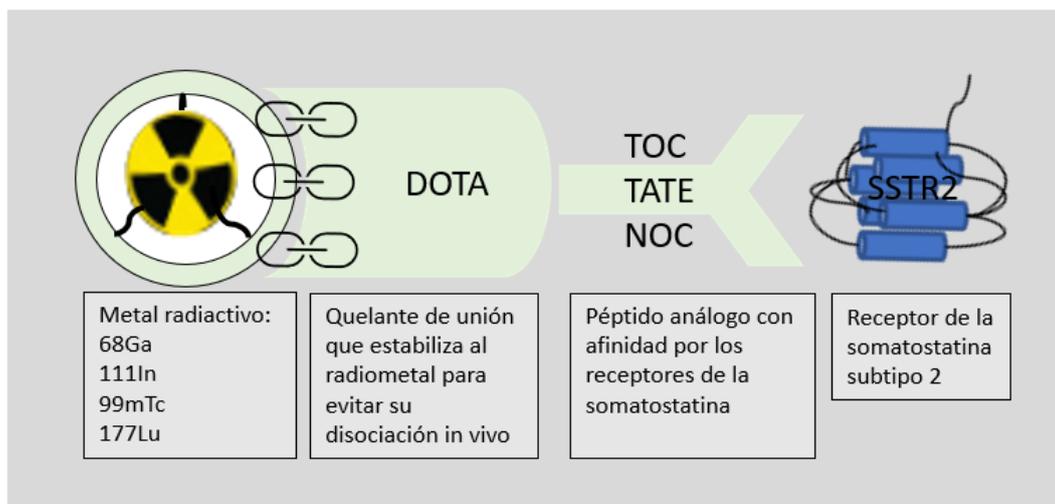
### 1.8.1. Teragnosis aplicada a PPGL

Los PPGL son un claro exponente de la aplicación de la teragnosis en Medicina Nuclear y probablemente sean el exponente de su aplicación más compleja. Su dificultad radica en que a diferencia de las aplicaciones de esta forma de medicina personalizada en otras enfermedades en las que hay una única diana teragnóstica, en los PPGL disponemos de dos dianas: los SSTR y los transportadores de NE. En función de la localización y alteración genética estas dianas pueden estar más o menos sobre expresadas incrementando la complejidad de la selección de los estudios diagnósticos de Medicina Nuclear, que traducen sus características fenotípicas, y la elegibilidad de uno u otro tratamiento.

Los pares teragnósticos en PPGL se desarrollan en la figura 1-13:

Figura 1-13: Pares teragnósticos utilizados en PPGL





Para seleccionar si administrar una u otra TRT, las imágenes fenotípicas de Medicina Nuclear delimitan la expresión de las dianas terapéuticas. Un paciente puede mostrar captación apropiada de uno o ambos radiofármacos, y en este segundo escenario, la captación puede mostrar un patrón heterogéneo, aumentando la complejidad de la decisión terapéutica, porque en ocasiones todas las dianas pueden estar expresadas.

En el caso de la sobre expresión de ambas dianas, se ha planteado el siguiente esquema terapéutico resumido en la tabla 1-5 (74).

*Tabla 1-5: Selección de la TRT en función de la expresión de las dianas en los estudios de planificación de Medicina Nuclear*

| <b>Intensidad de captación diagnóstica</b>        | <b>Terapia elegida</b>           |
|---|----------------------------------|
| [ <sup>123</sup> I]MIBG > estudios de imagen SSTR | [ <sup>131</sup> I]MIBG          |
| [ <sup>123</sup> I]MIBG = estudios de imagen SSTR | [ <sup>131</sup> I]MIBG          |
| [ <sup>123</sup> I]MIBG < estudios de imagen SSTR | [ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE |

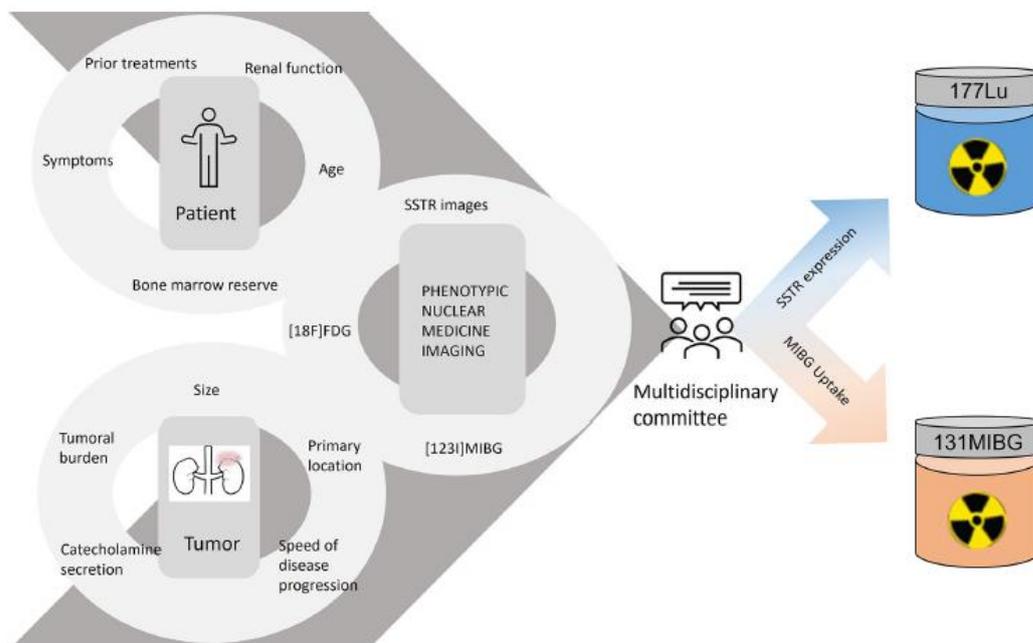
Si hay progresión a uno de los radiofármacos, y ambos muestran adecuada captación en el paciente, se puede plantear un tratamiento secuencial con el radiofármaco alternativo.

Este esquema presenta limitaciones. Para la planificación terapéutica es posible que se utilicen estudios gammagráficos SPECT/TC como es el caso de la [<sup>123</sup>I]MIBG frente a estudios PET/TC como el [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC/TATE/NOC. Las diferencias tecnológicas entre ambas técnicas presentan diferentes resoluciones espaciales, por lo que podría infraestimarse las captaciones en la primera y sobrestimarse la segunda. Además, la literatura para la selección de qué

radiofármaco administrar en esta enfermedad es escasa y son necesarios estudios dirigidos en la materia.

Adicionalmente a las imágenes fenotípicas, también se debe valorar el perfil del paciente (edad, tratamiento previo y reserva de médula ósea) y las características del tumor (volumen, localización, secreción hormonal y tasa de crecimiento), para elegir la mejor opción terapéutica. (Figura 1-15)

*Figura 1-14: Características derivadas el tumor, del paciente y de las imágenes fenotípicas que se deben valorar para planificar una TRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Frontiers. February 2022 | Volume 13 | Article 778322*



Todavía no hay consenso o guía terapéutica acerca de que TRT utilizar, y su posicionamiento en el algoritmo terapéutico no está claro. Las guías de la ESMO-EURACAN para PPGL metastásico publicadas en 2020 recomiendan un enfoque de manejo individualizado en caso de la progresión de la enfermedad, incluyendo las opciones de TRT entre la quimioterapia, terapias locales, o tratamientos adicionales (75).

Las características de los dos radiofármacos utilizados en TRT de PPGL se encuentran resumidas en la tabla 1-6:

Tabla 1-6: Radiofármacos en la TRT de PPGL, dianas terapéuticas, radiofármacos necesarios para su planificación y propiedades. Extraída de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172

| Targeted radiolabeled therapy | <sup>131</sup> I-MIBG (Low-specific activity) | <sup>177</sup> Lu-DOTATATE  |
|-------------------------------|---|---|
| Target                        | Norepinephrine transporter (principally)      | Somatostatin receptors (especially subtype 2)   |
| Phenotypic imaging scans      | <sup>123</sup> I-MIBG                         | <sup>111</sup> In-Pentetreotide/ <sup>99m</sup> Tc-HYNIC-TOC SPECT/CT, <sup>68</sup> Ga-DOTATOC/NOC/TATE PET/CT |
| Average beta emission         | 0.192 MeV                                     | 0.134 MeV   |
| Mean tissue range             | 0.5mm   | 0.23 mm   |
| Storage                       | Neuroendocrine vesicles                       | Lysosomes   |
| FDA approval                  | Metastatic/inoperable PPGL                    | Well-differentiated metastatic/inoperable GEP-NETs  |

## 1.9. Importancia y justificación clínica del estudio y desarrollo de la teragnosis en PPGL

Se debe sospechar, confirmar, localizar y tratar los PPGL debido a que en su mayoría secretan catecolaminas provocando una elevada morbi-mortalidad cardiovascular y a que pueden simular hasta 30 enfermedades diferentes. Su crecimiento progresivo puede comprimir estructuras vecinas. En casos de agregación familiar es importante el diagnóstico y tratamiento precoz de los familiares afectos. Entre un 10-17% en series generales (hasta un 40% en mutaciones específicas como la asociada al SDHB), la enfermedad puede metastatizar (4). Aunque puede parecer que la detección de lesiones adicionales tiene un efecto limitado, su descubrimiento precoz mediante estudios PET, incluso cuando no son caracterizables por los criterios RECIST por ser subcentimétricas, puede conllevar a una modificación precoz de la estrategia terapéutica.

Los PPGL tienen una presentación y un pronóstico heterogéneos. Este hecho, sumado a la falta de alineamientos en las guías actuales y estudios controlados en la terapia, las múltiples exploraciones diagnósticas y el complejo manejo de dos pares teragnósticos conduce a que su enfoque sea pragmático y personalizado basado en el consenso de los expertos y un balance de riesgo-beneficio.

Las TRT ([<sup>131</sup>I]MIBG y PRRT) son una opción terapéutica prometedora, pero las series publicadas son heterogéneas y si ambas terapias son aplicables, se desconoce cuál administrar y/o en qué secuencia. En este contexto son fundamentales los estudios de imagen funcional, y entre ellos

el que ha mostrado mayor rendimiento diagnóstico en la bibliografía es la PET/TC-SSTR. Esta exploración permite no solo el diagnóstico sino cuantificar la expresión de los SSTR, para planificar la PRRT y en su defecto plantear las alternativas terapéuticas.

La consistencia de validar la PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en el contexto de la teragnosis se centra en:

- La PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC es una modalidad de imagen híbrida que precisa de validación clínica.
- El seguimiento de los pacientes con PPGL se realiza a largo plazo con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/TC y RM de cuerpo entero. La PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en un futuro podría evitar radiación y exploraciones adicionales al paciente por obtenerse toda la información en un solo estudio.
- El <sup>68</sup>Ga es un positrón de alta energía que por sus características especialmente adecuado para la PET/RM facilitando la obtención de imágenes de calidad.
- El <sup>68</sup>Ga tiene la limitación de la actividad fisiológica en médula adrenal por lo que lesiones de pequeño tamaño pueden no ser visualizadas. Esta limitación podría evitarse con la asociación de RM y PET sin necesidad de más exploraciones (protocolo en y fuera de fase).
- La RM asociada a la PET podría delimitar mejor las lesiones de cabeza, cuello, hepáticas y médula ósea que la TC.
- La correcta caracterización de las lesiones por la PET/RM podría permitir seleccionar la opción más adecuada para la terapia posterior con radionúclidos.

La consistencia de evaluar la eficacia de la terapia con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]-MIBG en el marco de la teragnosis de PPGL se justifica porque:

- Es una enfermedad rara con pocas opciones terapéuticas.
- Ambos tratamientos se muestran seguros y eficaces en pacientes con una enfermedad metastásica o inoperable.
- En función de la expresión de SSTR o de transportadores de NE, puede que un paciente sea candidato a uno solo o a ambos tratamientos.
- Los pacientes que son tratados en líneas más tardías y con mayor volumen tumoral, suelen presentar peor pronóstico, por lo que habría que revisar su efectividad en fases más precoces y con series más grandes.

- Es esperable que en un futuro la evolución de estas terapias permita alcanzar mayores supervivencias libres de progresión de enfermedad (PFS) por lo que habría que revisar la secuencia de los tratamientos sistémicos.

## **2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1. Hipótesis

#### 2.1.1. Hipótesis primarias

- La PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC como exploración diagnóstica tiene elevado rendimiento en la detección de enfermedad local y metastásica producida por paraganglioma/feocromocitoma e implica un cambio en la estrategia terapéutica con radiofármacos.
- La terapia con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG mejora la supervivencia y calidad de vida en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma avanzado y/o inoperable.

#### 2.1.2. Hipótesis secundarias

- La sensibilidad y especificidad de PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC varía en función de la enfermedad sindrómica asociada y la localización de la enfermedad.
- La PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC permite descartar o confirmar lesiones dudosas en la PET/TC disminuyendo la necesidad de exploraciones adicionales.
- La terapia con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE presenta respuestas mayores en términos de supervivencia que [<sup>131</sup>I]MIBG.
- Los pacientes con paragangliomas presentan mayores respuestas a tratamiento con radiofármacos que aquellos afectados de feocromocitoma.

### 2.2. Objetivos

#### 2.2.1. Objetivo general

Validar la PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC como imagen funcional diagnóstica híbrida en pacientes con PPGL. No se han descrito hasta la actualidad series específicas con esta exploración diagnóstica en PPGL.

Estudiar el rendimiento diagnóstico de la PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en la detección de enfermedad local y a distancia por PPGL, y su implicación en la teragnosis con radiofármacos tanto en el seguimiento como en la estrategia terapéutica. La aplicación de esta exploración disminuiría la radiación recibida por el paciente y el número de exploraciones diagnósticas, pudiendo mejorar la detección de las lesiones. Analizar el impacto de la terapia con

radiofármacos ( $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$  y  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ ) en términos de respuesta a tratamiento (clínica, bioquímica y radiológica), de supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida en pacientes con PPGL con el fin de optimizar qué pacientes son candidatos a estas terapias y en qué línea del esquema terapéutico deben administrarse.

Comparar los resultados en términos de supervivencia y toxicidad entre la terapia con ( $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$   $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ ). Aunque no todos los pacientes son candidatos a ambos tratamientos, se han descrito algunos casos en que los han recibido bien de forma sincrónica o metacrónica.

### **2.2.2. Objetivos específicos**

#### **1. Artículo 1**

El principal objetivo es estudiar la respuesta a tratamiento en términos de PFS y tasa de control de enfermedad (DCR), con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$  y/o  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  en PGL y PHEO, globalmente y en función de la localización primaria. El objetivo secundario es evaluar la selección basada en imágenes fenotípicas para la TRT y evaluar qué pacientes son candidatos a ambos tratamientos.

#### **2. Artículo 2**

Evaluar las características de los pacientes, el procedimiento de tratamiento, el seguimiento, y diferencias en la respuesta global y en función de la localización entre  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  y  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$  en términos de PFS.

#### **3. Artículo 3**

Validar la utilidad y rendimiento diagnóstico de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOA-TOC}$  PET/RM en comparación con el diagnóstico estándar actual  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOA-TOC}$  PET/TC en PPGL, evaluar el grado de concordancia entre ambas pruebas, para determinar en qué marco clínico la PET/RM puede asociar una mayor rentabilidad diagnóstica, y finalmente seleccionar qué pacientes podrían beneficiarse de ella.

### **3. METODOLOGÍA, RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS**

## 3. METODOLOGÍA, RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

---

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe con fecha 23 de septiembre de 2020. Nº de registro: 2020-432-1.

El proyecto además fue aceptado para su ejecución en el ICTS (Nodo Imaging La Fe), en la Distribution Biomedical Imaging Network (REDIB) con fecha de 17 de diciembre de 2020.

### 3.1. Artículo 1

*[<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG Phenotypic Imaging-Based Therapy in Metastatic/Inoperable Pheochromocytomas and Paragangliomas: Comparative Results in a Single Center*

Terapia con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG basada en imágenes fenotípicas en Feocromocitomas y Paragangliomas metastásicos/inoperables: Resultados comparativos en un solo centro.

#### 3.1.1. Metodología

Estudio observacional retrospectivo en el que participaron 17 pacientes con PHEO y PGL inoperables y/o metastásicos histológicamente confirmados, remitidos a nuestro hospital para terapia con radionúclidos desde abril de 2014 hasta mayo de 2021. Nueve pacientes fueron tratados con PRRT y 8 con [<sup>131</sup>I]MIBG, con un total de 37 ciclos de tratamiento (28 PRRT y 9 [<sup>131</sup>I]MIBG). En comité multidisciplinar se evaluó el historial médico, hallazgos radiológicos, carga tumoral y estudios de imagen nuclear para decidir la mejor opción terapéutica. Se revisó la historia clínica para clasificar en qué línea de tratamiento se administró la terapia con radionúclidos.

Los estudios de imagen fenotípica de medicina nuclear se realizaron al menos 2 meses antes del tratamiento con radionúclidos y fueron los siguientes: [<sup>123</sup>I]MIBG SPECT/TC, [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide/ [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HYNIC-TOC SPECT/TC (en conjunto SSTR SPECT/TC), [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/TC y PET/RM, [<sup>18</sup>F]FDG) PET/TC y [<sup>18</sup>F]DOPA PET/TC. Se revisó el patrón de captación de las lesiones en las imágenes de medicina nuclear (intensidad de expresión de

transportadores/receptores, heterogeneidad, y extensión) y la posibilidad de tratamiento con una o ambas terapias.

Según la captación de los radiotrazadores y su intensidad, los pacientes fueron remitidos a PRRT, [<sup>131</sup>I]MIBG u otros tratamientos sistémicos con 4 escenarios posibles:

- Pacientes con mayor expresión/captación en estudios de imagen de SSTR fueron derivados a tratamiento con PRRT.
- Pacientes con captación de [<sup>123</sup>I]MIBG similar/mayor que en los estudios SSTR se trataron con [<sup>131</sup>I]MIBG.
- Patrón de captación heterogéneo o dudoso entre imágenes SSTR y [<sup>123</sup>I]MIBG. En este escenario, el comité multidisciplinar decidió el mejor enfoque dependiendo de las imágenes fenotípicas, el perfil del paciente, y características del tumor.
- Los casos con mayor captación de [<sup>18</sup>F]FDG en comparación con el resto de los radiofármacos diagnósticos (especialmente lesiones con captación de glucosa y sin expresión SSTR o transportador de NE) fueron remitidos a otros tratamientos sistémicos y no se incluyeron en este estudio observacional.

Se revisaron los hallazgos de las exploraciones de imagen funcional, tratamientos sistémicos previos, el perfil genético, la respuesta hormonal, clínica y radiológica (esta última según criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) (7)). Se calculó la PFS desde la fecha de la primera terapia con radionúclidos hasta el último control o progresión, DCR (pacientes con respuesta y estabilidad de la enfermedad), y seguimiento hasta el fallecimiento o el último control disponible. Se realizaron pruebas de contingencia y multiparamétricas de las variables a estudio. Se realizó el coeficiente de contingencia entre PFS, modalidad terapéutica, tratamientos previos, y la localización del tumor primario. Se evaluó la significación estadística mediante la prueba U Mann-Whitney en aquellas variables en las que las muestras no fueron dependientes y se calcularon curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (IBM SPSS 23). Las toxicidades se clasificaron de acuerdo con los “Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0”. El seguimiento clínico evaluó los parámetros de respuesta.

### **3.1.2. Protocolos de tratamiento y seguimiento**

#### **PRRT**

En este grupo se trataron 9 pacientes (5 mujeres) con una edad media de 45,8 años (20-72 años). Se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y el procedimiento ya descrito en la introducción. La actividad media administrada fue de aproximadamente 8,01 GBq

por ciclo (7,4-8,4) (DE 0,23) con una media de intervalos entre tratamientos de 73,8 días (50-246 días) (DE 45,8).

En pacientes sin DP, se realizaron imágenes de SSTR de medicina nuclear a los 3, 6 meses y anualmente tras la terapia. Adicionalmente se realizó [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC en los casos dudosos. Las lesiones tumorales se caracterizaron morfológicamente según criterios RECIST con TC o RM.

### [<sup>131</sup>I]MIBG

Este brazo incluyó 8 pacientes (3 mujeres) con una edad media de 45,5 años (5 a 77 años), mostrando una captación similar o superior en [<sup>123</sup>I]MIBG que las exploraciones de imágenes SSTR. Se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y el procedimiento ya descrito en la introducción.

Se administró una actividad media de 6,5 GBq (3,1-8,2) (DE 40,4) por ciclo. La dosis más baja fue en un paciente pediátrico donde el tratamiento se ajustó en función del peso.

La evaluación de respuesta se realizó a los 3-6 meses, excepto en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad progresiva en los que se aumentó la frecuencia del seguimiento.

### 3.1.3. Resultados y discusión

Resultados PRRT (Tabla 3-1)

*Tabla 3-1: Características de los pacientes, las imágenes funcionales realizadas, los ciclos y la respuesta al tratamiento de los pacientes del grupo PRRT. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. Frontiers. February 2022 | Volume 13 | Article 778322*

| Patient | Age | Gender | Primary location | Mutation | Previous treatments  | Previous functional image  | Metastases location                       | Cycles | Side effects                                   | Biochemical response | Radiological response  | Clinical response             | Survival          | PFS       | Subsequent treatments |
|---------|-----|--------|------------------|----------|--|--|---|--------|--|----------------------|--|-------------------------------|-------------------|-----------|-----------------------|
| 1       | 38  | F      | Abdominal PGL    | SDHD     | SSA <sup>a</sup>   | MBG <sup>d</sup><br>-DOPA <sup>e</sup> -<br>FDG <sup>f</sup> +<br>SRS <sup>g</sup> +       | Lymph nodes, bone                         | 3      | No   | -                    | PR   | -                             | 81 months         | 81 months | -                     |
| 2       | 20  | M      | Left PHEO        | NF1      | No   | MBG <sup>d</sup> -<br>FDG <sup>f</sup> +<br>SRS <sup>g</sup> -                             | Bone, lung                                | 3      | GI   | CR <sup>h</sup>      | PR   | SD asymptomatic               | 80 months         | 80 months | -                     |
| 3       | 46  | F      | Abdominal PGL    | Sporadic | Sunitinib, SSA, CVD <sup>i</sup>                                       | MBG <sup>d</sup> +<br>FDG <sup>f</sup> +<br>SRS <sup>g</sup> ++                            | Liver, lymph nodes, bone                  | 1      | Hematologic grade 3 toxicity (adverse event)   | PR <sup>h</sup>      | SD <sup>k</sup>  | PD                            | 5 months, exitus  | 0 months  | No                    |
| 4       | 50  | F      | Abdominal PGL    | SDHB     | SSA, TMZ <sup>j</sup> , vertebral cementation, SSA                     | FDG <sup>f</sup> +, SRS <sup>g</sup> +, gallium <sup>l</sup> +                             | Bone                                      | 1      | No   | -                    | SD   | SD                            | 4 months, exitus  | 4 months  | No                    |
| 5       | 62  | M      | Cervical PGL     | SDHB     | SSA  | SRS <sup>g</sup> +   | No (unresectable)                         | 4      | Acute cholecystitis after 2 <sup>o</sup> cycle | PR <sup>h</sup>      | SD   | SD asymptomatic               | 42 months         | 42 months | No                    |
| 6       | 51  | F      | Left PHEO        | Sporadic | SSA, bone RT.  | FDG <sup>f</sup> +, MBG <sup>d</sup> +/-<br>SRS <sup>g</sup> +                             | Lymph nodes, bone, lung                   | 4      | Hematologic grade 1 toxicity                   | CR                   | Pulmonary CR, SD in lymph nodes and bone<br>PR 10 months<br>Afterwards PD <sup>k</sup> | SD oligosymptomatic           | 21 months         | 21 months | No                    |
| 7       | 28  | M      | Abdominal PGL    | SDHB     | CVD, vertebral cementation, SSA, pelvic RT, TMZ, <sup>131</sup> I-MBG. | SRS <sup>g</sup> +<br>FDG <sup>f</sup> ++<br>MBG <sup>d</sup> +, Gallium <sup>l</sup> ++   | Lymph nodes, bone, lung                   | 4      | No   | -                    | PR 10 months<br>Afterwards PD <sup>k</sup>   | SD 10 months<br>Afterwards PD | 12 months, exitus | 10 months | No                    |
| 8       | 72  | M      | Abdominal PGL    | Sporadic | Bone RT, liver metastasectomy, SSA                                     | SRS <sup>g</sup> +, MBG <sup>d</sup> +/-<br>FDG <sup>f</sup> ++<br>Gallium <sup>l</sup> ++ | Liver, lymph nodes, bone                  | 4      | Hematologic grade 1 toxicity                   | -                    | SD   | SD                            | 17 months         | 17 months | No                    |
| 9       | 45  | F      | Right PHEO       | Sporadic | SSA, abdominal implant resection, <sup>131</sup> I-MBG.                | SRS <sup>g</sup> +<br>MBG <sup>d</sup> +<br>+Gallium <sup>l</sup> ++                       | Liver, lymph nodes, bone, pelvic implants | 4      | Hematologic grade 1 toxicity, GI               | -                    | SD   | SD                            | 6 months          | 6 months  | No                    |

<sup>a</sup>Somatostatin analogs.

<sup>b</sup>Cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy.

<sup>c</sup>Temozolomide.

<sup>d</sup><sup>123</sup>I-MBG scintigraphy.

<sup>e</sup>-C [<sup>18</sup>F]fluorodopa PET/CT.

<sup>f</sup><sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT.

<sup>g</sup>Somatostatin receptor scintigraphy.

<sup>h</sup><sup>67</sup>Ga[DOTA-TOC] PET/CT.

<sup>i</sup>Complete response.

<sup>j</sup>Partial response.

<sup>k</sup>Stable disease.

<sup>l</sup>Progressive disease.

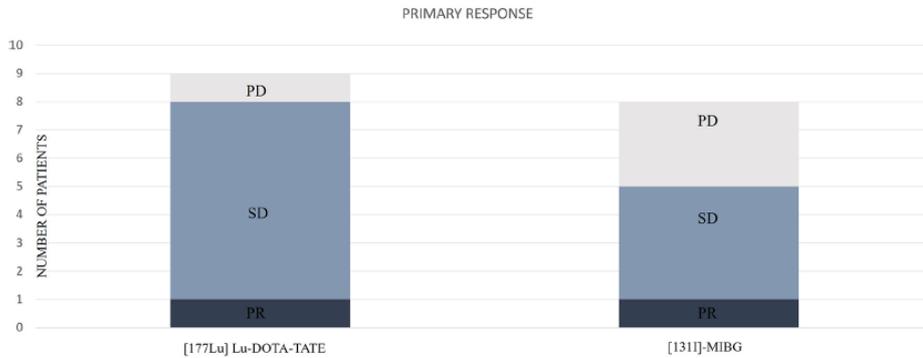
++, very intense uptake; +, intense uptake; +/-, low or heterogeneous uptake; -, very low or absent uptake.

La actividad media acumulada administrada fue de 24,9 GBq (8,5-32,4), con una media de 3 ciclos (1-4 ciclos). Dos de los pacientes recibieron solo 1 ciclo debido a la progresión rápida de la enfermedad. Tres pacientes fallecieron con un tiempo medio desde el tratamiento de 7 meses (4-12 meses). En esos casos, la PRRT fue generalmente administrada en una línea terapéutica tardía (línea 3 a 5), dos de ellos eran portadores de la mutación SDHB, y todos tenían afectación ósea.

La PFS general fue de 29 meses (0-81 meses) con una media seguimiento de 29,78 meses (4-81 meses). En el grupo PGL, la PFS fue de 25,6 meses (22,4 meses en el PGL de origen simpático y 42 meses en el caso parasimpático cervical), y fue de 35,6 meses en los 3 pacientes con PHEO.

Observamos una DCR inicial del 88,8%. En aquellos pacientes con seguimiento, se observó DCR bioquímica inicial en 4 casos (100%), DCR radiológica en 9 (100%) y DCR clínica en 7 (87,5%). (Figura 3-1):

Figura 3-1: Distribución de las respuestas a tratamiento por grupo de tratamiento. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



Los efectos secundarios más frecuentes fueron la toxicidad hematológica grado 1 y los síntomas gastrointestinales (33,3% y 22,2%, respectivamente). Las toxicidades hematológicas más frecuentes fueron anemia leve y trombocitopenia, que remitieron espontáneamente. Dentro de los síntomas gastrointestinales, los más frecuentes fueron náuseas o vómitos leves. El paciente número 3 presentó toxicidad hematológica grado 3 (trombo y leucopenia), probablemente inducida por quimioterapia previa con CVD. El paciente número 5 presentó colecistitis tras segundo ciclo en el contexto de metástasis hepáticas múltiples y tratamiento previo con AAS.

#### Resultados [<sup>131</sup>I]MIBG (Tabla 3-2)

Tabla 3-2: Características de los pacientes, las imágenes funcionales realizadas, los ciclos y la respuesta al tratamiento del grupo [<sup>131</sup>I]MIBG. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322

| Patient | Age | Gender | Primary location | Mutation | Previous treatments                              | Previous functional image             | Metastases location                                | Cycles | Side effects                               | Biochemical response        | Radiological response       | Clinical response                       | Survival          | PFS       | Subsequent treatments |
|---------|-----|--------|------------------|----------|--|---------------------------------------|--|--------|--|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------------|-----------|-----------------------|
| 1       | 5   | M      | Abdominal PGL    | -        | <sup>131</sup> I-MIBG 2 cycles in another center | MIBG+, FDG+                           | Lymph nodes, bone                                  | 1      | No   | CR                          | PR                          | CR                                      | 77 months         | 77 months | No                    |
| 2       | 36  | M      | Pelvic PGL       | SDHB     | Non specified chemotherapy. Bone thermoablation  | MIBG++, FDG+                          | Lung, lymph nodes, bone, liver, abdominal implants | 2      | No   | -                           | -                           | SD 6 months, Loss of clinical follow-up | 50 months         | 6 months  | -                     |
| 3       | 65  | M      | Left PHEO        | Sporadic | No   | MIBG+, FDG+                           | Lung, lymph nodes                                  | 1      | No   | SD                          | SD 20 months, afterwards PD | SD 20 months, afterwards PD             | 49 months         | 20 months | CVD                   |
| 4       | 77  | F      | Left PHEO        | -        | CVD  | SRS+/-, MIBG++                        | Lung, lymph nodes, abdominal implants              | 1      | No   | PD                          | PD                          | PD                                      | 3 months, exitus  | 0         | -                     |
| 5       | 27  | M      | Abdominal PGL    | SDHB     | CVD, bone cementation, SSA, pelvic RT, TMZ       | SRS+, MIBG+                           | Bone, lymph nodes                                  | 1      | Hypertensive crisis                        | PD                          | SD 3 months, afterwards PD  | SD 6 months, afterwards PD              | 32 months, exitus | 0         | PRRT 4 cycles, CVD    |
| 6       | 43  | F      | Right PHEO       | Sporadic | SSA, abdominal implant resection                 | SRS+, MIBG++                          | Lymph nodes, bone, abdominal implants              | 1      | Hypertensive crisis with Valsalva maneuver | PR 21 months, afterwards PD | SD 21 months, afterwards PD | SD 21 months, afterwards PD             | 31 months         | 21 months | PRRT 4 cycles         |
| 7       | 63  | F      | Right PHEO       | Sporadic | Liver metastasectomy, nephrectomy, RT            | SRS-, MIBG+                           | Lymph nodes, bone, liver, kidney                   | 1      | No   | PR                          | SD                          | SD                                      | 24 months         | 24 months | No                    |
| 8       | 48  | M      | Left PHEO        | Sporadic | CVD, CAPTEMF, SSA                                | GalliumPET/MRI+, MIBG+ DOPA+++, FDG++ | Lung, Lymph nodes, abdominal implants, spleen      | 1      | Hematologic grade 2 toxicity, GI           | -                           | -                           | PD                                      | 3 months          | 0 months  | No                    |

<sup>a</sup>Capcitabine and temozolamide.

++, very intense uptake; +, intense uptake; +/-, low or heterogeneous uptake; -, very low or absent uptake.

La actividad media acumulada administrada fue de 7,39 GBq (3.1–12.33). Siete pacientes recibieron 1 ciclo, y en un paciente con amplia extensión de la enfermedad, se administraron 2 ciclos en un intervalo de 2 meses. La PFS general fue de 18,5 meses (0-25) con una media de 33,6 meses de seguimiento (3-77 meses). En el grupo PGL, la PFS fue de 27,6 meses, y en el grupo de PHEO fue de 13 meses.

Tres pacientes fallecieron, con un tiempo medio desde el tratamiento de 18,33 meses (1-42 meses). Uno recibió CVD previamente, y los otros dos pacientes fueron tratados en cuarta línea. Observamos una DCR inicial del 62,5%. En aquellos pacientes con seguimiento, se observó DCR bioquímica inicial en 4 casos (66,6%), DCR radiológica en 5 (83,3%) y DCR clínica en 6 (75%).

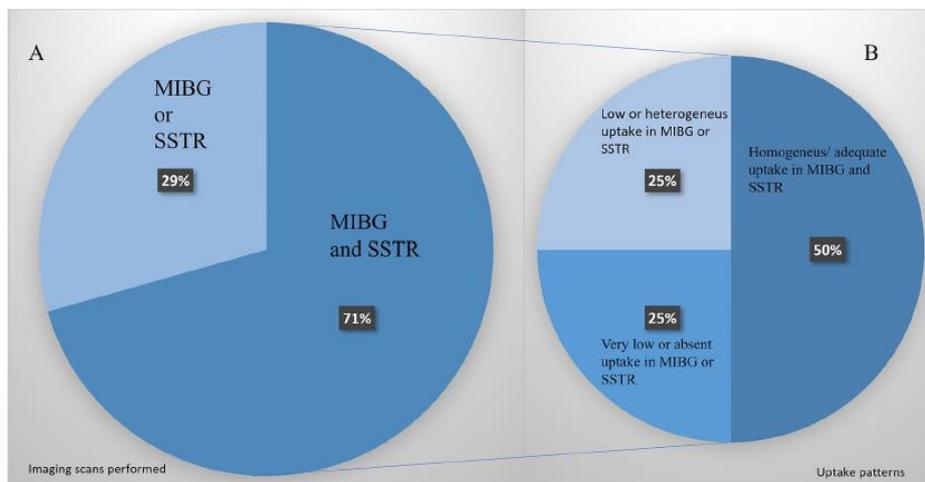
Un paciente presentó un evento hipertensivo severo que requirió medicación antihipertensiva intravenosa específica, y otra paciente experimentó elevación paroxística de la tensión asociada con maniobras de Valsalva. Se observó un efecto secundario gastrointestinal y un evento adverso de toxicidad hematológica de grado 2 con anemia y trombocitopenia.

## Resultados globales

No todos los pacientes fueron candidatos a ambas terapias. Las imágenes fenotípicas, el perfil del paciente y las características del tumor seleccionaron a 9 pacientes para PRRT y a 8 para [<sup>131</sup>I]MIBG. En 5 pacientes, sólo se realizó imagen [<sup>123</sup>I]MIBG o SSTR, y en caso de ser positiva, los pacientes fueron tratados con la modalidad correspondiente. En 12 pacientes, Se realizaron imágenes [<sup>123</sup>I]MIBG y SSTR, y en 6 de ellas (50%), hubo una adecuada captación de ambos radiotrazadores. En estos casos, el comité multidisciplinar decidió administrar la terapia con

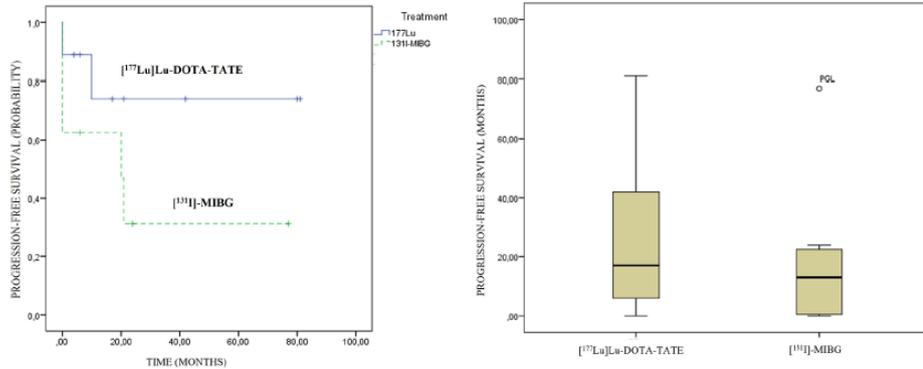
mayor expresión de la diana terapéutica y/o más adaptado al contexto clínico. En el otro 50% de los casos, se observó heterogeneidad significativa, baja o nula captación de uno de los radiofármacos que excluyó una de las modalidades terapéuticas. (Figura 3-2)

Figura 3-2: A. Porcentaje de pacientes estudiados con imagen SSTR y [<sup>123</sup>I]MIBG. B. Proporción de expresión de las dianas terapéuticas en los pacientes evaluados con ambas modalidades diagnósticas. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



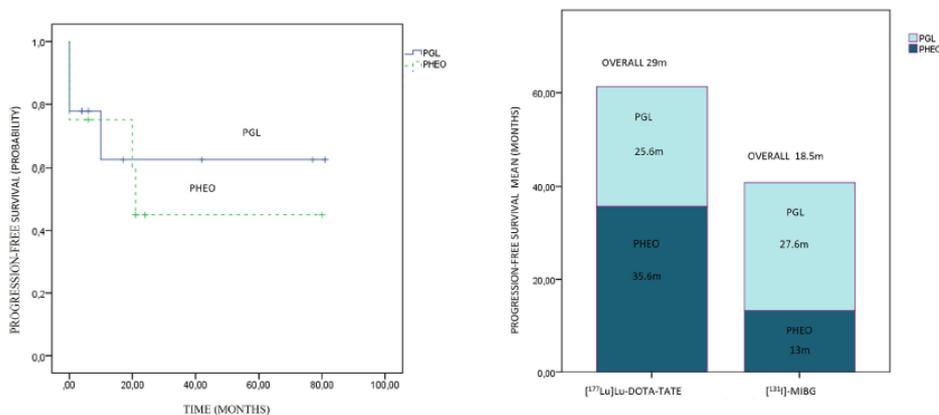
Se observó una asociación entre el número de líneas de tratamientos previos administrados y la PFS (coeficiente de contingencia de 0,879), con una tendencia a una menor supervivencia cuando la TRT se administró en líneas más tardías. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la PFS en función de la localización primaria y modalidad terapéutica. La PRRT asoció mayor PFS en comparación con [<sup>131</sup>I]MIBG, (29 vs. 18,5 meses, respectivamente), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (p: 0,481). (Figura 3-3)

Figura 3-3: Curvas de Kaplan-Meier y diagrama de cajas de PFS en función de la modalidad terapéutica. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



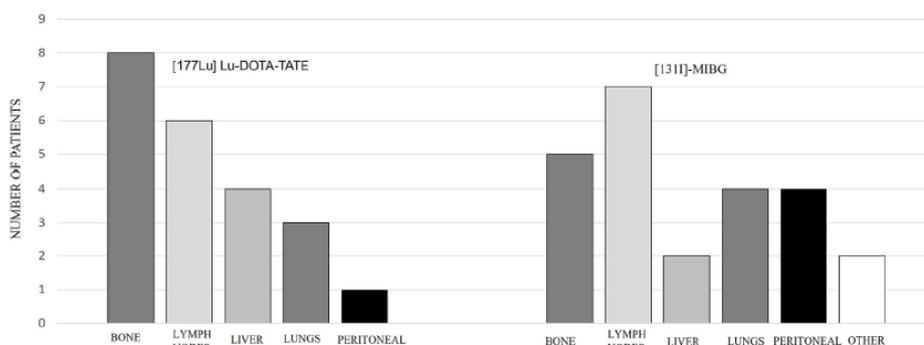
Comparando por subgrupos, la PFS general fue de 26,3 meses para PGL y 21,5 meses para PHEO, con un seguimiento de 35,5 y 26,9 meses, respectivamente, sin significación estadística (p: 0,743). La PFS general en el grupo de PRRT frente a  $[^{131}\text{I}]$ MIBG fue respectivamente 25,6 frente a 27,6 meses para PGL, y 35,6 frente a 13 meses para PHEO. (Figura 3-4)

Figura 3-4: Curvas de Kaplan Meier en función de la localización primaria e histograma de PFS en función de la localización primaria y la modalidad terapéutica. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



La localización más frecuente de las metástasis fue similar en las dos terapias, predominantemente en hueso y ganglios linfáticos. (Figura 3-5)

Figura 3-5: Distribución de las metástasis en función de la modalidad de TRT administrada. Extraído de artículo propio. Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. February 2022 | Volume 13 | Article 778322



## Discusión

Las publicaciones de PRRT y  $[^{131}\text{I}]$ MIBG son en general series de casos heterogéneas, en cuanto a procedimiento y recogida de datos, con pocos pacientes y algunos de ellos no diferenciando los subgrupos de PHEO y PGL, sin información sobre la PFS ni tiempo de seguimiento. Hay muchas diferencias en los artículos particularmente en el grupo de  $[^{131}\text{I}]$ MIBG, en la selección de pacientes, actividad y ciclos a administrar.

En la literatura reciente, Crona et al. y Nölting et al. recomiendan correlacionar los estudios de imagen SSTR con  $[^{123}\text{I}]$ MIBG para decidir la mejor opción terapéutica (14,74). Sin embargo, estas modalidades de exploración no son totalmente comparables desde un punto de vista técnico por su diferente resolución espacial y por lo tanto podrían producir una infraestimación de la expresión del transportador de NE, rechazando potenciales candidatos a  $[^{131}\text{I}]$ MIBG.

Que tengamos conocimiento tras revisar la literatura, este es el primer estudio comparativo publicado referente a la selección y la respuesta al tratamiento con series de  $[^{177}\text{Lu}]$ Lu-DOTA-TATE y  $[^{131}\text{I}]$ MIBG enfocadas únicamente a PPGL.

Las series publicadas de PRRT son bastante homogéneas con actividades acumuladas de entre 22 y 29,6 GBq y resultados de PFS similares a los nuestros. En comparación con estudios con seguimiento similar al nuestro, Yadav et al. publicó 25 pacientes con una dosis acumulada de 22,8 GBq concomitantemente con capecitabina, alcanzando una PFS de 32 meses con un seguimiento de 30 meses (15). Zandee et al. con un seguimiento más prolongado (52,5 meses) obtuvo una PFS de 30 meses en 10 pacientes con PGL parasimpático; de 13 meses en los casos simpáticos; y 8, 10 y 14 meses en los 3 pacientes con PHEO (76,77).

En nuestra serie de PRRT, hubo una PFS más prolongada en los PHEO que en los PGL, probablemente debida a 3 exitus en PGL con enfermedad avanzado y alta comorbilidad, que recibieron el tratamiento entre la tercera a la quinta línea.

En el otro brazo, las series con [<sup>131</sup>I]MIBG son heterogéneas en actividades acumuladas (entre 3,7 y 39,4 GBq) y el número de ciclos (1–10 ciclos). No está claro si una dosis mayor proporciona una mayor respuesta tumoral o dosimetría. Castellani et al. comparó dos grupos administrando una dosis acumulada intermedia vs bajo (39,4 vs. 24,1 GBq) y observó una pequeña variación de la PFS con 30 vs 24,92 meses, respectivamente siendo la diferencia más importante entre los grupos el menor tiempo necesario para obtener respuesta al tratamiento (78).

Dos de los estudios con dosis acumuladas próximas a la nuestra proporcionan PFS similares. Shilkrut et al. con 1–4 ciclos y 11,6 GBq obtuvo una PFS de 17,5 meses, y Rachh et al. con 1–5 ciclos y 11,8 GBq una PFS de 29 meses (79,80). Resultados similares también han sido publicados por Fishbein et al. que combinó de 1 a 3 ciclos de [<sup>131</sup>I]MIBG y radioterapia con una PFS de 11,26 meses y por Gedik et al. con 1-10 ciclos de 22,2 GBq (tres veces más que nuestra serie) con una PFS de 28,5 meses (81,82). En este contexto, en nuestras series administramos una dosis acumulada más baja que la mayoría de las descritas en la literatura, sin diferencias significativas en los resultados de la PFS.

Comparando por subgrupos, nuestros resultados en la serie [<sup>131</sup>I]MIBG concuerdan en las revisiones recientes que proporcionan una respuesta más sostenida en el tiempo al tratamiento para PGL que para PHEOS (27.6 vs. 13 meses) (83). También observamos menos eventos adversos, con solo una trombocitopenia grado 2 (12,5%), probablemente relacionada con la dosis más baja administrado.

En nuestra serie, se realizó tratamiento secuencial con ambos radionúclidos en dos pacientes. Debido a la progresión de enfermedad tras la terapia con [<sup>131</sup>I]MIBG, ambos recibieron posteriormente 4 ciclos de PRRT. El primer paciente falleció sin toxicidad hematológica y con una PFS clínica acumulada de 16 meses, y la segunda se mantenía en enfermedad estable, alcanzando una SLP de 37 meses con toxicidad hematológica de grado 1. Estos resultados sugieren que una terapia secuencial con ambas modalidades podría ser una alternativa futura especialmente en aquellos pacientes con enfermedad agresiva. Hallazgos similares han sido descritos por Nastos et al. en dos pacientes, uno tratado con [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC y el otro con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, reportando grados 4 y 2 de toxicidad hematológica, respectivamente. Aunque nuestra dosis acumulada fue similar a la descritas por Nastos et al., probablemente en nuestro caso, la toxicidad hematológica fue menor debido a un mayor intervalo de 10 y 12 meses

entre ambos tratamientos (84). Recientemente, Bushnell et al. publicó un ensayo clínico fase 1 que combinando [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC y [<sup>131</sup>I]MIBG en 3 pacientes con TNE. Esta asociación les permitió aumentar la dosis de radiación al tumor con un adecuado margen de seguridad (85).

Observamos una tendencia hacia una PFS (29 meses) y a una DCR (88%) más prolongada con PRRT y especialmente en PHEO. Dado que en nuestra serie aproximadamente la mitad de los casos sobre expresaban ambas dianas terapéuticas y, por lo tanto, eran candidatos potenciales a ambos tratamientos, estos resultados orientan a una selección más apropiadas de estas terapias y a una secuenciación más precisa.

Entre las limitaciones del estudio, la primera es que se trata de una revisión retrospectiva de casos. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG no fueron completamente comparables. Dependiendo de las características moleculares del tumor y según nuestros resultados, al menos el 50% de los casos no fueron candidatos a ambas terapias. La serie incluyó pocos pacientes debido a la baja prevalencia de la enfermedad y no permitió inferir diferencias estadísticamente significativas en las pruebas multiparamétricas y en los índices de supervivencia en candidatos potenciales a ambos tratamientos. Los estudios de imagen funcional realizados fueron heterogéneos y se modificaron con el tiempo por la aparición de nuevas tecnologías. La ausencia de un seguimiento más prolongado no permitió llegar al objetivo de supervivencia y descartar toxicidades tardías. Debido a la lentitud en la progresión y los períodos de estabilidad de la enfermedad en algunos pacientes, la respuesta al tratamiento podría haber sido sobreestimada.

## 3.2. Artículo 2

*Response to targeted radionuclide therapy with [<sup>131</sup>I]MIBG AND [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE according to adrenal vs. extra-adrenal primary location in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: A systematic review.*

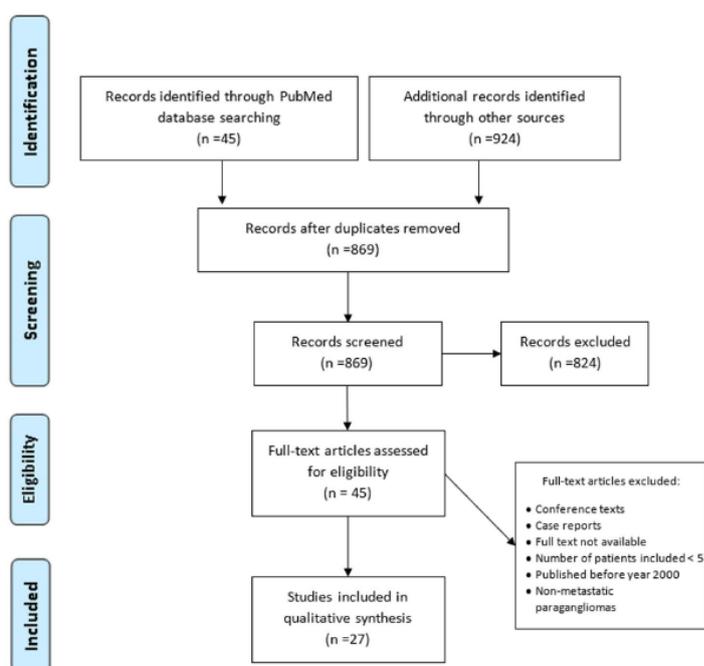
Respuesta a terapia con radionúclidos [<sup>131</sup>I] MIBG Y [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE en función de la localización primaria adrenal vs extra adrenal en paragangliomas y feocromocitomas metastásicos: Revisión sistemática.

### 3.2.1. Metodología

Revisión sistemática desarrollada de acuerdo con “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) y realizada a través de MEDLINE (acceso desde PubMed),

Google académico y ClinicalTrials.gov. La estrategia de búsqueda se basó en el “Population, Intervention, Comparator, Outcome” (PICO) y fue diseñado para encontrar estudios y revisiones que incluyesen una combinación de temas médicos encabezados (MeSH) y palabras clave no MeSH relacionadas con el tratamiento con radiofármacos ( $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$  y  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$ ) en pacientes con PGL metastásico y/o PHEO: “Peptide Receptor Radionuclide Therapy” o “ $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine” y “metastatic paraganglioma y/o pheochromocytoma”. Los artículos que se referían exclusivamente a HAS $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  o  $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOXA-TOC}$  (PRRT-Y) se excluyeron. El número final de estudios incluidos en la síntesis cualitativa fue de 27. (Figura 3-6)

Figura 3-6: Flujo de estrategia de búsqueda de inclusión y exclusión de artículos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172



Se revisaron las características de los pacientes, el procedimiento de los tratamientos y las actividades administradas. Las respuestas a tratamiento con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$  (PRRT-Lu) y  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  se evaluaron mediante la PFS. Dicha respuesta se valoró desde el momento del inicio del tratamiento hasta el momento de progresión de la enfermedad, tanto en series generales como en función de la localización primaria del tumor. Los criterios de evaluación revisados en las publicaciones fueron bioquímicos y radiológicos de acuerdo con los Criterios RECIST y mediante seguimiento clínico.

Los datos se agruparon utilizando la media (desviación estándar) y mediana (primer, tercer cuartil) en el caso de variables numéricas, mientras que se aplicaron frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. Se realizó un estudio descriptivo de las variables de los pacientes y se realizó el cálculo de las medias de PFS no ponderadas. Para evaluar las diferencias entre la PFS entre ambos tratamientos, se ajustó un modelo de regresión lineal bayesiano en el que se ponderó cada estudio en función del tamaño muestral, incluyendo tratamiento, edad, año del estudio y proporción de PHEO como variables explicativas.

Adicionalmente, se ajustó un modelo alternativo que también incluyó la interacción entre el tratamiento y la proporción de PHEO. El modelo se ajustó mediante una distribución de probabilidad t de Student en lugar de gaussiana, para tratar con valores atípicos en los datos y conseguir que el modelo fuese más robusto. En ambos modelos, se estimaron intervalos de confianza del 95% para cada parámetro. El efecto de las diferentes variables explicativas también se representó en gráficas de efectos condicionales. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R (versión 4.0.3) y paquete R brms (versión 2.14.4).

### **3.2.2. Resultados y discusión**

#### Resultados

La revisión sistemática incluyó 27 estudios, 4 de ellos prospectivos y 23 retrospectivos. Nueve estudios fueron con PRRT-Lu, 17 con [<sup>131</sup>I]MIBG, y un estudio incluyó ambas modalidades (76-82,84,86-103). (Tabla 3-3)

Tabla 3-3: Estudios incluidos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172

| TYPE          | Year of publication | TRT            | Total patients | Number of PGGL patients | Primary location  | PFS (months) | PFS (PGL)   | PFS (PHEO) | Reference  |
|---------------|---------------------|----------------|----------------|-------------------------|-------------------|--------------|-------------|------------|--|
| Retrospective | 2017                | 177La-DOTATATE | 20             | 20                      | PHEO 8<br>PGL 12  | 39           | na          | na         | (Kong et al., 2017) (14)   |
| Retrospective | 2019                | 177La-DOTATATE | 30             | 30                      | PHEO 3<br>PGL 27  | 30           | 31          | 10         | (Zandee et al., 2019) (15)   |
| Retrospective | 2006                | 177La-DOTATATE | 22             | 12                      | PHEO 1<br>PGL 12  | 22           | na          | na         | (Van Esem et al., 2006) (16)   |
| Retrospective | 2016                | 177La-DOTATATE | 5              | 5                       | PHEO 0<br>PGL 5   | 17           | na          | na         | (Pinato et al., 2016) (17)   |
| Prospective   | 2017                | 177La-DOTATATE | 143            | 5                       | PHEO 1<br>PGL 4   | na           | na          | na         | Hamdiibar (et al. 2017) (18)   |
| Prospective   | 2018                | 177La-DOTATATE | 200            | 5                       | PHEO 2<br>PGL 3   | 14           | na          | na         | (Gersike-Roman et al., 2018) (19)  |
| Retrospective | 2018                | 177La-DOTATATE | 186            | 12                      | na                | 31,4         | na          | na         | (Demirci et al., 2018) (20)  |
| Retrospective | 2019                | 177La-DOTATATE | 25             | 25                      | PHEO 0<br>PGL 25  | 32           | na          | na         | (Yadav et al., 2019) (21)  |
| Retrospective | 2017                | 177La-DOTATATE | 22             | 2                       | PHEO 0<br>PGL 2   | 38,5         | 38,5        | na         | (Nastos et al., 2017) ** (22)  |
| Retrospective | 2020                | 177La-DOTATATE | 15             | 15                      | PHEO 5<br>PGL 10  | Not reached  | Not reached | 14         | (Jaiswal et al., 2017) (23)  |
| Retrospective | 2017                | 131I-MIBG      | 22             | 13                      | PHEO 6<br>PGL 7   | 20,6         | 14,4        | na         | (Nastos et al., 2017) **   |
| Retrospective | 2001                | 131I-MIBG      | 6              | 6                       | PHEO 5<br>PGL 1   | 12           | na          | na         | (Hatley et al., 2001) (24)   |
| Retrospective | 2001                | 131I-MIBG      | 37             | 15                      | PHEO 8<br>PGL 7   | na           | na          | na         | (Mukherjee et al., 2001) (25)  |
| Retrospective | 2003                | 131I-MIBG      | 25             | 6                       | PHEO 0<br>PGL 6   | 25,8         | na          | na         | (Bomanji et al., 2003) (26)  |
| Retrospective | 2003                | 131I-MIBG      | 33             | 33                      | PHEO 22<br>PGL 11 | na           | na          | na         | (Safford et al., 2003) (27)  |
| Retrospective | 2007                | 131I-MIBG      | 19             | 19                      | PHEO 13<br>PGL 6  | 28,5         | na          | na         | (Gedik et al., 2008) (28)  |
| Prospective   | 2009                | 131I-MIBG      | 50             | 50                      | PHEO 15<br>PGL 35 | na           | na          | na         | (Gonias et al., 2009) (29)   |
| Retrospective | 2010                | 131I-MIBG      | 10             | 10                      | PHEO 7<br>PGL 3   | 17,5         | na          | na         | (Shilkrot et al., 2010) (30)   |
| Retrospective | 2011                | 131I-MIBG      | 32             | 12                      | PHEO 8<br>PGL 4   | 29           | na          | na         | (Rachh et al., 2011) (31)  |
| Retrospective | 2011                | 131I-MIBG      | 16             | 6                       | PHEO 6<br>PGL 0   | 48           | na          | 48         | (Szkat et al., 2011) (32)  |
| Retrospective | 2012                | 131I-MIBG      | 17             | 5                       | PHEO 0<br>PGL 5   | 11,26        | na          | na         | (Hohbein et al., 2012) (33)  |
| Retrospective | 2014                | 131I-MIBG      | 70             | 48                      | PHEO 37<br>PGL 11 | na           | na          | na         | (Yoshinaga et al., 2014) (34)  |
| Prospective   | 2006                | 131I-MIBG      | 30             | 30                      | PHEO 11<br>PGL 19 | na           | na          | na         | (Ritzgen et al., 2006) (35)  |
| Retrospective | 2013                | 131I-MIBG      | 26             | 26                      | PHEO 8<br>PGL 18  | na           | na          | na         | (Wakabayashi et al. 2013) (36)   |
| Retrospective | 2010                | 131I-MIBG      | 12             | 12                      | PHEO 4<br>PGL 8   | 30           | na          | na         | Castellani group 1 before 2001. Low activity (Castellani et al., 2010) (37)    |
| Retrospective | 2010                | 131I-MIBG      | 16             | 16                      | PHEO 11<br>PGL 5  | 24,92        | na          | na         | Castellani group 2 after 2001. Intermediate activity (Castellani et al., 2010) |

(Continued)

| TYPE          | Year of publication | TRT                   | Total patients | Number of PGGL patients | Primary location  | PFS (months) | PFS (PGL) | PFS (PHEO) | Reference                      |
|---------------|---------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|-------------------|--------------|-----------|------------|--------------------------------|
| Retrospective | 2003                | <sup>131</sup> I-MIBG | 12             | 12                      | PHEO 6<br>PGL 6   | 32.25        | na        | na         | (Rose et al., 2003) (38)       |
| Retrospective | 2015                | <sup>131</sup> I-MIBG | 22             | 22                      | PHEO 10<br>PGL 12 | na           | na        | na         | (Rutherford et al., 2015) (39) |
| Retrospective | 2020                | <sup>131</sup> I-MIBG | 125            | 125                     | PHEO 73<br>PGL 52 | na           | na        | na         | (Thorpe et al., 2020) (40)     |

\*Nonspecified. \*\*Study including patients treated with both therapeutic modalities.

Solo cuatro publicaciones proporcionaron una PFS basada en la localización adrenal o extra adrenal. En relación a la línea en el tratamiento en la que se administró el tratamiento, pocos artículos la especifican. La [<sup>131</sup>I]MIBG se administró preferentemente como primera línea sistémica (73,4%), mientras que PRRT-Lu se administró en primera línea en 39,7% de los pacientes y en segunda línea en el 38,5%. (Tabla 3-4)

Tabla 3-4: Características de los pacientes incluidos en la revisión sistemática. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172

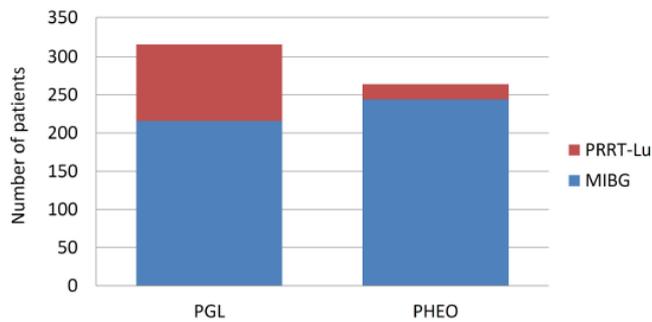
| Treatment             | Total patients PGGL | Primary PGL | Primary PHEO | Mean age (years) | Women/Men | First-line therapy | Second-line therapy | Third-line therapy | Fourth-line therapy and successive | Cumulative activity range (GBq) | Follow up (months) |
|-----------------------|---------------------|-------------|--------------|------------------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| <sup>131</sup> I-MIBG | 466 (76.6%)         | 216 (68.3%) | 244 (92.2%)  | 42.8 (32.5-52)   | 205/261   | 36                 | 12                  | 1                  | -                                  | 7.4-39.4                        | 28.6               |
| PRRT-Lu               | 142 (23.3%)         | 100 (31.6%) | 20 (7.5%)    | 43.7 (30.9-51)   | 52/90     | 33                 | 32                  | 11                 | 7                                  | 22-29.6                         | 31.4               |

La mayoría de los estudios no especificaron los síndromes genéticos de los pacientes, (especialmente en el grupo [<sup>131</sup>I]MIBG), por lo que no se pudo evaluar esta variable. En cuanto a los criterios de evaluación de la respuesta, 10 artículos especificaron los criterios bioquímicos, 21 RECIST y 10 seguimiento clínico.

En los artículos revisados se reportaron un total de 1248 pacientes, de los cuales 608 fueron PPGL (264 PHEO y 316 PGL, y en los 28 pacientes restantes, no se especificó la localización primaria).

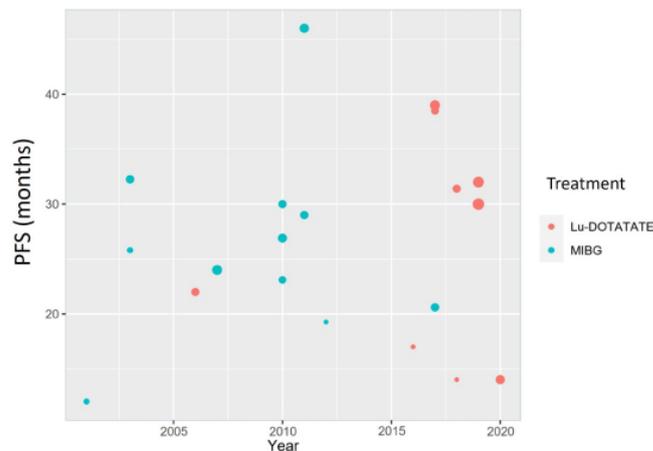
El mayor número de pacientes incluidos en los artículos fue tratado con [<sup>131</sup>I]MIBG (76,6%). En el grupo PRRT-Lu, la mayoría de los pacientes fueron PGL (83,3%), mientras que en el grupo [<sup>131</sup>I]MIBG, las cifras de PGL y PHEO fueron similares (46,9 vs. 53%). La gran mayoría de Los PHEO se trataron con [<sup>131</sup>I]MIBG (92.4%). (Figura 3-7)

Figura 3-7: Distribución de las modalidades de TRT en función de la localización primaria. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172



Las PFS de los estudios revisados presentó un rango muy amplio (12 a 46 meses), sin un claro patrón en cuanto a los años de publicación o modalidad de tratamiento. (Figura 3-8)

Figura 3-8: Estimación de la PFS de ambas modalidades en función del año. Los círculos son proporcionales al tamaño muestral. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172



La media no ponderada de PFS fue de 25,43 meses para  $^{131}\text{I}$ MIBG y 29,55 para PRRT-Lu, sin apreciarse significación estadística ( $p$ : 0,787) (IC del 95 % [-5,9; 14,1]). La PFS media basada en la localización del tumor primario no se pudo calcular debido a la falta de datos específicos en los artículos.

En el modelo de regresión ponderado al tamaño muestral, la  $^{131}\text{I}$ MIBG mostró menor PFS en comparación con PRRT-Lu. Específicamente, la  $^{131}\text{I}$ MIBG obtuvo, en promedio, una PFS 10 meses inferior a la PRRT-Lu (95% CI [-11,7, -8,5]) (Tabla 3-5)

*Tabla 3-5: Modelo de regresión ponderado a tamaño muestral comparando PRRT-Lu y [<sup>131</sup>I]MIBG*

| Variables      | Estimate | Std error | Lower 95 | Upper 95 |
|----------------|----------|-----------|----------|----------|
| Age            | -0.327   | 0.031     | -0.39    | -0.27    |
| Year           | -0.37    | 0.051     | -0.473   | -0.272   |
| MIBG treatment | -10.066  | 0.824     | -11.722  | -8.504   |
| Prop PHEO      | -2.699   | 1.625     | -5.496   | 0.793    |

The variables under study were age, year of publication, [<sup>131</sup>I]MIBG treatment, and proportion of PHEOs.

Debido a que solo cuatro artículos proporcionaron PFS basadas en la localización primaria y el modelo estadístico descrito anteriormente consideraba que los tratamientos eran igualmente efectivos en función de la localización, ajustamos un nuevo modelo de regresión lineal bayesiana considerando una posible interacción entre las respuestas al tratamiento y la proporción de PHEO en las muestras. Este nuevo modelo mostró resultados muy diferentes, y la diferencia entre [<sup>131</sup>I] MIBG y PRRT-Lu dependía de la proporción de PHEO en cada estudio. La PRRT-Lu aumentó la PFS en la localización primaria adrenal comparativamente con [<sup>131</sup>I]MIBG. [<sup>131</sup>I]MIBG mostró una PFS mayor que PRRT-Lu cuando la proporción de PHEO era baja y ésta fue significativamente mayor con PRRT-Lu cuando la proporción de PHEO aumentaba en la muestra. Específicamente, sin PHEO en las series, la diferencia media en la PFS fue de 5,18 meses (IC del 95 % [4,16, 6,06]) a favor de [<sup>131</sup>I]MIBG, y ésta disminuyó en 1,9 meses (IC del 95 % [-2,01, -1.78]) por cada 10% de aumento en la proporción de PHEO en las series. (Tabla 3-6)

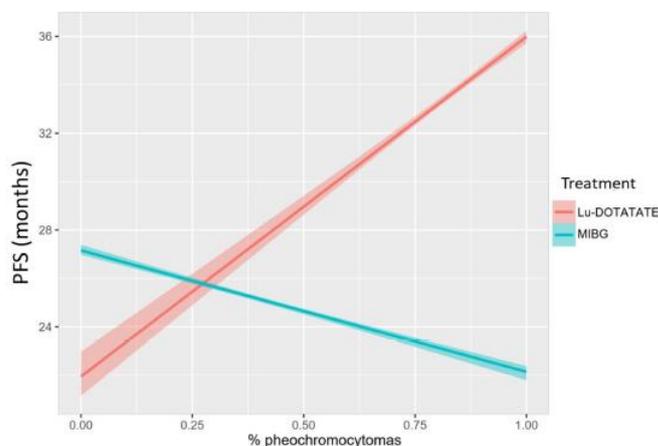
*Tabla 3-6: Modelo de regresión lineal bayesiana considerando que los tratamientos no afectaban por igual a la localización adrenal vs extra adrenal*

| Variables                | Estimate | Std Error | Lower 95 | Upper 95 |
|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|
| Age                      | -0.447   | 0.008     | -0.463   | -0.429   |
| Year                     | -0.285   | 0.012     | -0.311   | -0.266   |
| MIBG treatment           | 5.181    | 0.484     | 4.157    | 6.063    |
| Prop PHEO                | 14.009   | 0.559     | 12.824   | 15.018   |
| MIBG treatment/prop PHEO | -19.046  | 0.575     | -20.126  | -17.845  |

The variables under study were age, year of publication, treatment with [<sup>131</sup>I]MIBG, proportion of PHEO, and proportion of PHEO treated with [<sup>131</sup>I]MIBG.

Para ayudar en la interpretación del modelo de interacción, se obtuvo una gráfica de efectos condicionales, que describe la relación entre ambos tratamientos, la proporción de PHEO en la muestra y la PFS estimada (Figura 3-9):

Figura 3-9: Gráfica de efectos condicionales que describe la relación entre ambos tratamientos, la PFS y la proporción de PHEO. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172



#### Discusión:

En la rama de [<sup>131</sup>I]MIBG, se observó gran heterogeneidad tanto en la dosis acumulada media publicada (7,4-39,4 GBq) como en el número de ciclos administrados (1–12), y PFS (12– 32,2 meses). La mayoría de las series de [<sup>131</sup>I]MIBG fueron retrospectivas, con sólo un estudio prospectivo publicado por Gonias et al (96). Esta publicación incluyó a 50 pacientes con actividades administradas entre 18,2 a 118 GBq, alcanzando respuestas al tratamiento en el 22% de los casos pero a expensas de toxicidades significativas.

Con este radiofármaco el equilibrio entre los beneficios y las comorbilidades de un tratamiento de alta actividad frente a dosis inferiores siguen sin estar claras. Castellani et al. compararon dos grupos de pacientes utilizando una dosis acumulada intermedia frente a una dosis baja (39,4 frente a 24,1 GBq) y concluyó que el resultado más significativo de utilizar mayor actividad sin alcanzar niveles mieloablativos fue la reducción del tiempo necesario para alcanzar una respuesta significativa (78). En los tratamientos con dosis bajas los resultados publicados por Shilkrut et al. (de uno a cuatro ciclos) con 11,6 GBq obtuvo una PFS de 17,5 meses, y las reportadas por Rachh et al. (de uno a cinco ciclos) con 11,8 GBq alcanzó un PFS de 29 meses (79,80). En el otro extremo, Rose et al. utilizando alta dosis terapéuticas (29,6 GBq) observó una PFS de 32,2 meses (101).

Se hallaron pocos estudios con [<sup>131</sup>I]MIBG que clasificasen específicamente sus resultados según la localización primaria adrenal o extra adrenal. Safford et al. observó una tendencia a la

disminución en supervivencia en aquellos pacientes con PGL metastásico vs PHEO (1.8 vs. 4,7 años, respectivamente), sin resultados estadísticamente significativos (95).

A diferencia de [<sup>131</sup>I]MIBG, las series publicadas de PRRT-Lu fueron homogéneas en la dosis acumulada que osciló entre 22 y 29,6 GBq. Sin embargo, encontramos más variabilidad en la PFS, entre 14 y 39 meses. Solo se encontraron tres estudios prospectivos, dos de ellos con cinco PPGL y el tercero con 20 PPGL publicados por Kong et al. Hamiditabar et al., y Garske-Roma et al., respectivamente (86,89,90). En las pocas publicaciones que especificaron la línea terapéutica, y en contraste con [<sup>131</sup>I]MIBG, la mayoría de los tratamientos PRRT-Lu no se administraron como primera línea, probablemente por ser un tratamiento más reciente, y estar limitado al uso compasivo en muchos países.

La mayor serie de tratamiento PRRT-Lu, con 30 pacientes y publicada por Zandee et al., obtuvo una PFS general de 30 meses y dividió los resultados en función de la localización adrenal vs extra adrenal. Obtuvo una PFS de 30 meses en 10 pacientes con PGL parasimpático, de 13 meses en el PGL simpáticos, y 8–10–14 meses en los tres pacientes con PHEO.

Antes de administrar una TRT, la extensión y la intensidad de expresión de las dianas terapéuticas se deben evaluar tanto con [<sup>123</sup>I]MIBG como con imágenes SSTR y se deben correlacionar con la carga tumoral total observada en la TC/ RM y/o [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT. Según la bibliografía, menos del 50% de los PPGL metastásicos muestran avidéz por la [<sup>123</sup>I]MIBG. Por otro lado, los SSTR se sobre expresan en más del 80% de los tumores neuroendocrinos. En muchos casos, la diferencia de captación entre ambas es obvia (normalmente debido a la falta de captación en uno de ellos). Pero si ambas pruebas revelan una captación y extensión similar de la enfermedad, la elección de que tratamiento administrar es compleja.

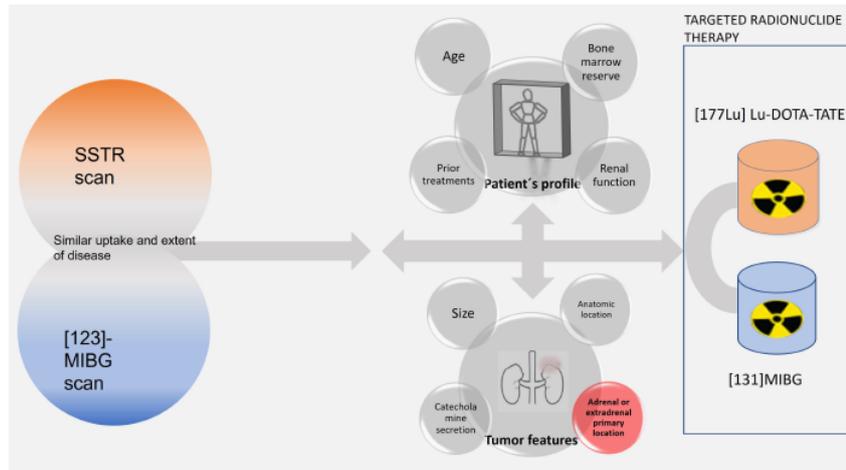
Sólo hay un estudio comparativo entre ambas modalidades de TRT publicado por Nastos et al. (84). En esta publicación se utilizó [<sup>131</sup>I]MIBG o una combinación de [<sup>131</sup>I]MIBG y PRRT (la mayoría PRRT-Y) y se observó que los pacientes tratados con PRRT asociaban una mayor PFS y respuesta al tratamiento en comparación con [<sup>131</sup>I]MIBG, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Al comparar únicamente pacientes con PGL, se observó que la respuesta al tratamiento, la supervivencia general y la PFS fue significativamente mayor en el grupo PRRT. En este estudio, no se evaluó la eficacia de la PRRT en PHEO porque tan solo uno fue tratado con PRRT.

La combinación de [<sup>131</sup>I]MIBG y PRRT podría ser una alternativa en un futuro especialmente en aquellos pacientes con enfermedad agresiva. En esta línea, Bushnell et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico en fase 1 combinando PRRT-Y y [<sup>131</sup>I]MIBG con dosimetría

tumoral previa al tratamiento en tres pacientes con TNE, con un adecuado margen de seguridad (85).

No hay grandes estudios prospectivos que comparen  $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$  y PPRT-Lu, si ambos están disponibles y expresan dianas de forma similar. En una reciente publicación de Jha et al., un grupo de expertos internacionales afrontaron este tema y recomendaron considerar, además a las exploraciones de medicina nuclear, el perfil del paciente, del tumor y pronósticas para orientar la opción de TRT más adecuada (60). Si se observan captaciones no coincidentes en las exploraciones de medicina nuclear, estos autores sugieren una secuencia combinada de ambos TRT para cubrir todas las lesiones. Desafortunadamente, todavía no hay suficientes datos pronósticos disponibles, basados en estas variables, para respaldar qué TRT escoger.

Figura 3-10: Flujo de información de las imágenes funcionales, perfil del paciente y características del tumor para la selección de la modalidad de TRT. Extraído de artículo propio Prado Wohlwend et al. *Frontiers*. 10.3389/fendo.2022.957172



En esta revisión se detectaron diversas limitaciones. En primer lugar, las muestras de ambos tratamientos no fueron homogéneas y, en 28 pacientes, no se identificó la localización primaria del tumor, por lo que las medias obtenidas no pudieron compararse completamente. En la mayor parte de las publicaciones, los PPGL eran un pequeño número de pacientes incluidos en series más grandes de TNE. La mayoría de los estudios no proporcionó PFS según la localización, y por esta razón, se tuvieron que realizar modelos estadísticos de regresión lineal. Dentro de los

PHEO, solo 20 pacientes fueron tratados con PRRT-Lu. No obstante, estos 20 casos se extrajeron de cinco artículos diferentes, por lo que es poco probable que los resultados se deban al sesgo de un único estudio. En TNE, se ha observado una correlación entre la intensa captación de lesiones en las exploraciones SSTR y la densidad de expresión de SSTR2 en biopsias. Una mayor densidad SSTR puede implicar una mejor respuesta a PRRT, por lo que los pacientes que expresan intensamente esta diana se seleccionan preferentemente para PRRT en lugar de [<sup>131</sup>I]MIBG, este hecho puede implicar un sesgo de selección de pacientes (104). Además, en el grupo [<sup>131</sup>I]MIBG, se observó una heterogeneidad significativa en las actividades acumuladas administradas, aunque este hallazgo mostró un bajo impacto en la PFS, y los artículos revisados no valoraron si todos los pacientes eran candidatos a ambos tratamientos. La mayoría de los artículos revisados no especificaron las alteraciones genéticas de los pacientes, por lo que no se pudo correlacionar esta información con la respuesta al tratamiento.

A pesar de estas limitaciones, observamos diferencias en la PFS globalmente y en función de la localización primaria y la modalidad terapéutica administrada. Las medias no ponderadas y el modelo estadístico ponderado al tamaño muestral mostraron una mayor PFS en el grupo PRRT-Lu. El modelo ponderado a la proporción de PHEO mostró que la localización adrenal respondió mejor al tratamiento con PRRT-Lu. En pacientes con expresión de ambas dianas, estos resultados podrían apoyar la selección de PRRT-Lu como primera opción, especialmente en PHEO, y si se considera una secuencia con ambas terapias, la primera en ser administrada.

### **3.3. Artículo 3**

*Same-day comparative protocol PET/CT-PET/MRI [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC in paragangliomas and pheochromocytomas: an approach to personalized medicine*

Protocolo comparativo PET/CT-PET/RM [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC realizado el mismo día en paragangliomas y feocromocitomas: una aproximación a la medicina personalizada

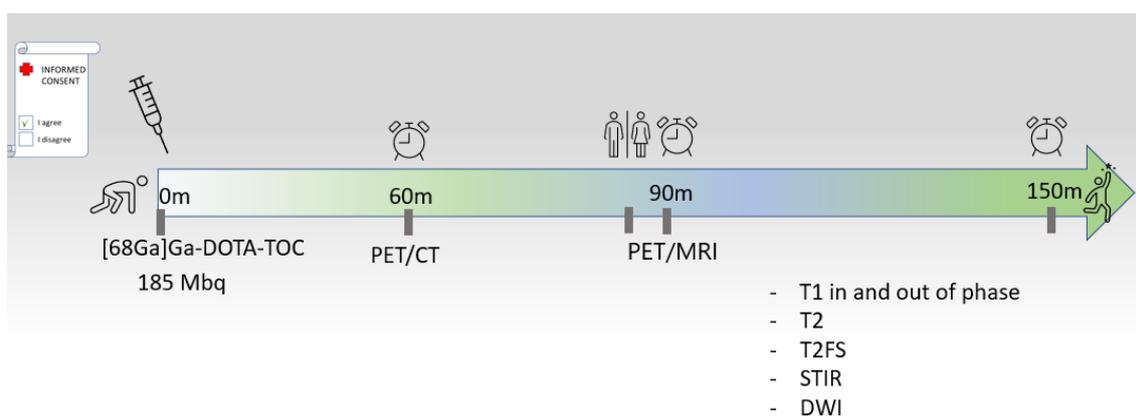
#### **3.3.1. Metodología**

Estudio prospectivo que incluyó consecutivamente pacientes con PPGL metastásico o localmente avanzado histológicamente confirmado. Los pacientes fueron derivados a nuestro centro terciario de referencia en TNE acreditado por la Consellería de Sanitat para estadificación, seguimiento o tratamiento entre septiembre de 2020 y junio de 2022. Los criterios de exclusión

fueron embarazo, edad < 18 años, contraindicación para la resonancia magnética e incapacidad para entender el protocolo o dar un consentimiento informado.

Realizamos un protocolo de exploración diagnóstica el mismo día con los dos equipos de imagen en 25 pacientes con PPGL metastásico o irreseccable. Se realizó la adquisición consecutiva de PET/CT y PET/RM tras una única inyección intravenosa de aproximadamente 185 MBq de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOA-TOC}$  sin contraste radiológico. En primer lugar, se adquirió la PET/TC de cuerpo entero, desde el cráneo hasta el parte superior del muslo, seguida inmediatamente de la exploración PET/MRI, abarcando la misma anatomía. El equipo PET/TC utilizado fue Gemini TF 64 (PHILIPS)<sup>®</sup>. Para la PET, este escáner ofrece una sensibilidad de 6,6 cps/kBq, una resolución transaxial de 4,7 mm y un campo de visión (FOV) de 18 cm, con tecnología de tiempo de vuelo (TOF) (105). En la PET/TC, las imágenes no se adquieren simultáneamente, primero se adquiere la TC y posteriormente la PET. El equipo PET/RM utilizado fue un SIGNA<sup>™</sup> PET/RM (GE). Incorpora una RM de 3 T y la PET ofrece una sensibilidad de 23,3 cps/kBq, una resolución transaxial de 3,7–4,2 mm, FOV de 25 cm, TOF, adquisición simultánea de las imágenes e incorpora una función de dispersión de punto (PSF) (106). En la PET/RM la corrección de atenuación se realizó mediante la adquisición de una secuencia LAVA-Flex de 18 s. Se adquirieron secuencias en fase y fuera de fase potenciadas en T1, secuencias potenciadas en T2, secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa, recuperación de inversión de TI corta, secuencias potenciadas en difusión (DWI) y una secuencia volumétrica interpolada en apnea. (Figura 3-11)

Figura 3-11: Protocolo de realización de PET/TC y PET/RM el mismo día



Las exploraciones fueron revisadas por médicos nucleares y radiólogos con experiencia en el campo. Se realizó una revisión ciega de las imágenes en primer lugar de la PET/TC y posteriormente de la PET/RM. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron conjuntamente por consenso. Se evaluó el grado de concordancia entre las dos exploraciones

con relación a la captación de radiotrazador, KS, SUVmax y la relación diana-hígado o “target to liver ratio” (TLR), para normalizar la captación de la lesión a la actividad hepática. Se evaluaron todos los depósitos del radiofármaco y se correlacionaron con el contexto clínico, la localización y el tamaño de las lesiones. También se cuantificó el SUV medio hepático y esplénico.

Los criterios de evaluación de los depósitos del radiofármaco fueron los siguientes:

- Las captaciones focales no atribuibles a origen fisiológico con correlación sobre lesiones en TC o RM se consideraron como lesiones tumorales.
- Las captaciones del trazador con características benignas en RM y TC y las actividades fisiológicas sin lesiones subyacentes en la imagen anatómica no se consideraron patológicas.
- Las captaciones óseas focales del trazador, no atribuibles a patología insercional/inflamatoria se consideraron tumorales.
- Las captaciones focales del trazador, que no se correspondían con actividad fisiológica en la PET y que no asociaban lesiones en TC o RM se evaluaron en el contexto de cada caso, especialmente en pacientes con lesiones milimétricas conocidas en otras localizaciones.

Se realizó una evaluación comparativa de las diferentes localizaciones anatómicas para determinar la afectación de nuevas localizaciones, nuevas lesiones en regiones ya afectas, discrepancia entre ambos estudios, y si estos hallazgos implicaron un cambio en el manejo clínico.

Se utilizaron las exploraciones previas y/o de seguimiento, así como resultados de biopsias y piezas quirúrgicas para confirmar las lesiones. SUVmax, TLR y tamaño también fueron registrados para evaluar la concordancia intermodalidad. El SUVmáx se obtuvo mediante la creación de volúmenes de interés que incluyeron todos los vóxeles superiores al 40%, tanto en lesiones como en tejido hepático sano.

Los estudios estadísticos se realizaron con un intervalo de confianza del 95%. La TLR de PET/TC y PET/RM se compararon estadísticamente mediante la prueba U de Mann–Whitney para muestras independientes. Las lesiones se agruparon por cuartiles en función del tamaño para evaluar la diferencia en la captación entre los grupos y las diferencias entre la captación por cuartil se evaluaron con la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Las diferencias entre ambas pruebas de imagen, y en función de si existía enfermedad multifocal o alteración genética fueron

evaluadas mediante una regresión de mínimos cuadrados. La concordancia intermodalidad entre ambos estudios de imagen se calculó utilizando el coeficiente Kappa.

### 3.3.2. Resultados y discusión

#### Resultados

De los 30 pacientes incluidos en el estudio, 5 no completaron el protocolo: 2 por problemas técnicos con el equipo PET/RM, 2 no toleraron el protocolo, y en 1 paciente con sospecha de PGL, se descartó la enfermedad por hallazgos de imagen que se confirmó después de la cirugía.

25 pacientes completaron el protocolo y se evaluaron un total de 125 lesiones. (Tabla 3-7 y tabla 3-8). Se administró una media de 183,52 Mbq de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC (165,76–203,13). El tiempo medio desde la inyección del radiotrazador hasta la adquisición fue de 65 min (45-101) para la PET/TC y 109 min (81-165) para la PET/RM. La actividad corregida para el decaimiento radiactivo al inicio de la adquisición fue de 93,61 Mbq para PET/TC y 59,57 Mbq para PET/RM.

*Tabla 3-7: Características generales de los pacientes incluidos en el protocolo*

|  |  |
|--|--|
| Gender                                     | Female 12<br>Male 13   |
| Age  | 47.52 years (20–71)  |
| Primary location                           | Pheochromocytoma 6<br>Paraganglioma 17<br>Synchronous pheochromocytoma and paraganglioma 2                       |
| Multifocality                              | Multifocal or metastatic 17<br>Unifocal 8  |
| Genetic syndrome                           | Sporadic 8<br>SDHB 4<br>SDHD 9<br>SDHA 2<br>FH 2   |
| Scan purpose                               | Staging-initial diagnosis 4<br>Follow up 18<br>Therapeutic decision 3  |
| Follow up after scan                       | 10 months (1–25)   |
| Number of patients with lesions located in | Cervical 15<br>Bone 6<br>Nodal 5<br>Mediastinal 5<br>Abdominal extra adrenal 4<br>Liver 3<br>Lung 2<br>Adrenal 1 |

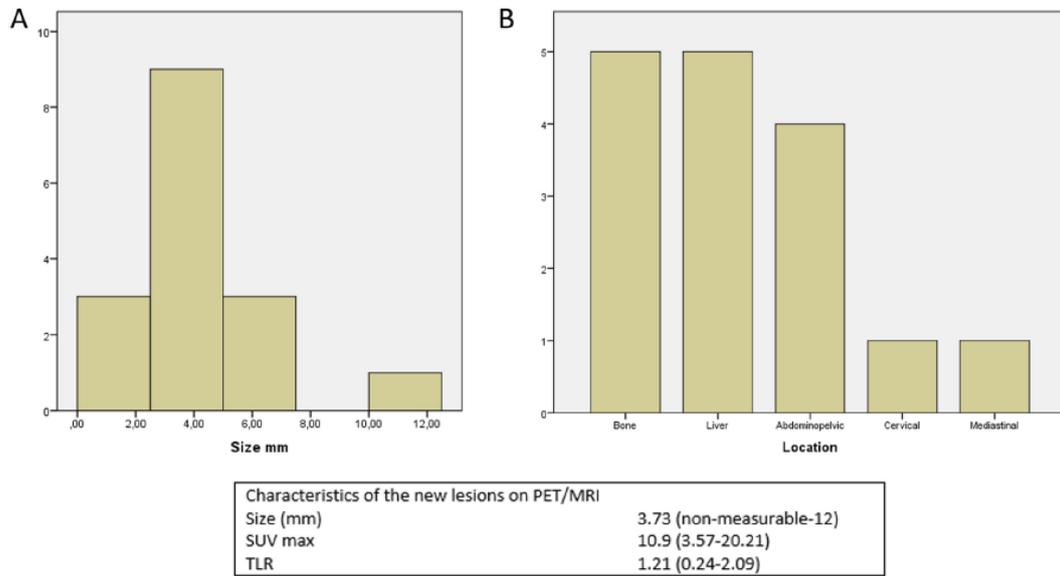
Tabla 3-8: Características de cada paciente incluido en el estudio

| Patient | Gender | Age | Initial diagnosis                           | Multifocality | Syndrome | PET/CT lesions | PET/MRI lesions |
|---------|--------|-----|---|---------------|----------|----------------|-----------------|
| 1       | M      | 48  | Pheochromocytoma                            | Yes           | Sporadic | 16             | 16              |
| 2       | F      | 71  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHB     | 4              | 5               |
| 3       | F      | 38  | Cervical paraganglioma                      | No            | Sporadic | 1              | 1               |
| 4       | M      | 38  | Retroperitoneal paraganglioma               | Yes           | FH       | 5              | 5               |
| 5       | M      | 54  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHD     | 4              | 4               |
| 6       | F      | 53  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHD     | 8              | 8               |
| 7       | M      | 60  | Sella Turcica paraganglioma                 | No            | Sporadic | 1              | 1               |
| 8       | F      | 46  | Pheochromocytoma                            | Yes           | Sporadic | 11             | 16              |
| 9       | F      | 50  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHD     | 4              | 4               |
| 10      | F      | 53  | Pheochromocytoma                            | Yes           | Sporadic | 14             | 19              |
| 11      | M      | 46  | Pheochromocytoma and cervical paraganglioma | Yes           | SDHD     | 2              | 2               |
| 12      | M      | 58  | Pheochromocytoma and cervical paraganglioma | Yes           | SDHD     | 5              | 5               |
| 13      | F      | 38  | Mediastinal paraganglioma                   | No            | SDHD     | 1              | 1               |
| 14      | M      | 59  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHB     | 3              | 4               |
| 15      | F      | 54  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHD     | 5              | 7               |
| 16      | M      | 31  | Retroperitoneal paraganglioma               | Yes           | SDHB     | 3              | 4               |
| 17      | F      | 52  | Cervical paraganglioma                      | No            | Sporadic | 1              | 1               |
| 18      | F      | 63  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHA     | 3              | 3               |
| 19      | M      | 44  | Pheochromocytoma                            | No            | Sporadic | 1              | 1               |
| 20      | M      | 51  | Cervical paraganglioma                      | Yes           | SDHD     | 7              | 8               |
| 21      | M      | 20  | Pheochromocytoma                            | No            | SDHA     | 1              | 1               |
| 22      | F      | 43  | Retroperitoneal paraganglioma               | Yes           | FH       | 4              | 4               |
| 23      | M      | 27  | Cervical paraganglioma                      | No            | SDHB     | 1              | 1               |
| 24      | M      | 35  | Pheochromocytoma                            | Yes           | Sporadic | 3              | 3               |
| 25      | F      | 56  | Cervical paraganglioma                      | No            | SDHD     | 1              | 1               |

La PET/TC detectó 109 lesiones frente a las 125 lesiones detectadas en la PET/RM, sin significación estadística ( $p: 0,721$  prueba U de Mann-Whitney). Tampoco se obtuvo significación estadística en función de las diferentes localizaciones (hígado  $p: 0,918$ , hueso  $p: 0,748$ , cervical  $p: 0,959$ , abdominopélvico  $p: 0,988$ , pulmón  $p: 1$ , ganglios  $p: 0,979$ , mediastino  $p: 0,989$ ), ni en la enfermedad multifocal. No se observó correlación entre las lesiones detectadas, la multifocalidad o el síndrome genético (regresión de mínimos cuadrados  $p: 0,566$  y  $p: 0,683$ , respectivamente).

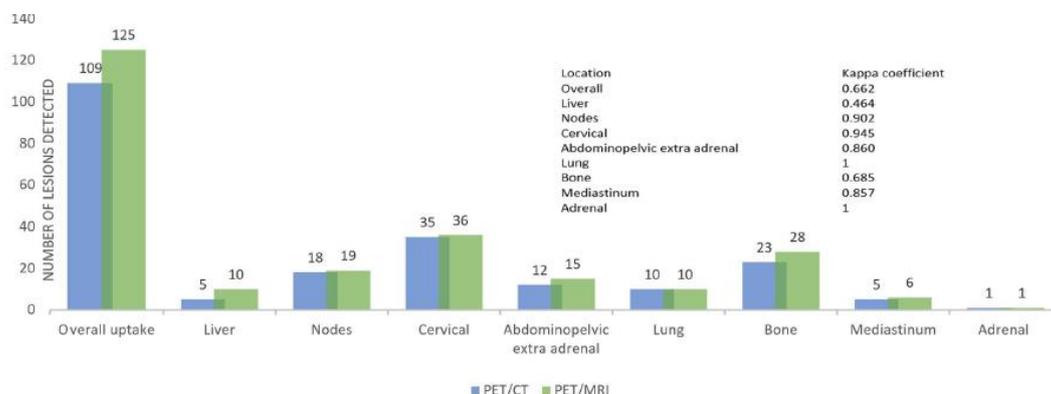
La PET/RM detectó 16 nuevas lesiones (5 hepáticas, 5 óseas, 3 abdominopélvicas, 1 ganglionar, 1 mediastínica, 1 cervical), incrementando la precisión diagnóstica en un 14,6% en comparación con la PET/TC. El tamaño medio de las nuevas lesiones fue de 3,73 mm, SUV<sub>máx</sub> 10,9 (3,57-20,21) y la TLR media fue de 1,21 (0,24-2,09). Todas las lesiones nuevas fueron detectadas en pacientes con enfermedad multifocal. (Figura 3-12)

Figura 3-12: A y B. Tamaño y localización en función del número de nuevas lesiones detectadas. Panel inferior: media de tamaño, SUVmax y TLR de las nuevas lesiones. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. *Cancer Imaging* (2023) 23:4



Se observó una buena concordancia intermodalidad entre ambas exploraciones (coeficiente kappa 0,662). Por localizaciones, las mejores correlaciones se observaron en los ganglios linfáticos y la localización cervical con una concordancia casi total (coeficiente Kappa 0,902 y 0,945), mientras que las localizaciones más discrepantes fueron el hígado y el hueso (Kappa coeficiente 0,464 y 0,685), mostrando una concordancia moderada en la localización hepática. La concordancia intermodalidad empeoró ligeramente en hígado y hueso en la enfermedad multifocal (coeficiente Kappa 0,446 y 0,660 respectivamente). (Figura 3-13)

Figura 3-13: Concordancia en la detección de lesiones entre ambas exploraciones, global y por localización. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Cancer Imaging (2023) 23:4



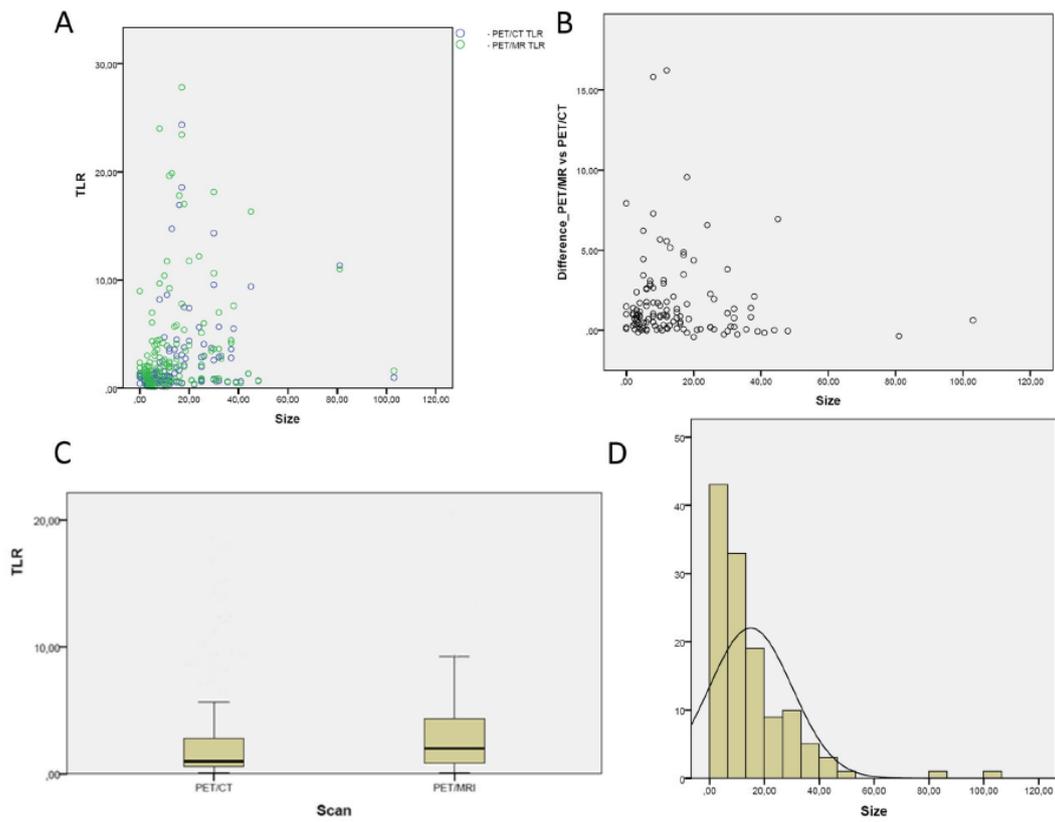
En promedio la PET/RM obtuvo mayor SUVmax y TLR por lesión que la PET/CT (38,27 vs 19.45 y 4.12 vs 2.44 respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas entre ellas (p: 0.000 prueba de U Mann-Whitney en TLR). La diferencia global de TLR entre ambas exploraciones por lesión y por paciente fueron 1,67 y 2,30 a favor de la PET/RM. (Tabla 3-9)

Tabla 3-9: SUVmax, SUVmedio y desviación estándar de las lesiones y los tejidos de referencia (hígado y bazo)

|                         | Mean  | Range       | Standard deviation |
|-------------------------|-------|-------------|--------------------|
| PET/CT Lesion SUV max   | 19.45 | 0.90–202.18 | 33.17              |
| PET/MRI Lesion SUV max  | 38.27 | 1.05–295.37 | 51.41              |
| PET/CT Liver SUV max    | 8.72  | 4.84–14.23  | 2.57               |
| PET/CT Liver SUV mean   | 6.47  | 3.18–10.39  | 1.85               |
| PET/MRI Liver SUV max   | 10.51 | 5.40–18.05  | 3.24               |
| PET/MRI Liver SUV mean  | 7.28  | 3.63–10.51  | 2.08               |
| PET/CT Spleen SUV max   | 27.34 | 13.91–41.55 | 8.31               |
| PET/CT Spleen SUV mean  | 22.20 | 10.66–36.86 | 7.41               |
| PET/MRI Spleen SUV max  | 33.30 | 17.19–56.46 | 11.27              |
| PET/MRI Spleen SUV mean | 26.34 | 12.77–44.33 | 8.09               |

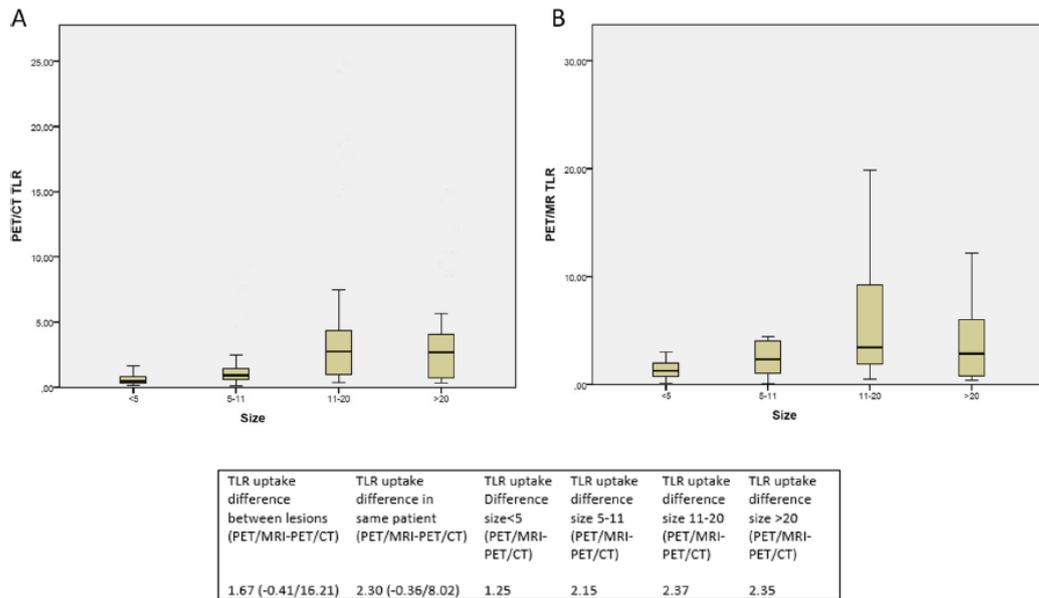
También se observaron diferencias estadísticamente significativas en TLR entre ambas exploraciones en función de los grupos de tamaño (p: 0,023 Kruskal Wallis para muestras independientes). La mayor diferencia en la intensidad captación se observó en las lesiones más grandes (tamaño 11-20: 2,37, talla > 20: 2,35, talla < 5 mm: 1,25 y talla 5-11 mm: 2.15). (Figura 3-14 y 3-15)

Figura 3-14: A. TLR de PET/TC y PET/RM en función del tamaño. B. Diferencias en el TLR entre ambas exploraciones en función del tamaño. C. Diagrama de cajas con los valores del TLR en PET/TC y PET/RM. D. Distribución del tamaño de las lesiones. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Cancer Imaging (2023) 23:4



|         | Average SUV max per lesion | Average TLR per lesion (PET/MRI-PET/CT) | TLR Size <5mm    | TLR Size 5-11mm   | TLR Size 11-20mm  | TLR Size >20mm    |
|---------|----------------------------|---|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| PET/CT  | 19.45 (0.90-202.18)        | 2.44 (0.99-24.34)                       | 0.60 (0.12/1.63) | 1.53 (0.09/8.61)  | 4.67 (0.35/24.34) | 2.04 (0.33/14.33) |
| PET/MRI | 38.27 (1.05-295.37)        | 4.12 (0.90-27.80)                       | 1.85 (0.14/8.98) | 3.68 (0.09/24.00) | 7.04 (0.50/27.80) | 4.39 (0.40/18.13) |

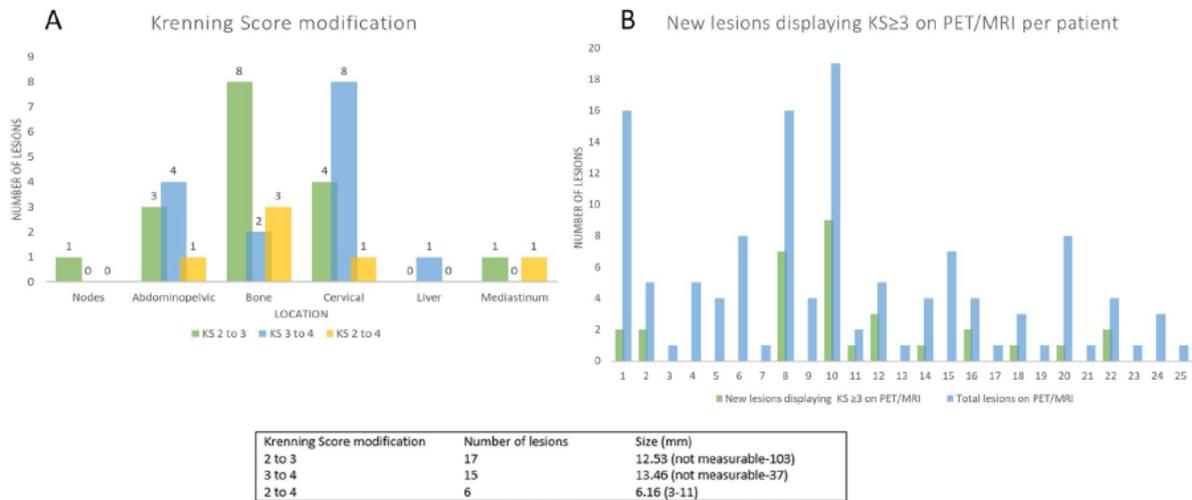
Figura 3-15: A. Distribución del TLR en función a los cuartiles de tamaño en PET/TC (A) y PET/RM (B). Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Cancer Imaging (2023) 23:4



En cuanto a la intensidad de captación según el KS, se obtuvo un score máximo de 4 en 19 pacientes, de 3 en 4 pacientes, un paciente obtuvo un score máximo de 2 y un paciente de 1. En 15 de los 25 pacientes, se observó un aumento del KS en el PET/RM, con modificación de este en 38 de las 125 lesiones estudiadas. El tamaño medio de las lesiones con un cambio en el KS fue de 11,89 mm (no medible-103 mm), con un SUV<sub>máx</sub> medio de 9,03 (2,03-23,78) en PET/TC y 30,85 (7,34-96,68) en PET/RM. La TLR media global aumentó de 1,15 (0,28-3,60) en PET/TC a 3,24 (1,02-9,68) en PET/RM. 17 lesiones aumentaron en PET/RM el KS de 2 a 3, 15 lesiones de 3 a 4, y 6 lesiones cambiaron el KS de 2 a 4.

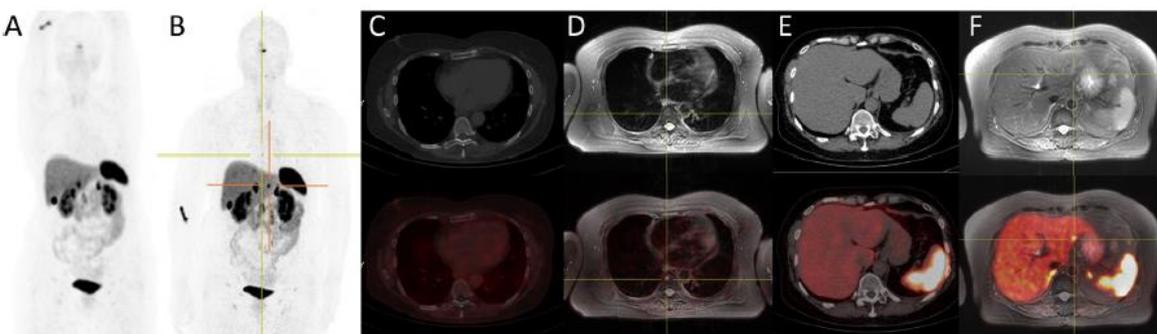
Al añadir las lesiones que aumentaron el KS, a las nuevas lesiones detectadas en la PET/RM con mayor captación que el hígado, se observó que un total de 31 lesiones mostraron un KS  $\geq$  3 en la PET/RM en comparación con la PET/TC. Por paciente, en la serie global una media del 16,97% de las lesiones mostró un KS  $\geq$  3 en PET/RM, que no se detectaron o mostraron menor KS en PET/TC. Si se evaluaban sólo los pacientes con enfermedad multifocal, esta media ascendió al 24,96% por paciente. (Figura 3-16)

Figura 3-16: A. Lesiones que modificaron el KS en función de la localización. B. Nuevas lesiones con  $KS \geq 3$ . Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Cancer Imaging (2023) 23:4



En 8 pacientes, todos ellos metastásicos, hubo discordancia entre PET/TC y PET/RM, debido a la aparición de nuevas lesiones. En uno de estos pacientes, fue por afectación de un nuevo órgano (paciente 15, con nueva lesión ósea), y en los 7 pacientes restantes por nuevas lesiones en órganos ya afectados. (Figura 3-17)

Figura 3-17: Comparativa entre las imágenes PET/TC y PET/RM en el paciente 15. Se detectó una nueva lesión ósea y hepática en la PET/RM. A. Proyección de máxima intensidad en PET/TC. B. Proyección de máxima intensidad en PET/RM. C. PET/TC en ventana de hueso. D. PET/RM potenciada en T2. E. PET/TC en ventana de partes blandas. F. PET/RM En T2 con saturación grasa. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. Cancer Imaging (2023) 23:4



En 3 de los 25 pacientes (12%), la PET/RM modificó el manejo clínico. De los 3 pacientes del grupo remitido para decisión terapéutica, en 2 con enfermedad metastásica (pacientes 1 y 11), la PET/RM apoyó la terapia dirigida a SSTR. En el paciente 1, dos lesiones aumentaron el KS por encima de 3, pero la principal contribución de la PET/RM fue confirmar, gracias a las secuencias de RM, que una lesión esplénica no era activa sino más bien una zona de necrosis. Al confirmar esta lesión como un verdadero negativo, se pudo plantear la PRRT descartando que no se dejaban lesiones sin tratar. En el paciente número 11, con dos lesiones, la PET/RM confirmó morfológicamente una de ellas como un PGL timpánico izquierdo y cambió su KS de 2 a 3.

Por otra parte, dentro del grupo remitido para seguimiento, en el paciente 24 la PET/RM descartó enfermedad sobre lesiones óseas milimétricas tratadas previamente con [<sup>131</sup>I]MIBG, por lo que se decidió vigilancia activa. En el resto de los pacientes derivados para seguimiento y estadificación, las aportaciones de la PET/RM no justificaron un cambio en el manejo clínico.

## Discusión

Es difícil comparar la precisión diagnóstica de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/CT y PET/RM debido a la alta sensibilidad y especificidad del radiofármaco por sí mismo (50).

La [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/RM, tiene ciertas ventajas sobre la PET/TC convencional. Los emisores de positrones de alta energía como el <sup>68</sup>Ga son especialmente adecuados para la PET/RM porque este isótopo tiene un rango más corto de recorrido antes de su aniquilación, debido a la influencia del campo magnético de la resonancia magnética, mejorando la resolución espacial en comparación con la PET/TC (107). A diferencia de la PET/TC, en la PET/RM la adquisición de ambas imágenes es simultánea. Este hecho permite un aumento en el tiempo de adquisición de PET, reduce el ruido, mejora la sensibilidad de detección en pequeñas lesiones, y evita artefactos causados por los movimientos respiratorios, particularmente en los órganos de la parte superior del abdomen. Además del mejor contraste en tejidos blandos, la [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC PET/RM ofrece doble información funcional, la expresión de SSTR por la adquisición PET y la difusión de agua en las lesiones si se adquiere la secuencia DWI (108).

La incorporación a los nuevos equipos PET/RM de la combinación de TOF, que reduce el ruido de la imagen y mejora el contraste, y PSF, que localiza los puntos de aniquilación de los positrones a lo largo de la línea de respuesta en las verdaderas localizaciones geométricas, mejora la detección de pequeñas lesiones (109,110). Debido a la información facilitada por la PET, el TOF y PFS, se requieren menos secuencias de RM, acortando el tiempo de exploración.

No obstante, los exámenes de la PET/RM siguen siendo significativamente más largos e incómodos que los de la PET/TC (111). Este hecho, sumado a los pocos equipos PET/RM disponibles, y su alto coste, son sus principales inconvenientes.

La actividad media administrada de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC corregida por decaimiento radiactivo al comienzo de la adquisición de la PET/RM fue un 36,37% inferior a la radiactividad inicial de PET/TC. A pesar de la menor actividad proporcional de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en la PET/RM, ésta detectó 14,6% más lesiones que la PET/TC, por lo que la actividad a administrar en la PET/RM podría ajustarse a la baja en el futuro. Además, la ausencia de radiación ionizante convierte a la PET/RM en una exploración especialmente adecuada en pacientes jóvenes que requerirán seguimiento de por vida, debido a la enfermedad activa o porque son portadores de un síndrome genético, aunque la reducción de la radiación acumulada es un beneficio cuyo impacto futuro real aún se desconoce.

Las localizaciones más discrepantes entre PET/TC y PET/RM fueron el hígado y el hueso. En ambas la PET/RM detectó 5 lesiones más que la PET/TC, seguidas de la localización abdominopélvica (3 lesiones), con un tamaño medio de las lesiones de carácter milimétrico (3,73 mm) y siempre en pacientes con enfermedad metastásica conocida. Además de las mejoras técnicas de la PET, estas diferencias se debieron probablemente a la mayor capacidad de la RM para la detección de pequeñas lesiones hepáticas y de médula ósea (112). Aparte de la localización, el tamaño fue un factor clave en la detección de nuevas lesiones en la PET/RM. Con un tamaño que osciló entre captaciones no medibles morfológicamente a lesiones de un máximo 12 mm, las nuevas lesiones detectadas se situaron por debajo la resolución espacial de PET/TC.

Tanto SUVmax como TLR fueron más altos en la PET/RM que en la PET/TC (38,27 vs 19,45 y 4,12 vs 2,44 respectivamente). En esta línea Coura-Filho et al., evaluaron la variación temporal del SUVmáx con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE en tejidos normales y tumoral de TNE. Adquirieron estudios precoces a los 15 min, intermedios entre los 45-90 min y tardíos tras 90 min postinyección, concluyendo que hubo estabilidad en los valores de SUVmax a lo largo del tiempo tanto en tumores como en tejidos normales (113). Este estudio, en combinación con el hecho de que nuestros valores de TLR también aumentaron proporcionalmente a los SUV, minimiza la posibilidad de que la mayor intensidad de captación en la PET/RM se deba a cambios fisiológicos en la biodistribución del radiofármaco, por ser la PET/RM una exploración más tardía.

Los aumentos más pronunciados en la intensidad de captación en la PET/RM se observaron en las lesiones más grandes (tamaño 11-20 mm y > 20 mm). Sin embargo, en estos tamaños, esta

variación no tuvo impacto clínico, ya que tanto PET/TC como PET/RM mostraron una alta intensidad de captación (TLR en tamaño 11-20 mm cambió de 4,67 a 7,04 de PET/TC a PET/RM y en tamaño > 20 mm de 2,04 a 4,39). Es en las lesiones más pequeñas donde, esta diferencia tuvo mayor impacto, a pesar de que la variación en la intensidad fue menor. Para lesiones < 5 mm, la media de TLR aumentó de 0,6 en PET/TC a 1,85 en PET/RM. Este hecho implica que las lesiones pasaron de tener una captación notablemente inferior a la actividad hepática basal (en PET/TC), a manifestar una captación igual o mayor al hígado en PET/RM, provocando un cambio en el KS y por tanto la posibilidad de ser tratadas con PRRT. El hallazgo de estos cambios en las lesiones de menor tamaño tuvo un impacto importante en la modificación del KS.

En nuestra serie, la PET/RM implicó un incremento del KS en aproximadamente un 60% de los pacientes y en el 30,4% de las lesiones. El 18,4% de las lesiones aumentaron su KS de 2 en la PET/TC a un KS  $\geq$  3 en la PET/RM y más importante aún, un 24,96% de las lesiones por paciente con enfermedad multifocal mostraron un KS  $\geq$  3 en PET/RM, intensidad de captación que bien no se detectó o bien mostró un KS menor en la PET/TC. Desde un punto de vista terapéutico, estas lesiones cambiaron de no ser candidatas a terapias dirigidas a SSTR a ser adecuadas para estos tratamientos.

El tamaño medio de las lesiones que incrementaron el KS fue de 11,89 mm. Este resultado implica una reducción en el tamaño de las lesiones que se pueden caracterizar por  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/RM frente a los estudios previos publicados con PET/TC. Hope et al. describió en el año 2019 que el paso de la utilización de la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$  con In-octreotide a  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTA-TATE PET/TC condujo a un aumento en el KS de las lesiones, particularmente en aquellas menores de 2 cm (38). En nuestro estudio, el cambio de  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTA-TOC PET/TC a la tecnología PET/RM supuso un aumento en el KS de las lesiones de aproximadamente 1 cm.

En 3 de los 25 pacientes consideramos que la PET/RM modificó el manejo clínico (12% de los pacientes). Este resultado estuvo muy influenciado por el motivo de realización de la exploración. 22 de los 25 pacientes fueron derivados para la estadificación o el seguimiento. En el contexto del seguimiento, la aparición de una lesión milimétrica, o el aumento de intensidad de captación, se consideró como consecuencia de una mejor resolución del PET/RM y no como una progresión real de la enfermedad. En el contexto de la estadificación, todos los pacientes en los que hubo discordancia entre las exploraciones eran ya pacientes metastásicos, por lo que iban igualmente a ser derivados a tratamientos sistémicos si estaba indicado.

Los principales cambios se produjeron en los pacientes derivados para toma de decisión terapéutica (en 2 de los 3 pacientes de este grupo). No obstante, este fue el grupo más pequeño

de pacientes, por lo que, si este grupo hubiera sido más numeroso, aplicando los cambios en el KS en la serie general, creemos que la PET/RM probablemente habría modificado la estrategia clínica, o al menos hubiese reforzado la decisión terapéutica en más casos.

El tercer caso en el que la PET/RM tuvo impacto clínico fue el paciente 24. Este paciente con un PHEO metastásico, previamente había recibido dos tratamientos con [<sup>131</sup>I]MIBG, con persistencia de lesiones óseas escleróticas de pocos milímetros, por debajo de la capacidad de resolución espacial de la PET/TC. En este caso, la PET/RM, que en nuestra serie mostró una gran precisión cuantificando pequeñas lesiones, confirmó una intensidad muy baja de las captaciones y descartó enfermedad activa, por lo que se decidió seguimiento.

Hasta donde sabemos, en la literatura no se han publicado series similares en PPGL. Son pocas las series que comparan en un protocolo PET/TC y PET/RM en el mismo día con radiofármacos <sup>68</sup>Ga ligados a AAS TNE, pero en la mayoría de ellos no se valora la intensidad de captación. Berzacy et al. publicó una serie comparando [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-NOC PET/TC y PET/RM realizados el mismo día en 28 pacientes, pero el estudio incluyó pacientes con TNE (con diferentes grados de diferenciación) de intestino delgado, pulmón, páncreas, colon, origen desconocido y dos PGL. Berzacy et al. observó resultados comparables entre PET/CT y PET/RM con una superioridad menor de la PET/RM en términos de precisión general y sensibilidad. En su estudio Berzacy et al., observó diferencias en el SUV entre ambas técnicas, pero con valores más altos medidos en PET/CT que en PET/RM, a diferencia de nuestra serie. Estos resultados no se ajustan a la evolución de la captación fisiológica y tumoral que se ha descrito antes, y es probablemente debido a las características de los escáneres utilizados. El equipo PET/TC utilizado en este estudio incorporó TOF mientras que la PET/RM no. La incorporación del TOF mejora la calidad general de imagen, la actividad de fondo y detección de las captaciones de lesiones de poco volumen (114).

Sawicki et al. comparó PET/TC y PET/RM con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en 30 pacientes con TNE, demostrando que, de 70 lesiones hepáticas evaluadas, 10 no fueron detectadas por la PET/TC, y que todas ellas midieron < 1 cm, resultados que son similares a los de nuestro protocolo (115). Seith et al. comparó retrospectivamente en 29 pacientes, protocolos rápidos de examen abdominal sin contraste en PET/RM y PET/TC en TNE. Concluyó que la PET/RM sin contraste es una alternativa para el seguimiento de pacientes con TNE irresecable con insuficiencia renal (116).

Beiderwellen et al. estudió la utilidad de la PET/RM con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en TNE gastroenteropancreáticos en 8 pacientes, con resultados similares entre ambas técnicas,

observando un alto contraste de tejidos blandos en la RM y especial utilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica en los que no se pudo utilizar contraste yodado (117). Hope et al reportó un estudio simultáneo con [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC en 10 pacientes con metástasis hepáticas conocidas, con mejor detección de la enfermedad hepática en la PET/RM, al igual que en nuestro estudio, pero con una mejor detección de la afectación ganglionar en la PET/TC (118).

En términos económicos, Mayerhoefer et al. comparó los costes entre PET/TC y PET/RM, en una población mixta de pacientes oncológicos, usando dos medidas de efectividad: el porcentaje de precisión diagnóstica y de cambios en el manejo clínico. Observó que la PET/RM cambió el manejo clínico o tratamiento en el 8 % de los pacientes (+ 13,4 % de precisión en comparación con PET/TC). Estos resultados incluyeron pacientes con TNE y sus resultados son de un rango similar a los nuestros (12% de cambios en el manejo clínico). El coste por examen de la PET/RM fue casi un 50% más alto que el de la PET/TC, pero esa diferencia debe ser contrastada con la mayor precisión diagnóstica de la PET/RM y su capacidad de influir en las decisiones terapéuticas en una fracción significativa de pacientes. Centrándose en este hecho, el incremento de la relación coste-efectividad de la PET/RM fue de 14,26 EUR por porcentaje de precisión diagnóstica, y de 23,88 EUR por porcentaje de paciente correctamente gestionado, concluyendo que una adecuada selección de los pacientes basada en la histología para PET/RM o para PET/TC podría ser significativa (119). Este fue uno de los motivos que impulsaron nuestro estudio.

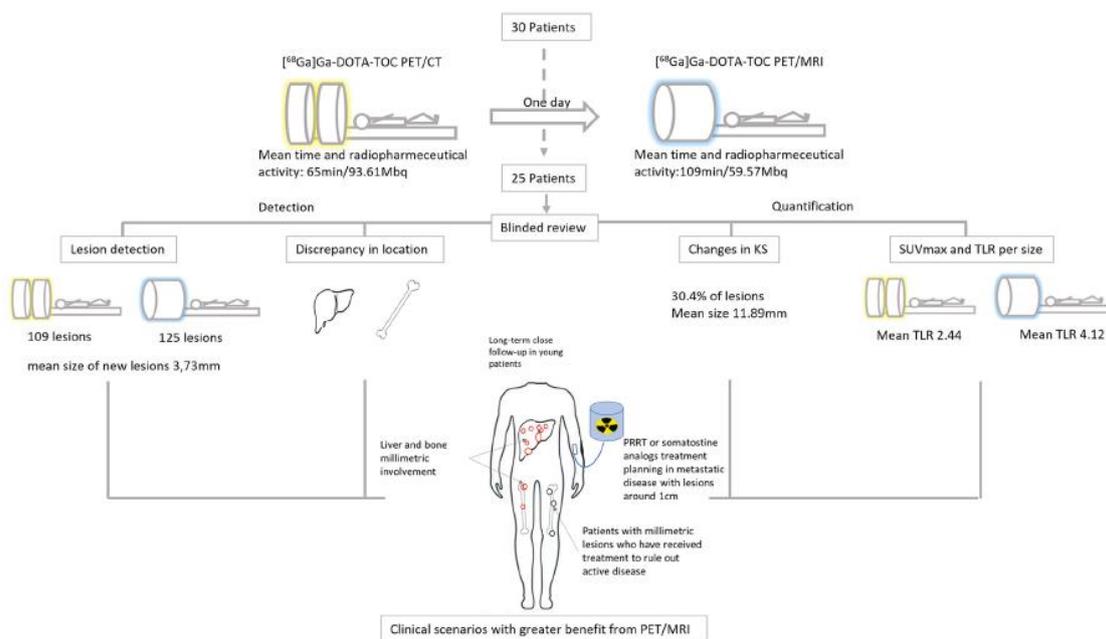
Pero además del coste, se debe valorar la accesibilidad a la PET/RM, considerando que no está disponible en todos los centros y que sigue siendo un procedimiento de exploración más largo e incómodo. Por ello es necesario determinar qué pacientes se beneficiarán de PET/RM vs PET/TC, especialmente cuando se ha descrito tan solo una diferencia del 13.4% en la precisión entre ambas técnicas.

Basándonos en nuestros resultados, con menor necesidad de actividad del radiofármaco utilizado en la PET/RM, incremento en la discrepancia en determinadas localizaciones, el tamaño de las lesiones que mostraban cambio en la cuantificación y el motivo de la remisión de los pacientes, los escenarios clínicos que en nuestra opinión podrían justificar el beneficio de la PET/RM sobre PET/TC son (Figura 3-18):

- Pacientes jóvenes, con enfermedad activa o portadores de una alteración genética, con buena tolerancia a la exploración en la RM, que requieren vigilancia activa de por vida, en los que se podría evitar la radiación ionizante de la TC, y la actividad del radiofármaco administrado probablemente podría reducirse.

- Pacientes en seguimiento con predominio de enfermedad metastásica milimétrica hepática y ósea.
- Pacientes remitidos para evaluación previa a terapias dirigidas a SSTR (análogos de somatostatina o PRRT), con la presencia de enfermedad metastásica de pequeño tamaño (alrededor de 1 cm).
- Pacientes con enfermedad metastásica milimétrica que han recibido terapia sistémica, y en los que la PET/TC no puede determinar la presencia de enfermedad activa.

Figura 3-18: Diagrama del estudio y del perfil de pacientes que se podrían beneficiar de la PET/RM frente a la PET/TC. Extraído de artículo propio. Prado-Wohlwend et al. *Cancer Imaging* (2023) 23:4



Dentro de las limitaciones del estudio, el estándar de referencia se basó principalmente en el seguimiento clínico y los estudios de imagen posteriores, y en menor medida en la histopatología de piezas quirúrgicas y biopsias. No se utilizaron contrastes intravenosos ni en PET/TC ni en PET/RM. Este inconveniente se resolvió con la utilización de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-TOC}$ , que por sí mismo tiene una alta precisión y puede proporcionar información como si fuera un agente de contraste, además de la información funcional de la secuencia DWI. A todos los pacientes se les realizó la PET/TC primero y después la PET/RM, lo que podría constituir un sesgo en la cuantificación. Las mejoras tecnológicas de la PET/RM sobre la PET/TC pueden haber sobrestimado las diferencias en la cuantificación de las lesiones. La detección de pequeños

nódulos pulmonares ha sido tradicionalmente una de las debilidades de la RM. Sin embargo, debido a que la afectación pulmonar es menos frecuente en los PPGL (en nuestra serie, 2 de 25 pacientes), a que se realizó una monitorización respiratoria para corrección del movimiento, y a que la captación en la PET de las lesiones facilitó su localización, no observamos diferencias entre las dos pruebas en este órgano (120). Por último, los pacientes fueron derivados para la exploración por diversos motivos, por lo que el cambio en el manejo clínico fue más difícil de evaluar. Sin embargo, dada la homogeneidad de nuestra serie, creemos que los resultados pueden extrapolarse a los grupos por separado en función del motivo de remisión.

## **4. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**

## 4. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

---

1. Los PPGL son el exponente más complejo de la aplicación de la medicina personalizada basada en la teragnosis en Medicina Nuclear por disponer de dos pares teragnósticos: SSTR para el tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y transportadores de NE para [<sup>131</sup>I]MIBG. Seleccionar la mejor opción teragnóstica implica evaluar las imágenes funcionales de Medicina Nuclear, el perfil del paciente, las características del tumor y las tasas de respuesta a tratamiento de cada radiofármaco. Sin embargo, las series publicadas hasta la actualidad son heterogéneas y no hay consenso clínico al respecto.

*PPGL's are the most complex exponent in theragnosis-based personalized medicine in Nuclear Medicine because they have two theragnostic pairs: SSTR and NE transporters related to treatment with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, and [<sup>131</sup>I]MIBG respectively. Selecting the best theragnostic option implies evaluating the functional images of Nuclear Medicine, the patient's profile, the characteristics of the tumor and the response rates to treatment of each radiopharmaceutical. However, regarding this matter the published series to date are heterogeneous and there is no clinical consensus.*

2. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG son tratamientos seguros bien tolerados y con una adecuada tasa de control de enfermedad inicial (88,8% vs 62,5%), con peores resultados si se administran en líneas terapéuticas más tardías. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE mostró una PFS global 10 meses superior que [<sup>131</sup>I]MIBG, aunque estos resultados deberán ser reevaluados en un futuro con la llegada de HAS [<sup>131</sup>I]MIBG.

*[<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG are safe and well tolerated treatments with an adequate initial disease control rate (88,8% vs 62,5%), that display worse results if administered in later therapeutic lines. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE showed an overall PFS 10*

months higher than [<sup>131</sup>I]MIBG, although these results should be re-evaluated in the future with the advent of HAS [<sup>131</sup>I]MIBG.

3. La localización primaria del tumor condiciona los resultados de la terapia con radiofármacos globalmente y por par teragnóstico y su ubicación se correlaciona con la alteración genética, si bien las series obtenidas y revisadas no permiten inferir una relación directa. La PFS global con ambos radiofármacos fue mayor en PGL que en PHEO (26,3 vs 21,5 meses), y [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE mostró mejores resultados que [<sup>131</sup>I]MIBG en PHEO.

*The primary tumor location modifies the therapy outcomes related to radiopharmaceuticals globally and by theragnostic pair. In addition, its location is correlated with the genetic alteration, although the series obtained and reviewed do not allow us to infer a direct relationship. Overall PFS with both radiopharmaceuticals was higher in PGL than in PHEO (26,3 vs 21,5 months), and [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE showed better results than [<sup>131</sup>I]MIBG in PHEO.*

4. Además de las tasas de respuesta, la elección del par teragnóstico se fundamenta en las imágenes fenotípicas. Hasta un 50% de los pacientes pueden expresar homogéneamente ambas dianas terapéuticas, y otro 25% pueden hacerlo de forma heterogénea, abriendo la puerta a una posible terapia secuencial. En este contexto implementar la detección de las dianas terapéuticas permite personalizar qué radiofármaco administrar.

*In addition to response rates, the choice of the theragnostic pair is based on phenotypic images. Up to 50% of patients can express both therapeutic targets homogeneously, and another 25% can do so heterogeneously, possibly opening the door to a sequential therapy. In this context, implementing the detection of therapeutic targets allows customizing which radiopharmaceutical to administer.*

5. En el contexto de discretos mejores resultados del grupo de [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, el desarrollo de los equipos de Medicina Nuclear, y su asociación con la RM, ha incrementado la detección de lesiones de menor tamaño e implementa la detección de la densidad de los SSTR, con respecto a la PET/TC. La PET/RM mostró una discreta superioridad sobre la PET/TC en la detección de nuevas lesiones (14,6%), en especial en las lesiones milimétricas hepáticas y óseas (3.7mm) que cambió el manejo clínico en el 12% de los pacientes.

*In the context of discretely better results in the [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE group, the development of Nuclear Medicine equipment, and its association with MRI have increased the detection of smaller lesions and implemented the detection of the density of the SSTR, compared to PET/CT. PET/MRI displayed a slight superiority over PET/CT in the detection of new lesions (14,6%), especially in millimetric liver and bone lesions (3,7mm), which modified the clinical management of 12% of patients.*

6. La principal aportación de la PET/RM fue mejorar la cuantificación de SSTR en más del 30% de las lesiones y en hasta el 60% de los pacientes, con un tamaño medio de aproximadamente 1cm. En pacientes con enfermedad multifocal hasta un 25% de las lesiones incrementaron su captación en la PET/RM por encima de la hepática de referencia, convirtiéndose en dianas óptimas para [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

*The main contribution of PET/MRI was to improve the detection of SSTR in more than 30% of lesions and in up to 60% of patients, with a mean size of approximately 1cm. 25% of lesions per patient with multifocal disease increased their uptake on PET/MRI above that of the reference liver activity, becoming optimal targets for [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.*

7. Los pacientes que se pueden beneficiar especialmente de la PET/RM frente a la PET/TC son los pacientes jóvenes, con enfermedad activa o portadores de una alteración genética, que requieren vigilancia activa de por vida, en los que se puede reducir la radiación ionizante acumulada; pacientes en seguimiento con predominio de enfermedad metastásica milimétrica hepática y ósea; pacientes remitidos para evaluación previa a terapias dirigidas a SSTR con enfermedad metastásica de pequeño tamaño y aquellos con enfermedad metastásica milimétrica que han recibido terapia sistémica, y en los que la PET/TC no puede determinar la presencia de enfermedad activa.

*Patients who can benefit the most from PET/MRI compared to PET/CT are young patients, with active disease or carriers of a genetic alteration, who require life-long active surveillance, in whom accumulated ionizing radiation can be reduced; patients under follow-up with a predominance of hepatic and bone millimetric metastatic disease; patients referred for evaluation prior to SSTR-targeted therapies with small metastatic disease and patients with millimetric metastatic disease who have received systemic therapy, and in whom PET/CT cannot determine the presence of active disease.*

8. En el entorno actual de la medicina personalizada, estos hallazgos apoyan la necesidad de estudios prospectivos comparativos entre [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>131</sup>I]MIBG centrados en los estudios de imagen fenotípica, localización de la enfermedad y estatus genético para determinar la mejor opción diagnóstica, secuenciación y línea en el esquema terapéutico. En este contexto se debe realizar una selección cuidadosa de los pacientes para la realización de la PET/RM con el objetivo de minimizar la radiación acumulada, el infradiagnóstico y cuantificar mejor la expresión de SSTR para guiar la terapia dirigida, si bien todavía desconocemos si estas mejoras implementarán el pronóstico de los pacientes.

*In the current context of personalized medicine, these findings support the need for comparative prospective studies between [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG focusing on phenotypic imaging studies, disease localization, and genetic status to determine the*

*best theragnostic option, sequencing and line in the therapeutic scheme. In this setting, a careful selection of patients must be carried out for PET/MRI in order to minimize accumulated radiation, underdiagnosis and better quantify SSTR expression to guide targeted therapy, although we still do not know if these improvements will implement the prognosis of the patients.*

## **5. BIBLIOGRAFÍA**

## 5. BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017, 3(10):1335-1342.
- (2) Taieb D, Timmers HK, Hindie E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012, 39(12):1977-1995.
- (3) Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019, 381(6):552-565.
- (4) Lenders JWM, Duh Q, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(6):1915-1942.
- (5) Crona J, Taieb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017, 38(6):489-515.
- (6) De Filipo G, Maggi M, Mannelli M, Canu L. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview. *J Endocrinol Invest* 2021, 44(1):15-25.
- (7) Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, Van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104(6):2367.
- (8) Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. Max Schottelius: Pioneer in Pheochromocytoma. *J Endocr Soc* 2017, 1(7):957.
- (9) Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology* 2018, 72(1):97-105.
- (10) Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106(5):e1937.
- (11) Elder EE, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 AND hTERT Expression Can Aid in the Distinction between Malignant and Benign Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Mod Pathol* 2003, 16(3):246.
- (12) Jochmanova I, Pacak K. Genomic Landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends in Cancer* 2018, 4(1):6.
- (13) Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer* 2019, 26(11):R627-R652.
- (14) Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers* 2019, 11(10):1505.

- (15) King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol* 2013, 386(1-2):92.
- (16) del Olmo-García MI, Muros MA, López-de-la-Torre M, Agudelo M, Bello P, Soriano JM, et al. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med* 2020, 9(7):2203.
- (17) Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(6):R173.
- (18) Kiernan, Colleen M, Solórzano CC. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Surg Oncol Clin N Am* 2016, 25(1):119-138.
- (19) Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and Management of Pheochromocytoma: A Practical Guide to Clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2014, 16(7):442.
- (20) Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma. *Hypertension* 2004, 43(5):907-910.
- (21) Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger R. Diagnostic Tests and Biomarkers for Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma: From Routine Laboratory Methods to Disease Stratification. *Endocr Pathol* 2012, 23(1):4-14.
- (22) Timmers, H J L M, Kozupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams KT, Solis D, et al. Clinical Presentations, Biochemical Phenotypes, and Genotype-Phenotype Correlations in Patients with Succinate Dehydrogenase Subunit B-Associated Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(3):779.
- (23) Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020, 34(2):101346.
- (24) Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT Findings in Symptomatic and Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 185(3):684-688.
- (25) Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Pheochromocytoma as a frequent false-positive in adrenal washout CT: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018, 28(3):1027-1036.
- (26) Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: An Imaging Chameleon. *Radiographics* 2004, 24 Suppl 1:S87-S99.
- (27) Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of Neuroendocrine Tumours in Adults with <sup>131</sup>I-MIBG Therapy. *Clin Oncol* 2003, 15(4):193.
- (28) Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. *Molecules* 2020, 25(17):4012.
- (29) Remes SM, Leijon HL, Vesterinen TJ, Arola JT, Haglund CH. Immunohistochemical Expression of Somatostatin Receptor Subtypes in a Panel of Neuroendocrine Neoplasias. *J Histochem Cytochem* 2019, 67(10):735-743.

- (30) Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016, 19(2):111-117.
- (31) Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, 40(5):800.
- (32) Prado-Wohlwend S, Bernal-Vergara JC, Utrera-Costero A, Cañón-Sánchez JR, Agudelo-Cifuentes M, Bello-Arques P. Terapia con péptidos radiomarcados con [177Lu]Lu-DOTA-TATE. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2022, 41(1):55-65.
- (33) Etchebehere, ECD, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-Octreotide SPECT/CT, and Whole-Body MR Imaging in Detection of Neuroendocrine Tumors: A Prospective Trial. *J Nucl Med* 2014, 55(10):1598-1604.
- (34) Gimenez-Roqueplo A, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging Work-Up for Screening of Paraganglioma and Pheochromocytoma in SDHx Mutation Carriers: A Multicenter Prospective Study from the PGL.EVA Investigators *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(1):162-173.
- (35) Reubi JC, Schär J, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000, 27(3):273-282.
- (36) Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA–Conjugated Somatostatin Receptor–Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2019, 60(3):369-376.
- (37) Liberini V, Huellner MW, Grimaldi S, Finessi M, Thuillier P, Muni A, et al. The Challenge of Evaluating Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Present and the Future. *Diagnostics* 2020, 10(12):1083.
- (38) Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. 111In-Pentetreotide Scintigraphy Versus 68Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med* 2019, 60(9):1266-1269.
- (39) Werner RA, Bundschuh RA, Bundschuh LA, Javadi MS, Higuchi T, Weich AA, et al. Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with theranostic implications. *Ann Nucl Med* 2018, 32(8):512-522.
- (40) Timmers, H. J. L. M, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst* 2012, 104(9):700-708.
- (41) Chondrogiannis S, Cristina Marzola M, Al-Nahhas A, Venkatanarayana T, Mazza A, Opocher G, et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun*. 2013, 34(12):1141-1149.
- (42) Imperiale A, Averous G, Helali M, Taieb D, Pessaux P, Goichot B, et al. Limited role of carbidopa-assisted 18.sup.F-FDOPA PET/CT in patients with sporadic non-functional gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Ann Nucl Med* 2019, 33(9):697-707.

- (43) Broski SM, Goenka AH, Kemp BJ, Johnson GB. Clinical PET/MRI: 2018 Update. *AJR Am J Roentgenol* 2018, 211(2):295-313.
- (44) Spick C, Herrmann K, Czernin J. 18F-FDG PET/CT and PET/MRI Perform Equally Well in Cancer: Evidence from Studies on More Than 2,300 Patients. *J Nucl Med* 2016, 57(3):420-430.
- (45) Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. 68Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2018, 59(12):1466-1474.
- (46) Taieb D, Hicks RJ, Hindie E, Guillet BA, Avram AM, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, 46(10):2112-2137.
- (47) Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med* 2016, 57(2):186-191.
- (48) Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A, et al. The Role of 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104(11):5091-5099.
- (49) Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, et al. Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Comparison to CT and Bone Scintigraphy. *J Nucl Med* 2009, 50(8):1214-1221.
- (50) Berzaczy D, Giraud C, Haug AR, Raderer M, Senn D, Karanikas G, et al. Whole-Body 68Ga-DOTANOC PET/MRI Versus 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2017, 42(9):669-674.
- (51) Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37(10):2004-2010.
- (52) Kraus R, Delso G, Ziegler SI. Simulation Study of Tissue-Specific Positron Range Correction for the New Biograph mMR Whole-Body PET/MR System. *IEEE Trans Nucl Sci* 2012, 59(5):1900-1909.
- (53) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological Grading of Adrenal and Extra-adrenal Pheochromocytomas and Relationship to Prognosis: A Clinicopathological Analysis of 116 Adrenal Pheochromocytomas and 30 Extra-adrenal Sympathetic Paragangliomas Including 38 Malignant Tumors. *Endocr Pathol* 2005, 16(1):23-32.
- (54) Thompson LDR. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002, 26(5):551-566.
- (55) Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018, 16(6):693-702.

- (56) Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006, 140(6):943-950.
- (57) Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 154(4):597-605.
- (58) Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open* 2019, 2(8):e198898.
- (59) Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, Shen C, Waguespack S, Habra M, et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma. *Ann Surg* 2018, 268(1):172-178.
- (60) Jha A, Taieb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, et al. High-specific-activity <sup>131</sup>I-MIBG vs <sup>177</sup>Lu-DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2021 27(11):2989-2995.
- (61) Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016, 61(13):R150-166
- (62) Hirmas N, Jadaan R, Al-Ibraheem A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy and the Treatment of Gastroentero-pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Findings and Future Perspectives. *Nucl Med Mol Imaging* 2018, 52(3):190-199.
- (63) Basu S, Parghane RV, Kamaldeep, Chakrabarty S. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2020, 50(5):447-464.
- (64) Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of Individual Patient Dosimetry in Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup>Lu DOTA-TATE and <sup>177</sup>Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm* 2007, 22(3):406-416.
- (65) Sabet A, Haslerud T, Pape UF, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grünwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41(2):205-210.
- (66) van der Zwan WA Wouter A, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015, 172(1):R1-8.
- (67) Vaughan E, Machta J, Walker M, Toumpanakis C, Caplin M, Navalkisoor S. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: efficacy and prognostic factors for response. *Br J Radiol* 2018, 91(1091):20180041
- (68) Severi S, Sansovini M, Ianniello A, Bodei L, Nicolini S, Ibrahim T, et al. Feasibility and utility of re-treatment with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with <sup>90</sup>Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, 42(13):1955-1963.
- (69) Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, Unterrainer M, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Salvage PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic

- neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC cancer* 2019, 19(1):788.
- (70) Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. *AJR Am J Roentgenol* 2018, 211(2):278-285.
- (71) Kwekkeboom D, Bakker W, Kooij P, Konijnenberg M, Srinivasan A, Erion J, et al. [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPA]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(9):1319-1325.
- (72) Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, Solnes L, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity 131I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med* 2019, 60(5):623-630.
- (73) Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35(5):1039-1047.
- (74) Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017, 38(6):489-515.
- (75) Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, De La Fouchardiere C, Haak HR. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMOeEURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020, 31(11):1476-1490
- (76) Yadav M, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res* 2019, 9(1):13.
- (77) Zandee WT, Brabander T, Blažević A, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104(4):1336-1344.
- (78) Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, Aliberti GL, Maccauro M, Seregni E, et al. (131)I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 54(1):100-113.
- (79) Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma single center experience. *Am J Clin Oncol* 2010, 33(1):79-82.
- (80) Rachh S, Abhyankar S, Basu S. [131I]Metaiodobenzylguanidine therapy in neural crest tumors: varying outcome in different histopathologies. *Nucl Med Commun* 2011, 32(12):1201-1210.
- (81) Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, et al. External Beam Radiation Therapy (EBRT) for Patients with Malignant Pheochromocytoma and Non-Head and -Neck Paraganglioma: Combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res* 2012, 44(05):405-410.
- (82) Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Valdes Olmos RA. [131I]I-MIBG Therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008, 35(4):725-733.
- (83) Van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EPM. 131I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2013, 80(4):487-501.

- (84) Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, Navalkissoor S, Quigley A, Caplin M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131)I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol* 2017, 115(4):425-434.
- (85) Bushnell DL, Bodeker KL, O'dorisio TM, Madsen MT, Menda Y, Graves SA, et al. Addition Of 131I MIBG To PRRT (90Y DOTATOC) For Personalized Treatment of Selected Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2021, 62(9):1274-1277.
- (86) Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102(9):3278-3287.
- (87) van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of Therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]Octreotate in Patients with Paraganglioma, Meningioma, Small Cell Lung Carcinoma, and Melanoma. *J Nucl Med* 2006, 47(10):1599-1606.
- (88) Pinato DJ, Black JRM, Ramaswami R, Tan TM, Adjogatse D, Sharma RR. Peptide receptor radionuclide therapy for metastatic paragangliomas. *Med Oncol* 2016, 33(5):47.
- (89) Hamiditabar M, Ali M, Roys J, Wolin EM, O'Dorisio TM, Ranganathan D, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med* 2017, 42(6):436-443.
- (90) Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018, 45(6):970-988.
- (91) Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, Ocak M, Şahin O, Alan-Selcuk N, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018, 39(8):789-796.
- (92) Hartley A, Spooner D, Brunt AM. Original Article Management of Malignant Pheochromocytoma: A Retrospective Review of the use of MIBG and Chemotherapy in the West Midlands. *Clin Oncol* 2001,13(5):361-366.
- (93) Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131)I-meta-iodobenzylguanidine [(131)I-mIBG]. *Clin Endocrinol* 2001, 55(1):47-60.
- (94) Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of Neuroendocrine Tumours in Adults with 131I-MIBG Therapy. *Clin Oncol* 2003, 15(4):193-198.
- (95) Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS, et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003, 134(6):956-962.
- (96) Sara Gonias, Robert Goldsby, Katherine K. Matthey, Randall Hawkins, David Price, John Huberty, et al. Phase II Study of High-Dose [131I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for

- Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009, 27(25):4162-4168.
- (97) Szalat A, Szalat A, Fraenkel M, Fraenkel M, Doviner V, Doviner V, et al. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocrine* 2011, 39(2):160-166.
- (98) Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguji M, Higuchi T, et al. Effects and safety of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicenter observational registry. *Endocr J* 2014, 61(12):1171-1180.
- (99) Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1073(1):465-490.
- (100) Wakabayashi H, Inaki A, Yoshimura K, Murayama T, Imai Y, Higuchi T, et al. A phase I clinical trial for [<sup>131</sup>I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma. *Sci Rep* 2019, 9(1):7625.
- (101) Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 2003, 98(2):239-248.
- (102) Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, et al. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM* 2015, 108(5):361-368.
- (103) Thorpe MP, Kane A, Zhu J, Morse MA, Wong T, Borges-Neto S. Long-Term Outcomes of 125 Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma Treated With 131-I MIBG. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105(3):e494-e501.
- (104) Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41(11):2106-2119.
- (105) Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp S. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med* 2007, 48:471-480.
- (106) Levin CS, Maramraju SH, Khalighi MM, Deller TW, Delso G, Jansen F. Design Features and Mutual Compatibility Studies of the Time-of-Flight PET Capable GE SIGNA PET/MR System. *IEEE Trans Med Imaging* 2016, 35:1907-1914.
- (107) Huang SY, Savic D, Yang J, Shrestha U, Seo Y. The effect of magnetic field on positron range and spatial resolution in an integrated wholebody time-of-flight PET/MRI system. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 2014, 10:1109.
- (108) Pirasteh A, Riedl C, Mayerhoefer ME, Giancipoli RG, Larson SM, Bodei L. PET/MRI for neuroendocrine tumors: a match made in heaven or just another hype? *Clin Transl Imaging* 2019, 7(6):405-413.

- (109) Shang K, Cui B, Ma J, Shuai D, Liang Z, Jansen F, et al. Clinical evaluation of whole-body oncologic PET with time-of-flight and point-spread function for the hybrid PET/MR system. *Eur J Radiol* 2017, 93:70-75.
- (110) Aklan B, Oehmigen M, Beiderwellen K, Ruhlmann M, Paulus DH, Jakoby BW, et al. Impact of Point-Spread Function Modeling on PET Image Quality in Integrated PET/MR Hybrid Imaging. *J Nucl Med* 2016, 57(1):78-84.
- (111) Olin A, Krogager L, Rasmussen JH, Andersen FL, Specht L, Beyer T, et al. Preparing data for multiparametric PET/MR imaging: Influence of PET point spread function modelling and EPI distortion correction on the spatial correlation of [18F]FDG-PET and diffusion-weighted MRI in head and neck cancer. *Phys Med* 2019, 61:1-7.
- (112) Blanchet E, Millo C, Martucci V, Maass-Moreno R, Bluemke D, Pacak K. Integrated Whole-Body PET/MRI With 18F-FDG, 18F-FDOPA, and 18F-FDA in Paragangliomas in Comparison With PET/CT: NIH First Clinical Experience With a Single-Injection, Dual-Modality Imaging Protocol. *Clin Nucl Med* 2014, 39(3):243-250.
- (113) Coura-Filho G, Hoff A, Duarte P, Buchpiguel C, Josefsson A, Hobbs R, et al. 68Ga-DOTATATE PET: temporal variation of maximum standardized uptake value in normal tissues and neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun* 2019, 40(9):920-926.
- (114) Karlberg AM, Sæther O, Eikenes L, Goa PE. Quantitative comparison of PET performance—Siemens Biograph mCT and mMR. *EJNMMI Phys* 2016, 3(1):5.
- (115) Sawicki LM, Deuschl C, Beiderwellen K, Ruhlmann V, Poeppel TD, Heusch P, et al. Evaluation of 68Ga-DOTATOC PET/MRI for whole-body staging of neuroendocrine tumours in comparison with 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur Radiol* 2017, 27:4091-4099.
- (116) Seith F, Schraml C, Reischl G, Nikolaou K, Pfannenberger C, la Fougère C, et al. Fast non-enhanced abdominal examination protocols in PET/MRI for patients with neuroendocrine tumors (NET): comparison to multiphase contrast-enhanced PET/CT. *Radiol med* 2018, 123(11):860-870.
- (117) Beiderwellen K, Poeppel T, Hartung-Knemeyer V, Buchbender C, Kuehl H, Bockisch A, et al. Simultaneous 68Ga-DOTATOC PET/MRI in Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Initial Results. *Invest Radiol* 2013, 48(5):273-279.
- (118) Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, VanBrocklin H, Slater J, Jivan S, et al. Simultaneous 68Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Imaging* 2015, 40(6):1432-1440.
- (119) Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, Tamandl D, Beyer T, Hoeller C, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, 47(1):51-60.
- (120) Cieszanowski A, Lisowska A, Dabrowska M, Korczynski P, Zukowska M, Grudzinski IP, et al. MR Imaging of Pulmonary Nodules: Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography. *PLoS ONE* 2016, 11(6): e0156272.

# ANEXO A. ARTÍCULOS PUBLICADOS INCLUIDOS EN EL COMPENDIO

---

## 1<sup>er</sup> artículo

*[<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>131</sup>I]MIBG Phenotypic Imaging-Based Therapy in Metastatic/Inoperable Pheochromocytomas and Paragangliomas: Comparative Results in a Single Center*

Publicado en *Frontiers in Endocrinology* (07-02-2022)

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.778322/full>

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.778322>

## 2<sup>o</sup> artículo

*Response to targeted radionuclide therapy with [<sup>131</sup>I]MIBG AND [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE according to adrenal vs. extra-adrenal primary location in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: A systematic review*

Publicado en *Frontiers in Endocrinology* (20-10-2022)

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.957172/full>

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957172>

## 3<sup>er</sup> artículo

*Same-day comparative protocol PET/CT-PET/MRI [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC in paragangliomas and pheochromocytomas: an approach to personalized medicine*

Publicado en *Cancer Imaging* (10-01-2023)

<https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-023-00521-6>

<https://doi.org/10.1186/s40644-023-00521-6>

## **ANEXO B. DOCUMENTOS DE ACEPTACIÓN E INCLUSIÓN DEL ESTUDIO**

---

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 23 de septiembre de 2020, el Proyecto de Investigación:

Título: "ESTUDIO DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PET/RM [68GA]GADOTA-TOC EN LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD LOCAL Y A DISTANCIA POR FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS, Y SU IMPLICACIÓN EN CAMBIOS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA."

Nº de registro: 2020-432-1

Versión/fecha de la memoria del proyecto: 22 de julio de 2020

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1/ 22 de julio de 2020

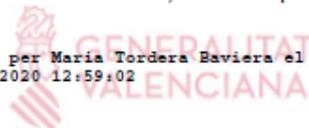
Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la Dr. / Dra. **Stephan Guillermo Prado Wohlwend** del servicio/unidad/grupo de investigación de **MEDICINA NUCLEAR** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 23 de septiembre de 2020

Firmat per Maria Tordera Baviera el  
29/09/2020 12:59:02



Fdo.: Dra. María Tordera Baviera  
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

**ANEXO I**  
**COMPOSICIÓN CEIm**

**Presidente:**

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

**Vicepresidente:**

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretaria Técnica:**

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

**Miembros:**

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. Luis Vicente Martínez Dolz (Cardiología)

Dra. Paula Ramírez Gallego (Medicina Intensiva - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

D. Serafín Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho - Ajeno a las profesiones sanitarias)

Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)

Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)

Dr. Óscar Díaz Cambrero (Anestesiología y Reanimación)

Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial - Formación acreditada en Bioética)

D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Miembro Lego - Ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Vicente Inglada Alcaide (Secretario Unión de Consumidores de Valencia - Miembro ajeno a las profesiones sanitarias)

D. Antonio Juan Orduña Galán (Experto en Protección de Datos)



17th December 2020

Dear Stefan Guillermo Prado Wohlwend,

On behalf of the Coordination Committee of ReDIB, it is my pleasure to inform that after positive evaluation by the competent bodies, the project entitled "Estudio del rendimiento diagnóstico de la PET/RM [68Ga]Ga-DOTA-TOC en la detección de enfermedad local y a distancia por feocromocitomas y paragangliomas, y su implicación en cambios en la estrategia terapéutica" and submitted by Stefan Guillermo Prado has been accepted for execution in the ICTS (Imaging La Fe node).

Within one month from submission of this resolution, we will contact you to discuss the details of the project and to prepare a quotation accordingly. After agreement of the conditions, the experiments will be planned together with our scientific-technical staff.

We would like to thank you for your interest in accessing ReDIB.

Warm regards,

PIZARRO SANCHEZ  
GONZALO - 44684792R

Firmado digitalmente por PIZARRO  
SANCHEZ GONZALO - 44684792R  
Fecha: 2020.12.17 17:56:35 +01'00'

Gonzalo Pizarro

ReDIB ICTS Coordinator