

Aportación del SPECT/CT a la Gammagrafía Convencional con ^{111}In -Pentetreótida en el Diagnóstico de los Tumores Neuroendocrinos

Tesis Doctoral

Aurora Sainz Esteban

Julio 2012



Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

DIRECTOR:

Dr. D. Daniel de Luis Román

Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid

CODIRECTOR:

Dr. D. Roberto Olmos García

Adjunto de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo que me han prestado de forma desinteresada. Sin ellas, habría sido imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto.

Al Dr. Daniel de Luis Román, por haber aceptado la dirección de este trabajo, así como por la rapidez en sus respuestas a todas mis dudas, su permanente disponibilidad, su entusiasmo y optimismo.

Al Dr. Roberto Olmos García, compañero de trabajo y amigo, que además de codirector de esta Tesis, ha sido un constante apoyo personal y profesional.

Al Dr. Manuel González Sagrado, por su valiosa ayuda a lo largo de todo el periodo de elaboración de esta tesis, y muy en especial por su colaboración en el procesamiento estadístico de los datos, por su gran contribución a los apartados “Material y Métodos” y “Resultados”, por sus acertados consejos, así como por todo el tiempo y esfuerzo dedicado al cuidado de cada detalle.

Al Dr. Antonio Gómez López, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, que con su buen hacer permite que en su servicio se desarrollen proyectos de investigación como este. A la Dra. García-Talavera por su importante contribución a la génesis de este proyecto, por su interés por la investigación y por constituir un importante estímulo para mí. A la Dra. María Luisa González Selma y a la Dra. María Ángeles Ruiz Gómez, por su cuidado y dedicación en el desempeño del trabajo cotidiano, visible en la gran calidad de las imágenes presentadas en este estudio.

A los técnicos, la médico residente, la auxiliar administrativo, los enfermeros y el celador del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, sin cuya valiosa colaboración este trabajo no habría sido posible.

A Sara González Calvo, bibliotecaria del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por la maravillosa gestión de los recursos de la biblioteca del hospital, que me ha permitido disponer de una enorme cantidad de textos diversos con mucha rapidez y eficacia.

A todos mis amigos, en especial, a Antonio, Enrique, Leonor, Carlos, Carmen, Noemí Teresa, Manu y Jaime, porque aunque nuestra amistad tiene muy poco que ver con los tumores neuroendocrinos, me parece la ocasión perfecta para agradecerles los buenos momentos que pasamos juntos que han hecho mucho más llevaderos los días dedicados a esta tesis.

A Alicia, que además de merecer una mención en el párrafo anterior, es responsable del aspecto final de la tesis; por el tiempo dedicado a la maquetación del texto y las imágenes y al diseño de la portada, por su disponibilidad absoluta, su gran eficacia y su ayuda desinteresada.

A Miguel, por acompañarme durante el tiempo dedicado a la realización de esta tesis y por compensar con su paciencia y tranquilidad mis momentos de agobio.

A mi abuela, porque la que no tiene abuela no sabe de cosa buena.

A mis padres, por su constante ayuda y apoyo y por su presencia insustituible en los momentos de incertidumbre y crisis.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Adp	Adenopatías
A. inferior	Abdomen inferior
A. superior	Abdomen superior
C. y cuello	Cabeza y cuello
CT	Tomografía computarizada
DE	Desviación estándar
DOTA	Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 1,4,7,10 tetraacético
DTPA	Ácido dietileno-triamino pentacético
E	Especificidad
FDG	Fluordesoxiglucosa
FOV	<i>Field of view</i>
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
G. convencional	Gammagrafía convencional
IC	Intervalo de confianza
I. delgado	Intestino delgado
I. grueso	Intestino grueso
keV	Kiloelectronvoltio
L-DOPA	L-dihidroxiphenilalanina

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

MBq	Megabecquerelio
mCi	Milicurio
MIBG	Metayodobencilguanidina
MEN	Neoplasia endocrina múltiple
MeV	Megaelectronvoltio
mGy	Miligray
mSv	Milisievert
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción por aspiración con aguja fina
PET	Tomografía de emisión de positrones
RCT	Rastreo corporal total
RVP	Razón de verosimilitud positiva
RVN	Razón de verosimilitud negativa
S	Sensibilidad
s	Segundo
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos
SPECT	Tomografía de emisión de fotón único
SPECT/CT	Imagen híbrida de SPECT y CT
TTF1	Factor de terminación de la transcripción 1
TNE	Tumor neuroendocrino
TOD	Tumor de origen desconocido

TVP	Tasa de verdaderos positivos
TVN	Tasa de verdaderos negativos
VIP	Péptido vasoactivo intestinal
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Justificación y pertinencia del estudio	3
1.2. Los tumores neuroendocrinos	6
1.2.1. Concepto	6
1.2.2. Evolución histórica	7
1.2.3. Epidemiología	11
1.2.3.1. Incidencia y prevalencia	11
1.2.3.1.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares	12
1.2.3.1.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	14
1.2.3.2. Supervivencia	14
1.2.4. Sistema neuroendocrino	15
1.2.4.1. Sistema broncopulmonar	16
1.2.4.2. Tracto gastrointestinal y páncreas	18
1.2.5. Patología	20
1.2.5.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares	22
1.2.5.1.1. Criterios diagnósticos de la OMS	22
1.2.5.1.2. Morfología	25
1.2.5.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	26
1.2.5.2.1. Criterios diagnósticos de la OMS	26
1.2.5.1.2. Morfología	26
1.2.6. Clínica	27
1.2.6.1. Síndrome carcinoide	28
1.2.6.2. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares	30
1.2.6.3. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	32
1.2.6.4. Carcinoma medular de tiroides	35
1.2.6.5. Tumores secretores de catecolaminas	35
1.2.6.6. Neoplasias endocrinas múltiples	36
1.2.7. Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos	37
1.2.7.1. Marcadores bioquímicos y tisulares	37
1.2.7.1.1. Marcadores bioquímicos específicos	38
1.2.7.1.2. Marcadores bioquímicos comunes a varios tumores neuroendocrinos	38

1.2.7.1.3. Marcadores tisulares	39
1.2.7.2. Broncoscopia y biopsia	40
1.2.8. Tratamiento	41
1.2.8.1. Cirugía	41
1.2.8.1.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares	42
1.2.8.1.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	43
1.2.8.1.3. Otros tumores neuroendocrinos	44
1.2.8.2. Radiología intervencionista	45
1.2.8.3. Tratamiento médico	46
1.2.8.3.1. Análogos de la somatostatina e interferón	46
1.2.8.3.2. Quimioterapia	48
1.2.8.3.3. Otras terapias	48
1.2.8.4. Terapia con radionúclidos unidos a análogos de la somatostatina	49
1.3. Técnicas de imagen en el estudio de los tumores neuroendocrinos	50
1.3.1. Técnicas radiológicas	50
1.3.1.1. Tomografía computarizada	50
1.3.1.1.1. Fundamentos técnicos de la tomografía computarizada	50
1.3.1.1.2. La tomografía computarizada en los tumores neuroendocrinos	53
1.3.1.2. Resonancia magnética	55
1.3.1.3. Ecografía endoscópica	55
1.3.2. Técnicas de Medicina Nuclear	56
1.3.2.1. Gammagrafía con análogos de la somatostatina	56
1.3.2.1.1. Gammagrafía con ¹¹¹ In-pentetreótida	57
1.3.2.1.1.1. Fundamentos físicos y tecnológicos	57
1.3.2.1.1.2. Fundamentos fisiológicos y bioquímicos	60
1.3.2.1.1.2.1. La somatostatina y sus receptores	60
1.3.2.1.1.2.2. Bioquímica del ¹¹¹ In-pentetreótida	64
1.3.2.1.1.2.3. Biodistribución del ¹¹¹ In-pentetreótida	65
1.3.2.1.1.2.4. Protocolo de adquisición de imágenes	66
1.3.2.1.1.2.5. Distribución normal del radiotrazador	67
1.3.2.1.2. Otros radiotrazadores análogos de la somatostatina	68
1.3.2.2. Otros radiotrazadores empleados en el estudio de los tumores neuroendocrinos	69
1.3.2.2.1. Gammagrafía con MIBG	69
1.3.2.2.1.1. Características químicas y biológicas de la MIBG	69

1.3.2.2.1.2. Radiotrazadores	70
1.3.2.2.1.3. Patrón normal	70
1.3.2.2.2. Gammagrafía ósea	71
1.3.2.2.2.1. Radiotrazadores en la gammagrafía ósea	71
1.3.2.2.2.2. Mecanismo de captación del ^{99m} Tc- difosfonatos	72
1.3.2.2.2.3. Patrón normal de la gammagrafía ósea	72
1.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones	73
1.3.2.3.1. Análogos de la somatostatina	74
1.3.2.3.2. Radiotrazadores basados en la vía de síntesis de la serotonina	75
1.3.2.3.3. Radiotrazadores basados en la producción y almacenamiento de aminas bioactivas	75
1.3.2.3.4. Radiotrazadores basados en el transporte de las catecolaminas	75
1.3.2.3.5. Radiotrazadores basados en el aumento del metabolismo de la glucosa	76
1.3.2.4. Equipos híbridos SPECT/CT y PET/CT	77
1.3.2.4.1. Intentos de correregistro y fusión	78
1.3.2.4.2. Equipos híbridos SPECT/CT	81
1.3.2.4.3. Problemas metodológicos del SPECT/CT	82
1.3.2.4.3.1. Corrección de atenuación basada en el CT	82
1.3.2.4.3.2. CT con contraste	82
1.3.2.4.3.3. Movimientos durante o entre los dos estudios	83
1.3.2.4.3.4. Movimientos respiratorios	84
1.3.2.4.3.5. Dosis de radiación recibidas	85
1.3.2.4.4. SPECT/CT en los tumores neuroendocrinos	85
2. OBJETIVOS	87
3. HIPÓTESIS	91
4. MATERIAL Y MÉTODOS	95
4.1. Diseño del estudio	97
4.1.1. Tipo de estudio	97
4.1.2. Ámbito	97
4.1.3. Fuentes	97

4.1.4. Población de estudio y selección de la muestra	97
4.1.4.1. Criterios de inclusión	98
4.1.4.2. Criterios de exclusión	98
4.1.5. Tamaño de la muestra y muestreo	98
4.2. Variables recogidas	98
4.2.1. Justificación de las variables seleccionadas	98
4.2.2. Tipos de variables recogidas	100
4.2.2.1. Filiación	100
4.2.2.2. Variables demográficas	100
4.2.2.3. Variables bioquímicas y hormonales	100
4.2.2.4. Variables relacionadas con la gammagrafía con ¹¹¹ In-pentetreótida	102
4.2.2.5. Variables tumorales	102
4.2.2.6. Variables biópsicas	102
4.2.2.7. Variables anatomopatológicas	103
4.2.2.8. Variables relacionadas con los focos estudiados	103
4.2.2.9. Variables relacionadas con los estudios analizados	104
4.3. Gammagrafía con ¹¹¹In pentetreótida	105
4.3.1. Preparación del paciente	105
4.3.2. Radiotrazador y dosis	105
4.3.2.1. Descripción	105
4.3.2.2. Preparación	106
4.3.2.3. Control de calidad	106
4.3.2.4. Administración	107
4.3.2.5. Propiedades farmacocinéticas	107
4.3.2.6. Dosimetría de la radiación	108
4.3.3. Protocolo de adquisición de la imagen	108
4.3.3.1. Instrumentación	109
4.3.3.2. Parámetros de adquisición	110
4.3.3.3. Procesado de la imagen	111
4.3.4. Interpretación de las imágenes	112
4.4. Confirmación de los hallazgos de la gammagrafía con ¹¹¹In pentetreótida	113
4.5. Método estadístico	114
4.5.1. Aspectos generales	114
4.5.2. Evaluación de pruebas diagnósticas	115
4.5.2.1. Medidas de validez interna	117

4.5.2.2. Medidas de validez externa	119
4.5.2.3. Medidas de validez global	120
4.6. Financiación y permisos	123
4.7. Revisión bibliográfica	123
5. RESULTADOS	125
5.1. Estudio por tumores	127
5.1.1. Estadística descriptiva	127
5.1.1.1. Inclusión de pacientes	127
5.1.1.2. Edad	127
5.1.1.3. Sexo	129
5.1.1.4. Motivo de petición de la prueba	129
5.1.1.5. Localización del tumor	130
5.1.1.6. Metástasis	133
5.1.1.7. Cirugía	133
5.1.1.8. Estudio histológico de los tumores neuroendocrinos	134
5.1.1.9. Variables bioquímicas, hormonales y marcadores tumorales	136
5.1.2. Estadística inferencial	139
5.1.2.1. Diferencias por sexo	139
5.1.2.2. Diferencias por edad	142
5.1.2.3. Diferencias según la localización del tumor	145
5.1.2.4. Diferencias según la diferenciación del tumor	150
5.2. Estudio por lesiones	153
5.2.1. Focos estudiados	153
5.2.2. Diagnóstico definitivo	155
5.2.3. Nuevos focos	157
5.2.4. Focos indeterminados o dudosos de la gammagrafía convencional	159
5.2.5. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT con ¹¹¹ In-pentetreótida	164
5.2.6. Tasas de falsos positivos y falsos negativos	168
5.2.7. Curvas ROC	169
5.2.8. Localización anatómica	170
5.2.9. Mejora de la localización	174

5.2.10. Aporte global del SPECT/CT	179
5.2.11. Diferencias según la localización del tumor	182
5.2.12. Diferencias según la diferenciación tumoral	183
5.2.13. Diferencias según el grado tumoral	184
5.3. Estudio por pacientes	185
5.3.1. Pacientes	185
5.3.2. Diagnóstico definitivo	186
5.3.3. Nuevos focos	188
5.3.4. Estudios dudosos	190
5.3.5. Estudios en los que mejora la localización	191
5.3.6. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT con ¹¹¹ In-pentetreótida	192
5.3.7. Tasas de falsos positivos y falsos negativos	197
5.3.8. Diferencias según la localización del tumor	197
5.3.9. Diferencias según la diferenciación tumoral	198
5.3.10. Diferencias según el grado tumoral	200
6. DISCUSIÓN	203
6.1. Pacientes	205
6.1.1. Edad y sexo	205
6.1.2. Motivo de petición de la gammagrafía con ¹¹¹ In-pentetreótida	205
6.1.3. Pacientes estudiados	206
6.1.4. Localización del tumor primario	206
6.1.5. Presencia de metástasis	208
6.1.6. Estudio histológico de los tumores	211
6.1.7. Parámetros analíticos	214
6.2. Focos	215
6.2.1. Estudios normales	215
6.2.2. Focos estudiados	216
6.2.3. Localización anatómica de las lesiones	216
6.2.4. Focos nuevos del SPECT/CT	220
6.2.5. Focos indeterminados	231
6.2.6. Mejora de la localización	247
6.2.7. Diferencias en cuanto a la localización del tumor primario	252

6.2.8. Diferencias en cuanto a la diferenciación y al grado tumoral	252
6.2.9. Contribución del SPECT/CT a la gammagrafía convencional	258
6.3. Estudio de pruebas diagnósticas	263
6.3.1. Sensibilidad	263
6.3.2. Falsos negativos	265
6.3.2.1. Ausencia de captación de radiotrazador por baja expresión de receptores de somatostatina	265
6.3.2.2. Tamaño de las lesiones	270
6.3.2.3. Tratamiento con análogos de la somatostatina	270
6.3.2.4. Otras causas	270
6.3.3. Valor predictivo negativo	271
6.3.4. Especificidad	271
6.3.5. Falsos positivos	275
6.3.6. Valor predictivo positivo	276
6.3.7. Razón de verosimilitud positiva y negativa	277
6.3.8. Curvas ROC	277
6.3.9. Concordancia con otros estudios	278
6.4. Otros estudios diagnósticos	278
6.4.1. Técnicas de imágenes morfológicas	278
6.4.2. ⁶⁸ Ga marcado con análogos de la somatostatina PET/CT	280
6.5. Limitaciones del estudio	282
7. CONCLUSIONES	285
8. BIBLIOGRAFÍA	289
9. ANEXOS	321
9.1 Anexo 1	323
9.2. Anexo 2	328

INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación y pertinencia del estudio

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras y heterogéneas cuya incidencia, sin embargo, está aumentando (Modlin IM, 2008). Son entidades de difícil diagnóstico ya que se trata de neoplasias poco frecuentes cuya sintomatología es generalmente inespecífica. En ocasiones, pueden presentarse con síntomas derivados de la secreción de aminas biógenas siendo muy característico el síndrome carcinoide. Sin embargo, este síndrome aparece únicamente en un 7,7% de los tumores neuroendocrinos (19% si se considera la presencia de metástasis) y es habitual que estos tumores crezcan de forma silente presentando, solo en estadios avanzados, síntomas por compresión. Estas neoplasias se caracterizan, en su mayoría, por tener un buen pronóstico y una elevada supervivencia pero es frecuente que el pronóstico se vea empeorado por un retraso en el diagnóstico. La única opción terapéutica curativa es la cirugía y es solo posible con esta intención cuando la enfermedad está muy localizada.

Por otro lado, aunque no se trata de tumores con una elevada mortalidad, en muchos casos son procesos muy sintomáticos debido a la liberación de aminas biógenas, o a síntomas derivados del crecimiento del tumor como son la obstrucción intestinal (en el caso de tumores del tracto digestivo) o las neumonías de repetición (en el caso de tumores broncopulmonares). Estos síntomas frecuentemente conllevan una importante disminución de la calidad de vida del paciente (Modlin I, 2008). Existen tratamientos paliativos basados en la administración de análogos de la somatostatina, fríos o bien unidos a isótopos radiactivos, cuya utilidad depende de la expresión por parte del tumor de receptores de somatostatina.

La gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida es una herramienta útil en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Ofrece información sobre la extensión de la enfermedad y la expresión de receptores de somatostatina en las células tumorales. Esta información es fundamental para la planificación de una cirugía con fines curativos u otras formas de tratamientos. Puede ocurrir que tumores neuroendocrinos secretores produzcan síntomas por secreción de aminas biógenas aun cuando se trata de lesiones de muy pequeño tamaño. El diagnóstico de localización en este tipo de lesiones puede ser

extremadamente difícil incluso mediante ecografía o CT (Kaltsas GA, 2004; Rufini V, 2006).

La gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida presenta una sensibilidad del 82–95% según las series (Kaltsas GA, 2004). Sin embargo, la especificidad de las imágenes gammagráficas de ^{111}In -pentetreótida es mucho menor, especialmente en las imágenes planares en las que existe una importante superposición de estructuras (Rufini V, 2006). Otro factor que reduce la especificidad de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es el acúmulo del radiotrazador en tejidos no tumorales. Existen numerosas estructuras que presentan captación de radiotrazador. Por un lado, muchos tejidos humanos normales expresan receptores de somatostatina como, por ejemplo, el cerebro, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tiroides, el bazo y los riñones (Reubi JC, 1997). Por otro lado, algunos procesos inflamatorios no tumorales presentan acúmulos de radiotrazador ya que también existe expresión de receptores de somatostatina en linfocitos activados, macrófagos y fibroblastos (Reubi JC, 1994a). Por último, el radiotrazador se excreta a través de la vesícula biliar, el intestino, los riñones y la vejiga observándose con frecuencia acúmulos de radiotrazador con un patrón variable. Todo ello puede inducir errores en la interpretación de las imágenes y ocasionar hallazgos falsamente positivos.

En el año 1999 se introdujeron las imágenes de fusión SPECT/CT. Estas imágenes se adquieren mediante un equipo híbrido compuesto por una gammacámara y un CT acoplados en un mismo *gantry* que comparten una misma mesa de exploraciones. Estos nuevos equipos permitieron obtener para cada paciente simultáneamente imágenes de medicina nuclear e imágenes radiológicas, haciendo posible una fusión de gran calidad de ambas. La unión de las dos modalidades permite valorar cada acúmulo de radiotrazador tanto desde el punto de vista funcional como morfológico y discriminar entre los acúmulos en tejidos tumorales y en tejidos no tumorales.

Estudios recientes muestran que la unión de las imágenes de ambas modalidades ha supuesto una mejora en el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida, especialmente evidente en las lesiones de la región abdominal. Se ha observado que la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida presenta una agudeza

diagnóstica del 95% en la identificación y localización de los tumores neuroendocrinos, mientras que la del SPECT solo es del 46%. La especificidad y el valor predictivo positivo de la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida son de 86% y 85% respectivamente. Algunos estudios muestran que las técnicas híbridas SPECT/CT cambian el manejo clínico de los pacientes en proporciones que oscilan entre el 3 y el 14% de los pacientes especialmente evitando cirugías innecesarias (Perri M, 2008; Pfannenber AC, 2003; Krausz Y, 2003).

En comparación con la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida permite determinar de una manera más precisa el órgano afecto y la extensión total de la enfermedad. De esta manera, el estudio gammagráfico con SPECT/CT puede ser crucial para elegir correctamente el tratamiento, siendo una cirugía curativa o una quimioembolización el tratamiento de elección en los casos de enfermedad localizada y sin presencia de metástasis, y el tratamiento sistémico, el tratamiento de elección en el caso de existir una diseminación de la enfermedad.

En enero de 2010, siguiendo la tendencia marcada por otros hospitales, se instaló en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valladolid una gammacámara híbrida SPECT/CT (*Symbia T2 True Point SPECT/CT, Siemens Medical Solutions USA, Inc*). Dada la reciente implantación de esta técnica de imagen en nuestro hospital todavía no se ha realizado ningún estudio sobre este tema con los datos de nuestro hospital y aunque existen estudios que versan sobre las ventajas de las técnicas de imagen de fusión en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos, nos parece fundamental comprobar las ventajas potenciales de los estudios híbridos en nuestro medio.

Por otro lado, el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valladolid es un servicio de referencia que recoge las peticiones de asistencia de los hospitales de las provincias de Valladolid, Palencia, Segovia y Ávila. Esta característica hace de nuestro centro un lugar especialmente propicio para la realización de un estudio de esta índole ya que nos brinda la oportunidad de analizar un gran número de pacientes. Este aspecto

es de especial relevancia en el contexto de una patología tan infrecuente y variable como son los tumores neuroendocrinos.

De este modo pretendemos analizar, por un lado, las características de los pacientes derivados a nuestro servicio para la realización de un estudio SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida; por otro lado, las características histopatológicas de los tumores neuroendocrinos presentes en nuestro medio; por último, las indicaciones por las que se solicita la realización de un estudio SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida.

En resumen, los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias infrecuente que muestra una incidencia en aumento en las últimas décadas. Aunque tienen, en general, un pronóstico bueno este puede verse afectado por un diagnóstico tardío y por una mala elección del tratamiento debido a una estadificación errónea. La gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida es una técnica diagnóstica relativamente novedosa, que según los estudios más recientes, presenta una importante ventaja frente a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (imágenes planares y SPECT solo). Esto es debido fundamentalmente a una mejora de la agudeza diagnóstica y de la especificidad de esta técnica. La reciente implantación de un equipo híbrido SPECT/CT en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Valladolid y el hecho de que este hospital recoja un área extensa de pacientes hace de nuestro hospital el lugar ideal para desarrollar un estudio que corrobore las ventajas de la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida en el estudio de tumores neuroendocrinos en nuestro medio.

1.2. Los tumores neuroendocrinos

1.2.1. Concepto

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes. Se originan a partir de las células neuroendocrinas dispersas que se hallan distribuidas por todo el organismo. En ocasiones, pueden secretar péptidos y neuroaminas y causar diversos síntomas clínicos como por ejemplo, el síndrome

carcinoide. Sin embargo, es frecuente que estos tumores crezcan de forma silente presentando, únicamente en estadios avanzados, síntomas por compresión.

1.2.2. Evolución histórica

El término carcinoide (originalmente “*karzinoide*” es decir, con forma de cáncer) fue acuñado por Siegfried Oberndorfer en 1907 para describir pequeños tumores neuroendocrinos localizados en el intestino delgado (Oberndorfer S, 1907). Siegfried Oberndorfer nació en 1876 en Munich y murió en Estambul en 1944 de un timoma. En 1907, cuando trabajaba en el Hospital de Munich “*Rechts der Isar*” como patólogo, Oberndorfer describió por primera vez una serie de pequeños tumores del intestino delgado en un grupo de 6 pacientes (Oberndorfer S, 1901). En aquella primera descripción, hizo especial hincapié en la naturaleza benigna de estas lesiones. Retrospectivamente, parece obvio que antes del año 1907 ya se habían descrito tumores similares (Langhans T, 1887; Beger A, 1882; Lubarsch O, 1888; Ransom WB, 1890). Cuando Oberndorfer mostró el resultado de su trabajo a la Sociedad Alemana de Patólogos de Dresde, la sugerencia de que estas lesiones fueran un tipo especial de cáncer fue muy debatida. Un importante número de conocidos patólogos eran de la opinión de que dichas lesiones eran de naturaleza benigna (por ejemplo malformaciones o adenomiomas) (Saltykow S, 1912). Sin embargo, según fueron describiéndose nuevos casos, la teoría de que se trataba de lesiones neoplásicas fue generalmente aceptada. Es más, se observó que era posible encontrar este tipo de tumores en otras localizaciones del tracto gastrointestinal e incluso fuera de este.

En 1910, Huebschmann comparó las células tumorales con las células descritas por Kultchitzky en las criptas de Lieberkühn (Huebschmann P, 1910). Estas células correspondían con las células descritas por Heidenhain en el estómago (Heidenhain R, 1870) y por Schmidt y Ciaccio en el tracto gastrointestinal de humanos y animales (Ciaccio C, 1906). Carmelo Ciaccio (1877-1956) las llamó células enterocromafines. Poco después, Pierre Masson (1880-1959), catedrático del Departamento de Patología en la Universidad de Montreal, (Masson P, 1914) desarrolló su tinción con plata y demostró que tanto los gránulos de las células de Kultchitzky como las células de los

tumores carcinoides se teñían con tinciones de plata. Sugirió que las células de Kultchitzky tenían una función endocrina unitaria y que los tumores carcinoides eran por tanto tumores endocrinos (Masson P, 1924). Esta novedosa teoría fue la primera que sugirió que estos tumores recientemente descritos (los tumores carcinoides) podían ser considerados como una neoplasia endocrina. Posteriormente, en 1928, Masson consideró que las células enterocromafines tenían un origen neural.

Influenciado por la teoría de Masson, Friedrich Feyrter (1895-1973) introdujo por primera vez el concepto de sistema neuroendocrino difuso. Friedrich Feyrter nació en Viena en 1895. Allí realizó sus estudios de medicina que terminó en 1921 y trabajó como patólogo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Wilhelminen hasta 1929. Durante el tiempo en el que estuvo en este hospital, estudió una serie de muestras del tracto gastrointestinal y observó y describió las células claras “*Helle Zellen*” (Feyrter F, 1931). En 1934, cuando trabajaba en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad de Viena, publicó un trabajo titulado “*Karcinoid und Karzinom*” que describía la morfología de los carcinoides y su comportamiento biológico (Feyrter F, 1934). Este trabajo fue una importante contribución a la descripción de los tumores carcinoides de Oberndorfer ya que estudió la función biológica de las células claras en este tipo de tumores y su relación con los carcinoides.

La aportación más importante de Feyrter es su libro “*Über diffuse endokrine epitheliale Organe*” editado en 1938, basado en 10 años de estudios histológicos del sistema ductal pancreático y del tracto gastrointestinal (Feyrter F, 1938). Aunque la teoría era más aplicable al tracto gastrointestinal y al páncreas, se podía aplicar a las membranas mucosas y a las glándulas dispersas por todo en cuerpo.

En su manuscrito, Feyrter modificó el dogma aceptado en aquella época por el cual los órganos epiteliales compactos (como por ejemplo la glándula pituitaria anterior) tenían una función de síntesis y liberación de hormonas a la sangre (endocrina), mientras que los epitelios de superficie funcionaban como barreras o membranas de absorción de sustancias. Ambas estructuras tenían funciones y propiedades diferentes y no intercambiables. Feyrter postuló que la función endocrina estaba presente en ambos

tipos de epitelios siendo los epitelios de superficie un ejemplo de órgano epitelial endocrino difuso. Es decir, propuso un sistema endocrino consistente en una red celular difusa en oposición al concepto de órgano endocrino regulador.

Por otro lado, Feyrter propuso que el sistema endocrino difuso estaba relacionado con el sistema nervioso. En su opinión las células endocrinas dispersas por el tracto intestinal formaban una red similar a los plexos de Auerbach o Meissner y eran capaces de regular la homeostasis a través de la síntesis de sustancias bioactivas mediante mecanismos paracrinos, autocrinos y endocrinos.

Pearse (1915-2003) contribuyó en gran medida al desarrollo de la teoría de Feyrter (Pearse AG, 1977). Basándose en métodos histoquímicos, en 1969, Pearse descubrió que algunas células endocrinas (entre las que estaban las células claras descritas por Feyrter) eran capaces de captar y descarboxilar precursores de las aminas por lo que las llamó células APUD (*amine precursor uptake decarboxylation*) (Pearse AG, 1969). Posteriormente, consideró que derivaban de la cresta neural y migraban al epitelio intestinal (de ahí que durante una época, los tumores neuroendocrinos hayan sido conocidos como APUD-omas). Este concepto ha sido desplazado por los conocimientos actuales, que demuestran que las células neuroendocrinas proceden de células madre pluripotenciales locales de origen endodérmico, que se diferencian a través de complejos programas de diferenciación en distintas líneas celulares.

Paralelamente al desarrollo y comprensión del sistema neuroendocrino difuso, se fue reconociendo que los tumores carcinoides y otros tumores de los islotes pancreáticos de similares características, podían causar síndromes hormonales. El primer síndrome hormonal descrito fue un síndrome hipoglucémico asociado a un tumor de las células de los islotes (Wilder RM, 1927). En 1931, empezaron a describirse casos de pacientes con diarrea, cianosis, tos y rubefacción (Scholte AJ, 1931; Cassidy MA, 1930). El primer caso descrito de un síndrome carcinoide fue probablemente realizado por Ransom (Ransom WB, 1890), que describió una mujer de 50 años con unos pequeños tumores nodulares en el íleon, con metástasis en el hígado y diarrea grave. Sin embargo, no fue hasta 1953 cuando se reconoció completamente el síndrome carcinoide y fue

relacionado con la hipersecreción de serotonina (Isler P, 1953; Thorson A, 1954; Pernow B, 1954). Durante los años siguientes, se describieron otros síndromes hormonales (Zollinger RM, 1955; Verner JV, 1958; Gössner W, 1960; Mallinson CN, 1974).

Inicialmente, Oberndorfer consideró que los tumores neuroendocrinos eran un tipo de neoplasia benigna, sin embargo, el caso descrito por Ramson mostraba, sin lugar a dudas, un tumor carcinoide con metástasis (Ramson WB, 1890). Puesto que cada vez se observaron más y más casos de tumores neuroendocrinos con metástasis linfáticas y hepáticas, se admitió que los tumores neuroendocrinos también podían ser malignos. La discusión sobre si los carcinoides eran malignos o benignos continuó durante algún tiempo hasta que finalmente se aceptó que era posible que todos los carcinoides tuvieran un potencial maligno (MacDonald RA, 1956; Pearson CM, 1949) aunque variando desde un bajo grado a un alto grado (Capella C, 1995). Puesto que las características histológicas de los tumores carcinoides atípicos o anaplásicos no se parecían a las de los carcinoides descritos por Oberndorfer, el término tumor/carcinoma neuroendocrino se introdujo en primer lugar para los tumores pulmonares (Gould VE, 1983) y posteriormente para todos los demás tumores neuroendocrinos (Capella C, 1995).

En los últimos años, ha quedado claro que tanto la morfología como las características biológicas de los tumores neuroendocrinos presentan una gran heterogeneidad, especialmente en los tumores gastroenteropancreáticos. Esta heterogeneidad ha sido en ocasiones atribuida a la localización del tumor o al péptido sintetizado. Sin embargo, a pesar de esta disparidad morfológica y biológica, a lo largo de los años, se han definido las células del sistema neuroendocrino como un conjunto de células dispersas por todo el organismo y capaces de expresar una serie de marcadores propios de la estirpe neuroendocrina (como la sinaptofisina o la cromogranina A) que les diferencian del resto de las células. A su vez, estas células se diferencian entre sí por la expresión de distintos polipéptidos característicos (Champaneria MC, 2006; Klöppel G, 2007). El uso cada vez más habitual de marcadores específicos de tumores neuroendocrinos como la enolasa específica neuronal o la cromogranina A ha puesto de manifiesto que algunas neoplasias epiteliales, cuyas características histológicas no parecían concordar con las

de un tumor neuroendocrino, han resultado ser de estirpe neuroendocrina (Capella C, 1995).

A pesar de que estos tumores presenten una serie de características histológicas comunes, su comportamiento clínico es muy dispar y ello tiene consecuencias a la hora de establecer el tratamiento más adecuado. En las últimas dos décadas se han hecho grandes esfuerzos para establecer una clasificación de los tumores neuroendocrinos que fuera capaz de discriminar los tumores con un potencial maligno bajo o muy bajo de aquellos con un potencial maligno más elevado. Este esfuerzo ha dado lugar a las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores neuroendocrinos (gastroenteropancreáticos) (Solcia E, 2000) y pulmonares (Beasley MB, 2005). Sin embargo, todavía no existen criterios para determinar el pronóstico de estos tumores.

1.2.3. Epidemiología

1.2.3.1. Incidencia y prevalencia

Un estudio epidemiológico preciso de la **incidencia** de los tumores neuroendocrinos es particularmente difícil en primer lugar debido a que se han identificado como entidad patológica independiente hace relativamente poco tiempo y en segundo lugar debido a su clasificación cambiante y aún en desarrollo.

Según el registro de tumores del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, los tumores neuroendocrinos representan el 2,2% de la base de datos en un periodo de observación que va desde 1973 a 2002. La mayor parte está representada por tumores del tracto respiratorio (65,6%), mayoritariamente carcinomas de células pequeñas, seguidos por aquellos originados en el tracto digestivo (17,2%) y un grupo misceláneo que incluye tumores de mama, tracto genito-urinario, sistema endocrino y otros sistemas (Barakat MT, 2005). Excluyendo los carcinomas pulmonares de células pequeñas, un grupo particularmente agresivo que merece considerarse a parte, el tumor neuroendocrino más

frecuente es el del tracto gastrointestinal (66%), seguido de los tumores de sistema respiratorio (31%).

Tanto la incidencia como la prevalencia de tumores neuroendocrinos parecen haber aumentado en países desarrollados en las tres últimas décadas (Modlin IM, 2008). Es posible que este aumento se deba en gran medida, por un lado, a una mejoría de las técnicas diagnósticas –especialmente debido a una mayor disponibilidad de técnicas como la endoscopia o la tomografía computarizada (CT)– capaces de detectar tumores asintomáticos, y por otro lado a un mayor conocimiento de esta patología y, por lo tanto, un mayor uso de marcadores histológicos específicos de los tumores neuroendocrinos que permiten la identificación de tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados.

Sin embargo, en este mismo periodo de tiempo no se ha observado una clara mejoría en las opciones terapéuticas. La supervivencia de estos pacientes es relativamente larga, es decir que el aumento de la prevalencia es mayor que el de la incidencia.

1.2.3.1.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares

Los **tumores carcinoides bronquiales** representan el 1-2% de todas las neoplasias pulmonares en adultos y el 20-30% de todos los tumores neuroendocrinos. Los tumores carcinoides broncopulmonares son las neoplasias pulmonares primarias más frecuentes en niños, con una presentación típica en la adolescencia tardía. Los carcinoides típicos son 4 veces más frecuentes que los carcinoides atípicos. La edad media en el diagnóstico en adultos para carcinoma típico es de 45 años mientras que para carcinomas atípicos es de 10 años más (Quaedvlieg PF, 2001; Hemminki K, 2001; Hauso O, 2008; Modlin IM, 2003).

La incidencia de los **tumores carcinoides bronquiales** es de 0,2-2 por 100.000 habitantes por año, habiéndose incrementado rápidamente en los últimos 30 años (6% por año). La mayor parte de las series sugieren una mayor incidencia en mujeres con

respecto a hombres y en blancos con respecto a negros. En un estudio sueco, la incidencia anual de carcinoma bronquial en hombres y mujeres era de 0,2 y 1,3 por 100.000 habitantes respectivamente (Hemminki K, 2001). Según los datos de la *Surveillance, Epidemiology and End Results* del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (SEER) la incidencia anual de carcinoma bronquial entre los hombres y mujeres de raza blanca durante los años 1992 y 1999 fueron 0,52 y 0,89 por 100.000 habitantes respectivamente.

Aunque en muchos estudios, entre uno y dos tercios de los pacientes con tumores neuroendocrinos han sido fumadores, no está claramente probado que exista una relación de causa efecto entre el tabaco y los tumores neuroendocrinos. Sin embargo, algunos autores consideran que existe una mayor proporción de fumadores entre los pacientes con carcinoides atípicos (Beasley MB, 2000; Erasmus JJ, 1998; Kayser K, 1996; Froudarakis M, 1996; Brokx HA, 2007).

Los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células grandes** presentan una incidencia del 0,3-3% de todos los cánceres de pulmón (Takei H, 2002). Suelen aparecer en la séptima década de la vida y son 4 veces más frecuentes en varones que en mujeres (Veronesi G, 2006).

Los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células pequeñas** suelen aparecer entre los 60 y 70 años de edad y representan el 9,8% de todos los cánceres pulmonares. En varones, la incidencia ajustada a la edad alcanzó un pico máximo en 1988 de 11,1 casos por 100.000 habitantes y desde entonces ha disminuido hasta ser de 8,5 casos por 100.000 habitantes en 2003. En mujeres, la incidencia ha ido aumentando progresivamente durante los últimos 30 años. Actualmente parece estable (7,2 casos por 100.000 habitantes en 2003) pero no ha dado muestras de disminuir.

1.2.3.1.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

La incidencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es de 2.5 a 5 casos por 100.000 habitantes por año (Modlin IM, 2003). De entre los localizados en el **tracto gastrointestinal**, los de intestino delgado y más concretamente los de íleo, son los más frecuentes seguidos de los del recto, apéndice, colon y estómago (Maggard MA, 2004). Se ha observado un aumento de la incidencia ajustada a la edad de los tumores del intestino delgado y del tracto digestivo de un 460% y 720% respectivamente en los últimos 30 años. Se ha observado además un aumento de la prevalencia en este periodo en individuos de raza blanca (274%), de raza negra (500%), para varones de cualquier raza (213%) y mujeres de cualquier raza (286%). Todo ello supone un incremento de la incidencia de 2,4 veces en individuos de raza blanca y 4 veces en individuos de raza negra (Barakat MT, 2005).

1.2.3.2. Supervivencia

Los **tumores broncopulmonares carcinoides típicos** tienen un excelente pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 87-100% y a los 10 años del 82-87% (Gustafsson BI, 2008; Machuca TN, 2010). La supervivencia en este tipo de tumores ha aumentado drásticamente en los últimos 30 años. Esto se debe probablemente a que el uso rutinario de marcadores tumorales específicos de los tumores neuroendocrinos ha permitido el diagnóstico de carcinoides bronquiales pobremente diferenciados (Gustafsson BI, 2008). La importancia pronóstica de la afectación ganglionar es muy controvertida. Algunos autores opinan que empeora el pronóstico mientras que otros opinan que no. La resección incompleta es el único factor reconocido asociado a un empeoramiento significativo de la supervivencia. Los **tumores broncopulmonares carcinoides atípicos** presentan una supervivencia a los 5 años del 30-95% y a los 10 años del 35-56% (Gustafsson BI, 2008). A diferencia de los tumores típicos, los carcinoides atípicos tienen una mayor tendencia a metastatizar (16 y 23% en dos series grandes) (García-Yuste M, 2007; García-Yuste M, 2008; Kaplan B, 2003). Por otro lado, parece que aquellos pacientes con metástasis ganglionares tienen un peor pronóstico (Thomas CF, 2001).

Los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células grandes** tienen una supervivencia de 15-75% a los 5 años (Takei H, 2002; Veronesi G, 2006). Los **carcinomas pulmonares de células pequeñas** están asociados a una supervivencia de 4,8% según datos de la SEER de 1973-2003. La supervivencia en estos tumores ha mostrado un ligero aumento con respecto a los años anteriores (3,9% según datos de la SEER). Esto probablemente refleja que aun no se conoce un tratamiento eficaz en este tipo de tumores.

Existe una importante variabilidad en la supervivencia de los distintos **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos**. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años para los tumores neuroendocrinos de páncreas es muy variable y va desde el 97% para los insulinomas benignos al 30% para aquellos tumores no funcionantes y clínicamente silentes (Oberg K, 2005). Por otro lado, la supervivencia a los 5 años de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado es del 60%. Este valor no ha variado desde 1973 (Modlin IM, 2008).

1.2.4. Sistema neuroendocrino

Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural y endodermo, poseen características comunes con células neuronales y se caracterizan porque producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores; presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis.

Desde un punto de vista morfofuncional el sistema neuroendocrino se organiza en tres grandes grupos: 1) células neuronales en el sistema nervioso central o periférico; 2) células epiteliales endocrinas dispersas fundamentalmente localizadas en los sistemas broncopulmonar, gastrointestinal, páncreas (islotos de Lagherhans), vía biliar, tracto urogenital (riñón, vejiga y próstata), timo, tiroides (células C), glándula mamaria y piel; 3) formando glándulas (hipófisis, paratiroides y médula adrenal) (Polak JM, 1979).

Cada célula del sistema neuroendocrino es capaz de producir un número específico de hormonas, como por ejemplo gastrina, insulina, glucagón, serotonina, somatostatina, polipéptido pancreático, y VIP en el sistema gastroenteropancreático, catecolaminas en la médula adrenal, ACTH, GH, prolactina, FSH, LH o TSH en la hipófisis anterior y PTH en la glándula paratiroides. Sin embargo, la mayoría de estas células son capaces de producir cromograninas y sinaptofisina que se consideran marcadores específicos de las células endocrinas (Polak JM, 1986).

Los péptidos producidos por las células neuroendocrinas pueden actuar tanto a través de la vía paracrina/autocrina (produciendo su efecto en la misma célula que los ha secretado y en las de su alrededor) como a través de los mecanismos endocrinos (viajando a través del sistema circulatorio y actuando en células de órganos alejadas de donde han sido secretadas). A través de estos complejos sistemas de comunicación, el sistema neuroendocrino ejerce un efecto de control sobre distintas células del organismo de tal forma que cada hormona actúa sobre unos determinados tejidos de un modo específico para mantener el correcto funcionamiento del organismo. Por ejemplo, influye en el desarrollo de distintos sistemas del organismo y regula funciones metabólicas, de quimiorrecepción, de motilidad y de secreción (Rehfeld JF, 1998).

1.2.4.1. Sistema broncopulmonar

Durante el desarrollo, las células pulmonares neuroendocrinas son las primeras en desarrollarse y diferenciarse del epitelio primitivo. Van aumentando en número según se acerca la fecha del nacimiento y alcanzan su pico máximo durante el periodo neonatal. Después, persisten durante toda la vida como una población variable (Gosney JR, 1993). Las células neuroendocrinas pulmonares tienen un origen endodérmico, aunque fenotípicamente son similares a las neuronas (Ito T, 1997). Pueden existir como células solitarias o agregadas formando cuerpos neuroepiteliales. En la fase postnatal y de ahí en adelante los complejos de cuerpos neuroepiteliales y células neuroendocrinas pulmonares actúan como las células madre neuroendocrinas y tienen un papel muy importante en la regeneración pulmonar y en la carcinogénesis.

Las células neuroendocrinas están distribuidas por el epitelio pulmonar de manera que se encuentra una célula neuroendocrina cada 2.500 células epiteliales (Gosney JR, 1988). Estas células son típicamente de forma alta y piramidal y contienen gránulos secretores. Se extienden desde la lámina basal del epitelio hasta la vía aérea hacia donde proyectan sus microvellosidades. Estas microvellosidades son la parte sensorial de la célula, y cuando son estimuladas, la célula tiene una respuesta de degranulación y excita sus aminas y neuropéptidos. Los péptidos tienen una acción paracrina y neurocrina en las células vecinas con activación neuronal (Adriaensen D, 2006).

Tanto las células que se presentan aisladas como las que están agregadas en cuerpos neuroepiteliales, exhiben vesículas de núcleo denso en las que se almacena adenosina trifosfato, serotonina y otras aminas y neuropéptidos (Adriaensen D, 2006). Los cuerpos neuroepiteliales están inervados y solamente están situados en las vías aéreas intrapulmonares. Las células neuroendocrinas dispersas están distribuidas a lo largo de toda la vía aérea revistiendo la laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos y presentan procesos citoplasmáticos apicales o laterales que alcanzan las células vecinas (Lauweryns JM, 1985).

La función de las células neuroendocrinas pulmonares y de los cuerpos neuroepiteliales no está clara. Es posible que la serotonina, la bombesina o la calcitonina tengan propiedades similares a los factores de crecimiento y jueguen un papel importante en el desarrollo pulmonar normal (Pan J, 2006).

Los cuerpos neuroepiteliales se consideran quimiorreceptores sensibles a la hipoxia y se piensa que activan aferentes vagales, y participan en la regulación de la respiración (Adriaensen D, 2006). Las células muestran propiedades de mecanorreceptores y nociceptores y, ante estímulos como la distensión celular, se produce una liberación de serotonina mediada por canales iónicos (Cutz E, 2007). Es posible que la proximidad entre las células neuroendocrinas, las terminaciones nerviosas y el músculo liso facilite el funcionamiento de los mecanismos de regulación responsables de los cambios en el tono bronquial y vascular (Adriaensen D, 2006).

1.2.4.2. Tracto gastrointestinal y páncreas

Las células neuroendocrinas asientan a lo largo de todo el tracto digestivo y son el mayor grupo de células productoras de hormonas del organismo (Rehfeld JF, 1998). Derivan de células madre pluripotenciales gastrointestinales locales. El mecanismo que media la diferenciación de las células del sistema neuroendocrino difuso no está aún completamente establecido. Los factores de transcripción que tienen un papel en la diferenciación de las células neuroendocrinas incluyen proteínas como neurogenin-3 y neuroD. Las mutaciones con pérdida de función de la proteína neurogenin-3 en pacientes con diarrea por malabsorción congénita son un ejemplo de la importancia de la proteína neurogenin-3 para la diferenciación de las células neuroendocrinas: la proteína neurogenin-3 mutante en estos pacientes no es capaz de promover la transcripción de la proteína neuroD y tiene como resultado una pérdida de células neuroendocrinas intestinales (Wang J, 2006).

Al menos existen 13 tipos de células neuroendocrinas intestinales. Todas ellas producen varios péptidos o aminas bioactivas como por ejemplo la serotonina, la somatostatina, la histamina y la gastrina. Estos productos son almacenados en vesículas y las proteínas de esas vesículas (cromogranina A y sinaptofisina) son marcadores de las células neuroendocrinas (Wiedenmann B, 1998).

La secreción de estos péptidos está regulada por receptores acoplados a proteínas G, receptores ión-dependientes, y receptores con actividad tirosin-kinasa. Las hormonas peptídicas que van a secretarse de manera regulada se almacenan en gránulos secretores (*large dense-core secretory granules*) que brotan desde el aparato de Golgi donde las proto-hormonas y los proto-péptidos se procesan y almacenan antes de su secreción. La cromogranina A regula la biogénesis de los gránulos secretores (*large dense-core secretory granules*). Otras proteínas como la cromogranina B regulan el procesado proteolítico de los péptidos precursores y promueven la formación de gránulos de secreción maduros que posteriormente serán exocitados. Cuando se estimula la secreción de la neuroamina, se induce una reorganización de la actina que facilita que los gránulos secretores lleguen a la membrana plasmática. Este paso, que permite el

tráfico de los gránulos hasta la membrana y la liberación de su contenido, es dependiente de calcio y es un requisito previo para la exocitosis.

Las células neuroendocrinas más abundantes en el intestino delgado son las células enterocromafines. Secretan varios productos en respuesta a estímulos mecánicos y químicos. La adenilato-ciclasa, los receptores β -adrenérgicos y el péptido activador de la adenilato-ciclasa de la pituitaria activan vías de secreción de productos bioactivos. En cambio, la somatostatina (mediado por receptores tipo 2 de la somatostatina), la acetilcolina (mediado por receptores muscarínicos M4) y el ácido gamma-aminobutírico (mediado por receptores A del ácido gamma-aminobutírico) inhiben la secreción de péptidos bioactivos (Modlin IM, 2006). La serotonina tiene múltiples efectos en el tracto gastrointestinal, como la proliferación de células epiteliales y la contracción del músculo liso. Estos efectos están mediados por varios subtipos de receptores de serotonina (1-7). La rápida inactivación de la serotonina es crucial para limitar sus acciones y se logra mediante la captación de esta amina en los enterocitos vecinos o la recaptación por las células cromafines (Modlin IM, 2006) y a continuación por la degradación intracelular en ácido 5-hidroxi-indolacético mediada por la monoamina-oxidasa tipo A.

El polo apical de las células neuroendocrinas está frecuentemente en contacto con la luz intestinal a través de extensiones citoplasmáticas finas que actúan como mecanosensores y quimiosensores. La forma, el tamaño y la densidad electrónica de los gránulos secretores varían, lo que permite dividir a las células neuroendocrinas en distintos tipos. Por regla general, cada gránulo contiene un determinado tipo de péptido; sin embargo, es posible que en un gránulo coexistan distintos tipos de péptidos o aminas (Bloom SR, 1978).

Las células enterocromafines del fundus gástrico forman parte del sistema de las células neuroendocrinas gástricas. Interactúan con las células G antrales que secretan gastrina y activan las células enterocromafines productoras de histamina que a su vez activan las células parietales del fundus productoras de ácido. La pérdida de las células parietales (como en la gastritis atrófica) o la supresión del ácido gástrico puede originar un

incremento de la secreción de gastrina, una proliferación de las células enterocromafines y una neoplasia (Kidd M, 1998).

1.2.5. Patología

La clasificación de los tumores neuroendocrinos es confusa y compleja. En gran medida esto es debido a que una parte considerable de los estudios realizados sobre este aspecto se ha centrado en tumores originados en un único órgano o sistema, dando lugar a un gran número de clasificaciones contradictorias. De momento no existe un único sistema de clasificación que sea ideal para todos los tumores neuroendocrinos independientemente de su localización; sin embargo, la mayor parte de los sistemas de clasificación coinciden en que es fundamental categorizar los tumores en función de su índice de proliferación y su grado de extensión o invasión local.

En general, los tumores neuroendocrinos se dividen en dos categorías: bien diferenciados y pobremente diferenciados. El concepto de diferenciación está muy ligado al concepto de grado de malignidad; sin embargo, existen diferencias entre los dos. La diferenciación se refiere a la medida en la que las células neoplásicas se parecen a las células no neoplásicas de las que proceden. El grado de malignidad se refiere a la agresividad biológica inherente al tumor.

Los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados carecen de las características morfológicas de las células neuroendocrinas en la microscopía de luz (aunque pueden identificarse características de la estirpe neuroendocrina mediante tinciones inmunohistoquímicas) y están asociados a una evolución rápida, un mal pronóstico y por tanto un alto grado de malignidad (G3). Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados conservan las características morfológicas de las células de las que proceden y son, por regla general, benignos. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad en el comportamiento de este grupo de tumores neuroendocrinos ya que un porcentaje no desdeñable presenta metástasis en el momento del diagnóstico. Lo cual indica que dentro del grupo de tumores neuroendocrinos bien diferenciados existe un espectro

continuo que va desde un bajo grado de malignidad (G1) con un pronóstico bueno a un grado de malignidad intermedio (G2) con un comportamiento incierto y en ocasiones más agresivo.

En el año 2000, la OMS estableció una clasificación de los tumores neuroendocrinos (Solcia E, 2000). La clasificación de la OMS de los tumores neuroendocrinos se basa en el grado de proliferación celular, tamaño y localización del tumor primario, marcadores de proliferación celular, características histológicas, producción de sustancias bioactivas, invasión local o vascular y la presencia de metástasis. El grado de proliferación celular se establece mediante la cuantificación del marcador de proliferación celular Ki67, que contribuye a distinguir los grados de diferenciación celular y establecer un pronóstico. La proteína Ki67 es una proteína nuclear de gran tamaño que está intensamente relacionada con la heterocromatina y el nucleolo. La proteína Ki67 se expresa en las fases G1, S, G2 y M, con un pico máximo durante la mitosis. No se conoce con claridad cuál es su función, pero parece estar relacionada con la organización del nucléolo y en la regulación del ciclo celular (Brown DC, 2002). El índice Ki67 se determina por tinción con anticuerpos MIB1. Se considera una unidad de porcentaje positiva después de contar 2000 células en el área de tinción nuclear más intensa (Solcia E, 2000).

Esta clasificación es especialmente útil en los tumores del estómago, páncreas y duodeno. Sin embargo, no existen definiciones para las lesiones hiperplásicas o displásicas, no existen características asociadas al pronóstico para los tumores del íleon y colon y las lesiones de comportamiento incierto están definidas de una manera ambigua (Modlin IM, 2008; Anlauf M, 2005). Es más, existe una ausencia de uniformidad y reproducibilidad en los diagnósticos entre distintos patólogos y distintas instituciones debida en parte a una falta de adhesión a los criterios de la clasificación de la OMS y en parte a que los criterios de la OMS tal vez no sean del todo fiables o reproductibles.

1.2.5.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares

1.2.5.1.1. Criterios diagnósticos de la OMS

En el año 2004, la OMS estableció una serie de criterios diagnósticos para los tumores neuroendocrinos broncopulmonares. En esta clasificación los tumores neuroendocrinos del pulmón son un subtipo de tumores pulmonares que comparten una serie de características morfológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales. Los principales tipos de tumores son: 1) los tumorcillos benignos (*tumorlets*, células hiperplásicas pequeñas y sin importancia observados en las zonas de cicatrización o de inflamación crónica), 2) el tumor de bajo grado o carcinoide típico, 3) el de grado intermedio o carcinoide atípico y los dos tipos de alto grado, 4) el carcinoma neuroendocrino de célula grande y 5) el cáncer de pulmón de células pequeñas. Puede aparecer diferenciación neuroendocrina en tumores pulmonares raros como el blastoma pulmonar, tumores neuroectodérmicos primitivos y tumores desmoplásticos de células redondas y pequeñas (Bajetta E, 2005; Beasley MB, 2005).

La OMS decidió mantener en su clasificación la terminología de tumores carcinoides típico y atípico que aparecía en sistemas de clasificación previos (Travis WD, 1999) en lugar del término “carcinoma neuroendocrino bien diferenciado”, ya que esto otorgaba continuidad a la terminología ya establecida y con la cual los clínicos ya estaban familiarizados.

Se consideran tumores carcinoides tanto los carcinoides típicos como los carcinoides atípicos. El carcinoma neuroendocrino de célula grande se considera un subtipo de carcinoma de célula grande y el cáncer de pulmón de células pequeñas se considera una categoría independiente. Los cuatro tipos de tumores presentan en un grado variable características morfológicas e histológicas neuroendocrinas. Estas características son más evidentes en los tumores carcinoides que en los tumores de alto grado. Aunque a menudo se ha considerado que los tumores neuroendocrinos son un “continuum”,

parece cada vez más evidente que los dos tipos de tumores carcinoides y los dos tipos de tumores de alto grado son dos grupos de tumores distintos (Travis WD, 2004).

La **hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares** es una rara condición preneoplásica en la que existe una proliferación generalizada de células neuroendocrinas pulmonares y de cuerpos neuroepiteliales. Cuando las células neuroendocrinas se extienden más allá de la membrana basal, esta proliferación se denomina *tumorlets* o tumorcillos. Un tumorlet pulmonar es por definición una proliferación nodular de células neuroendocrinas que constituye un nódulo de menos de 5 mm. Toda proliferación de células neuroendocrinas de más de 5 mm se considera un tumor carcinóide. La hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares se considera una respuesta adaptativa en personas que viven a gran altitud o una respuesta a una agresión al tejido pulmonar y puede aparecer en la bronquiolitis obliterante, en la enfermedad del intersticio pulmonar y en pacientes con tos crónica.

Los **tumores carcinoides** típicos son tumores neuroendocrinos con < 2 mitosis/ 2 mm^2 , ausencia de necrosis y un tamaño de más de 5 mm. Los tumores carcinoides atípicos son tumores neuroendocrinos con 2-10 mitosis/ 2 mm^2 y/o áreas de necrosis. La mayor parte de los carcinoides atípicos presentan 2-10 mitosis/ 2 mm^2 y áreas de necrosis pero en ocasiones los tumores atípicos presentan < 2 mitosis/ 2 mm^2 y áreas de necrosis. Sin embargo, estos tumores tienen un comportamiento más cercano al de los carcinoides atípicos que al de los típicos (Travis WD, 1998).

Ambos grupos de tumores pueden tener una localización central o periférica (aunque la mayor parte de los carcinoides típicos tienen una localización central y los atípicos periférica) y tienden a ser predominantemente, aunque no exclusivamente, endobronquiales (Soga J, 1999). A diferencia de los tumores de alto grado, los carcinoides no suelen presentarse en combinación con otros tipos de carcinoma. Además, estos tumores no están asociados al consumo de tabaco (Travis WD, 1998). Una clasificación precisa entre los carcinoides típicos y atípicos a veces no es posible en muestras de tejido de pequeño tamaño ya que la actividad mitótica y las áreas de necrosis pueden estar presentes solo en determinadas áreas de tumor. Por ello es

recomendable diferir el diagnóstico hasta que puedan analizarse piezas histológicas de mayor tamaño (Travis WD, 2004).

El **carcinoma neuroendocrino de célula grande** se define como un tumor neuroendocrino con más de 10 mitosis/2 mm² y con características citológicas de cáncer de células grandes. Es recomendable el uso de un marcador tumoral específico como la cromogranina A o la sinaptofisina (la enolasa neuronal específica no se considera un marcador lo suficientemente específico) (Travis WD, 2004). Solo aquellos tumores que presenten tanto la morfología neuroendocrina como la tinción positiva deben ser considerados como carcinomas neuroendocrinos de célula grande, ya que más del 20% de los adenocarcinomas convencionales, carcinomas escamosos o de célula grande se tiñen con marcadores neuroendocrinos. Este tipo de tumores se denomina carcinoma de célula grande con diferenciación neuroendocrina. No está claro si este tipo de tumores responde de manera diferente a la quimioterapia que los tumores convencionales de célula grande.

El **carcinoma pulmonar de células pequeñas** se define como un tumor neuroendocrino con más de 10 mitosis/2 mm² y características citológicas de célula pequeña. Estos tipos de tumor se presentan habitualmente como tumores centrales (perihiliares) con una extensa afectación mediastínica tanto adenopática como por extensión directa. Solo el 10% de los carcinomas pulmonares de células pequeñas están circunscritos al pulmón en el momento del diagnóstico. Un 5% de este tipo de tumores se presenta como una lesión redondeada de localización periférica (Nicholson SA, 2002; Colby TV, 1995). Se localizan más frecuentemente en el pulmón derecho, en un bronquio principal y tienen preferencia por los lóbulos superiores.

Tanto el carcinoma neuroendocrino de célula grande como el carcinoma de pulmón de célula pequeña son tumores muy agresivos y con mal pronóstico. Ambos tipos tumorales se dan casi exclusivamente asociados al consumo de tabaco. Además, estos tipos tumorales pueden darse en combinación con otros tipos de carcinomas pulmonares.

Aunque los dos tipos de tumores neuroendocrinos de alto grado tienen muchas características en común, se mantienen como dos subtipos distintos ya que el carcinoma de células grandes no ha mostrado una respuesta a la quimioterapia de la misma manera que el carcinoma de células pequeñas. El tratamiento de elección para los carcinomas de células grandes es la cirugía (Beasley MB, 2005).

1.2.5.1.2. Morfología

Los **carcinoides bronquiales** muestran la diferenciación neuroendocrina de las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial y se parecen a los carcinoides intestinales. El examen macroscópico de los carcinoides broncopulmonares es el de una masa polipoide de forma esférica o con digitaciones que habitualmente sobresale en la luz del bronquio y que suele estar cubierta por una mucosa normal. Raramente miden más de 3 a 4 cm de diámetro. La mayoría de ellos se circunscribe a los bronquios principales. Hay otros que sobresalen poco dentro de la luz y, en cambio, atraviesan la pared bronquial para extenderse en forma de abanico en el tejido peribronquial, produciendo la lesión llamada “en botón de camisa”.

Histológicamente el tumor está formado por nidos, cordones y masas de células separadas por un delicado estroma fibroso. En común con las lesiones del tracto gastrointestinal, las células son bastante parecidas entre sí, tienen núcleos uniformemente redondeados y son raras las mitosis. Algunos tumores carcinoides muestran variaciones en el tamaño y la forma de las células y sus núcleos y, además de ese polimorfismo, tienen tendencia a comportarse de manera más agresiva e invasora. Al microscopio electrónico, las células presentan las características granulaciones de núcleo denso (granulaciones neurosecretoras de núcleo denso) propias de los tumores neuroendocrinos, y con técnicas de inmunohistoquímica, se ve que esos gránulos contienen serotonina, enolasa específica de las neuronas, bombesina, calcitonina u otros péptidos.

1.2.5.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

1.2.5.2.1. Criterios diagnósticos de la OMS

Según la clasificación de la OMS de 2010, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se clasifican, en función del índice de proliferación celular, en las siguientes categorías (Rindi G, 2010):

- 1) **Tumor neuroendocrino grado 1:** Presenta un bajo grado de malignidad (G1), < 2 mitosis/2 mm², índice Ki67 < 3%. Por regla general son benignos y/o de comportamiento incierto.
- 2) **Tumor neuroendocrino grado 2:** Presenta un grado de malignidad intermedio (G2), 2-20 mitosis/2 mm², índice Ki67: 3-20%.
- 3) **Carcinoma neuroendocrino:** Presenta un alto grado de malignidad (G3), >20 mitosis/2 mm², índice Ki67 >20%.
- 4) **Adenocarcinoma neuroendocrino mixto**
- 5) **Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas**

Respecto a los tumores gastroenteropancreáticos, la OMS los clasifica como tumores neuroendocrinos bien diferenciados si son no invasivos, muestran un comportamiento benigno o un potencial maligno incierto. Sin embargo, los tumores con invasión de la muscular propia o con metástasis son clasificados como carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

1.2.5.1.2. Morfología

Se trata de lesiones preferentemente únicas salvo en el caso de los tumores del estómago y del íleon, que suelen ser multicéntricas. En el apéndice aparecen engrosamientos bulbosos del extremo apendicular que frecuentemente obliteran la luz. En otras partes del intestino se presentan masas intramurales o submucosas que forman pequeñas

elevaciones polipoideas o en meseta que rara vez exceden los 3 cm de diámetro. La mucosa que las reviste puede estar intacta o ulcerada, y el tumor puede infiltrar la pared intestinal hasta invadir el mesenterio. Al corte presentan un característico aspecto sólido con coloración amarillo-dorada. Los carcinoides son extremadamente firmes debido a la marcada desmoplasia que provocan, y cuando alguna de estas lesiones fibrosantes penetra en el mesenterio del intestino delgado, puede producir una angulación o pliegue que acabe por obstruir la luz.

Histológicamente, las células neoplásicas pueden formar pequeñas islas, trabéculas, glándulas, o crecer de forma indiferenciada, en sábanas. Sea cual sea su patrón de crecimiento, las células son muy monótonas, con escaso citoplasma, rosa pálido granular, y un núcleo redondo u ovalado de cromatina granular. En la mayoría de los tumores hay una mínima anisocitosis y anisocariosis, y las mitosis son raras o ausentes. En casos poco comunes, puede existir cierto grado de anaplasia y a veces secreción de mucina dentro de las células y en las glándulas. Rara vez el tumor puede tener un aspecto histológico similar al carcinoma de células pequeñas de pulmón, o bien contener numerosos cuerpos de psamoma, como en el carcinoma papilar de tiroides. Por microscopía electrónica, las células de la mayoría de los tumores contienen gránulos de secreción provistos de membrana, con un centro osmiófilo (gránulos electrodensos). En la mayoría de los carcinoides se puede demostrar la presencia de cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica.

1.2.6. Clínica

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras, generalmente de crecimiento lento aunque existen formas más agresivas, cuyo diagnóstico requiere una alta sospecha clínica. Estos tumores sintetizan, almacenan y secretan diversos péptidos y neuroaminas que pueden producir distintos síndromes (Kaltsas GA, 2004; Modlin IM, 2005).

La presentación clínica suele depender del lugar en el que se localice el tumor primario, de su extensión y de si se trata o no de tumores funcionantes, es decir, si el péptido

secretado produce síntomas. La mayor parte de los tumores neuroendocrinos son no funcionantes y presentan síntomas en estadios avanzados (frecuentemente síntomas de efecto masa, metástasis a distancia habitualmente en el hígado o ambas cosas) (Kaltsas GA, 2004; Modlin IM, 2005). Por otro lado aunque los tumores neuroendocrinos funcionantes produzcan síntomas estos pueden ser bastante inespecíficos y no reconocerse como un síndrome. Por estas razones es frecuente que exista un retraso en el diagnóstico de estas neoplasias (de 5-7 años aproximadamente) que incrementa la probabilidad de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

1.2.6.1. Síndrome carcinoide

Solo un 7,7% de los pacientes con tumores neuroendocrinos presenta síndrome carcinoide, el 19% si se considera la presencia de metástasis. El síndrome carcinoide se debe a la producción hormonal, principalmente de serotonina. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen un mayor riesgo de presentar este síndrome, mientras que este riesgo es mínimo en los del apéndice o recto e intermedio en los de otras localizaciones. El 90% de los pacientes con síndrome carcinoide presenta metástasis hepáticas que vierten sus productos de secreción a la circulación general.

El síndrome carcinoide se divide en típico y atípico. El síndrome carcinoide típico (que ocurre en un 95% de los casos) incluye síntomas como *flushing*, diarrea, fibrosis cardiaca, sibilancias, disnea, telangiectasias faciales y pelagra. El síndrome atípico (5%) consiste en *flushing* prolongado, cefalea, lagrimeo y broncoconstricción y es más propio de tumores neuroendocrinos bronquiales, ya que la serotonina se inactiva en la circulación portal.

El *flushing* o enrojecimiento cutáneo de la parte superior del cuerpo tiene lugar en un 85% de los pacientes con síndrome carcinoide. Este enrojecimiento se caracteriza por su aparición súbita en la cara, cuello y tórax superior, con sensación de calor, que dura de unos segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial. En ocasiones puede prolongarse durante varias horas y ocasionar lagrimeo y edema facial.

La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o tras un estrés físico o psíquico, ingesta de alcohol, comida o fármacos. Si la enfermedad avanza, estos síntomas pueden ser cada vez más frecuentes e intensos, y, como consecuencia de la vasodilatación prolongada, el paciente puede llegar a adquirir una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias, y a dejar de percibir la sensación de calor. La fisiopatología de la rubefacción se desconoce, pero se relaciona con la producción de bradisininas, taquicininas o histamina, todas ellas vasodilatadoras. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y ulterior deficiencia de triptófano.

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes pudiendo, en algunos casos, ser invalidante, pero no necesariamente coincide con los episodios de rubefacción. Aunque por su acción sobre la secreción y motilidad intestinal se considera que la serotonina es la responsable de la diarrea, también pueden contribuir otros factores como linfangitis, reacciones intestinales o fibrosis mesentérica. Puede acompañarse de dolor abdominal, borborigmos y esteatorrea. La malabsorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Fisiológicamente, se deben a una contracción del músculo liso bronquial con edema local de las vías aéreas, por acción de las bradisininas y taquicininas.

La frecuencia de aparición de las lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardíacas, aurículas y ventrículos depende del criterio diagnóstico empleado. Con criterios ecográficos, puede llegar al 70%, pero con criterios clínicos desciende al 33%. Tras la instauración del tratamiento farmacológico esta frecuencia desciende a un 15-10%. En estos pacientes son frecuentes las metástasis hepáticas. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad para producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar, ya que exceptuando los pacientes con carcinoides pulmonares, es excepcional la afectación del corazón izquierdo. La serotonina y las taquicininas pueden inducir localmente la producción de placas fibróticas a través de otros mediadores.

La fibrosis no es únicamente cardíaca, sino que puede desarrollarse en otras localizaciones, dando lugar a síndromes fibroesclerosantes en pericardio, peritoneo, retroperitoneo y pene.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias como síndromes hereditarios.

1.2.6.2. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares

La mayoría de los pacientes con **carcinomas bronquiales** (aproximadamente el 58%) presentan en el momento del diagnóstico tos (32%), neumonía (24%) y hemoptisis (26%) (triada clásica) como resultado de la obstrucción luminal y de la ulceración del tumor (Filosso PL, 2002; McCaughan BC, 1985). Es frecuente que los síntomas estén presentes mucho tiempo antes del diagnóstico y por regla general reflejan la localización de las lesiones y no la secreción de aminas bioactivas (Skuladottir H, 2002).

Es raro (1-3%) que estos tumores se presenten con síntomas relacionados con secreción de serotonina u otros productos bioactivos, lo que refleja que la presencia de metástasis hepáticas es poco frecuente (2% y 5% para los carcinomas típicos y atípicos respectivamente). Típicamente, el síndrome carcinoide ocurre cuando existen metástasis hepáticas que contribuyen de manera significativa a liberar aminas bioactivas a la circulación sistémica y los productos secretados por el tumor exceden la capacidad hepática de degradarlos. Altas concentraciones de serotonina y/o otros productos bioactivos secretados por el tumor pasan a la vena cava inferior y al corazón derecho y parecen ser la causa de la formación de fibrosis en las válvulas tricúspide y pulmonar (Gustafsson BI, 2005). El paso de la sangre a través del parénquima pulmonar supone que una gran parte de las sustancias bioactivas son degradadas, lo que explica que la formación de fibrosis valvular afecte predominantemente al corazón derecho. Sin embargo, puede existir afectación cardíaca izquierda en aquellos casos en los que exista

un drenaje venoso directo desde un carcinóide pulmonar que secreta aminas bioactivas al corazón izquierdo (Greminger P, 1991).

Dentro del grupo de síndromes relacionados con la sobreproducción de hormonas está incluido el síndrome de Cushing (debido a secreción de ACTH) (Limper AH, 1992). El carcinoma bronquial es la causa más frecuente de secreción ectópica de ACTH seguido de los tumores neuroendocrinos sin primario conocido. Puede aparecer un síndrome de Cushing en un 1-2% de los pacientes con carcinoides bronquiales y ser esta la causa por la cual estos pacientes busquen atención médica. La presentación es generalmente aguda y es habitual que exista una hipocaliemia. El diagnóstico es difícil porque la secreción de ACTH puede suprimirse con dexametasona a diferencia de otros tumores secretores de ACTH (Malchoff CD, 1988). La mayor parte de los carcinomas secretores de ACTH son menores de 2 cm de diámetro. Esto hace que resulte muy complejo establecer un diagnóstico correcto. En estos casos puede ser de gran utilidad la realización de un CT de alta resolución (Vincent JM, 1993). Algunos autores han sugerido que los carcinomas secretores de ACTH son más agresivos que aquellos no secretores; sin embargo, siempre y cuando la resección tumoral sea completa, no parece que la secreción de ACTH empeore en pronóstico (Deb SJ, 2005).

Es infrecuente que un tumor carcinóide produzca acromegalia (por secreción de GH-RH). No obstante, los tumores carcinoides son la causa más frecuente de secreción extra-pituitaria de GH-RH (Zatelli MC, 2005; Osella G, 2003).

Los carcinoides típicos se presentan como una lesión de localización central característica con síntomas y signos de obstrucción bronquial y, por regla general, con un comportamiento biológico de características benignas. **Los carcinoides atípicos** son frecuentemente lesiones de localización periférica y funcionantes que presentan un comportamiento biológico más agresivo, en ocasiones con metástasis ganglionares y hematógenas.

Los tumores neuroendocrinos de células grandes son tumores agresivos raros, que frecuentemente presentan múltiples metástasis en el momento del diagnóstico y causan un rápido deterioro del estado clínico del paciente. Se presentan habitualmente como lesiones periféricas por lo que los síntomas mecánicos son infrecuentes. Los síndromes paraneoplásicos son raros (Takei H, 2002).

Los carcinomas de células pequeñas son un tipo de tumor particularmente agresivo y frecuente que metastatiza precozmente por vía linfática y hematogena. Es extremadamente quimiosensible pero recidivante y tiene mal pronóstico. Se presenta habitualmente con síntomas obstructivos similares a los que presentan los tumores carcinoides: tos, neumonía obstructiva, y hemoptisis. La invasión tumoral de estructuras adyacentes puede además producir disfagia, afonía o síndrome de vena cava superior. Es frecuente la existencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico y se acompaña frecuentemente de metástasis a distancia (en cerebro y en hueso). En muchos casos está asociado a síndromes paraneoplásicos, como el síndrome de Cushing, el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) o el síndrome de Pancoast. De ellos el más frecuente es el SIADH (5,5% en el diagnóstico) y consiste en volúmenes reducidos de orina altamente concentrada, reducción de la osmolaridad plasmática e hiponatremia euvolémica. (Ferolla P, 2007; Fink G, 2001; Daddi N, 2004; Seute T, 2004).

1.2.6.3. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los tumores neuroendocrinos gástricos son habitualmente múltiples, pequeños y localizados y están asociados con hipergastrinemia, bien secundaria a una gastritis atrófica crónica (tipo 1) o bien como parte de un síndrome de Zollinger-Ellison (tipo 2). Estos tumores suelen ser benignos o de baja malignidad: menos del 2-5% metastatizan. Sin embargo, los carcinoides solitarios de gran tamaño (tipo 3) no están asociados con hipergastrinemia y habitualmente metastatizan (Kaltsas GA, 2004; Modlin IM, 2005). La mayor parte de **los tumores neuroendocrinos duodenales** son secretores de gastrina, causan un síndrome de Zollinger-Ellison y aparecen en pacientes con MEN-1 (Kaltsas GA, 2004).

Los tumores neuroendocrinos intestinales y del apéndice (los llamados clásicamente tumores carcinoides y que describió Oberndorfer) son, en su mayor parte, no funcionantes (Modlin IM, 2005). El intestino delgado y el apéndice son los lugares en los que más frecuentemente asienta el tumor primario. Los **carcinoides apendiculares** son habitualmente de muy pequeño tamaño (confinados al apéndice) y se suelen diagnosticar de manera incidental durante una cirugía abdominal no relacionada o durante una apendicitis aguda (Modlin IM, 2008).

Los **tumores carcinoides del yeyuno distal y del íleon** metastatizan habitualmente al hígado. El tamaño del tumor no suele predecir el potencial metastático, ya que pueden existir metástasis con tumores primarios de 1 cm de diámetro. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen un mayor riesgo de presentar un síndrome carcinoide pero, además, la afectación metastásica hepática puede producir otros síntomas relacionados con efecto masa o invasión capsular (Kaltsas GA 2004; Modlin IM 2005).

Los carcinoides de colon son tumores de gran tamaño y son los que tienen peor pronóstico de todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Es habitual que en el momento del diagnóstico los pacientes presenten ya metástasis hepáticas.

Los carcinoides de recto se diagnostican habitualmente de manera incidental durante una colonoscopia. Suelen ser pequeños, localizados, no funcionantes y raramente metastatizan tal vez debido a su detección precoz (Kaltsas GA, 2004; Modlin IM, 2005).

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son en su mayor parte, hasta un 40%, no funcionantes y hasta un 50% de ellos presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (Eriksson B, 2000; Kaltsas GA, 2004). Los tumores no funcionantes originan síntomas derivados del crecimiento local, como dolor e ictericia. Los tumores neuroendocrinos de los islotes pancreáticos funcionantes pueden secretar muchos péptidos y provocar síntomas diversos. Los **insulinomas** suelen ser tumores pequeños,

benignos y funcionantes. Los pacientes presentan hipoglucemias y, como consecuencia, cefalea, confusión, alteraciones visuales o carácter irritable. También pueden presentarse síntomas como sudoración, palpitaciones o temblores. La clínica suele aparecer en situaciones de ayuno o después de la realización de ejercicio (Kaltsas GA, 2004; Oberg K, 2005). Los **gastrinomas** pancreáticos son menos comunes que los gastrinomas duodenales pero son habitualmente malignos y aproximadamente el 25% están asociados a un MEN-1 (Kaltsas GA, 2004; Oberg K, 2005). Los **glucagonomas** son tumores de gran tamaño con metástasis en el momento del diagnóstico (Kaltsas GA, 2004). Suelen causar intolerancia a la glucosa e incluso diabetes mellitus, así como pérdida de peso y anemia. En ocasiones puede aparecer un *rash* cutáneo característico (eritema necrolítico migratorio) que se inicia alrededor de la boca de forma anular y que posteriormente se extiende hacia las ingles, periné, nalgas y muslos. Se extiende lateralmente produciendo ampollas y erosiones. Los **VIPomas** son tumores de gran tamaño con metástasis en el momento del diagnóstico. Producen una sintomatología debida al exceso de secreción de péptido intestinal vasoactivo (*Vasoactive Intestinal Peptide*) que se caracteriza por diarrea severa, hipopotasemia y aclorhidria (síndrome de Whipple; síndrome de Verner-Morrison) (Kaltsas GA, 2004). Se han descrito **otros tumores funcionantes raros** que secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimuladora de la hormona de crecimiento (GH-RH), proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-RH) y somatostatina (Kaltsas GA, 2004). Pueden ser difíciles de diagnosticar porque secretan sus péptidos de manera intermitente, presentan síntomas inusuales y existen niveles hormonales fluctuantes (Kaltsas GA, 2004; Oberg K, 2005). Los **somatostatínomas** pueden presentar un síndrome clínico poco específico que consiste en pérdida de peso y dolor abdominal. La triada clásica, menos frecuente, es diabetes mellitus, litiasis biliar y esteatorrea. Estos síntomas se deben a las acciones fisiológicas de la somatostatina (descritas en el apartado 1.3.2.2.1.1.2.1. Somatostatina y receptores de somatostatina).

Es característico de los tumores enterocromafines causar una fibrosis mesentérica extensa y en ocasiones isquemia mesentérica. Esta fibrosis puede afectar también al endocardio del lado derecho del corazón y a las válvulas cardiacas tricuspídea y pulmonar con una repercusión en la función cardiaca. El 10-20% de los pacientes con

síndrome carcinoide presentan enfermedad cardíaca en el momento del diagnóstico. El tratamiento de estos pacientes incluye valvuloplastia con balón y recambio valvular, lo que puede suponer un aumento significativo en la supervivencia (Moller JE, 2005).

1.2.6.4. Carcinoma medular de tiroides

Representa entre el 3-5% de los carcinomas de tiroides. El 80% son esporádicos y el 20% hereditarios. Aparecen en la 5ª o 6ª década de vida y es ligeramente más frecuente en mujeres (Saad MF, 1984). La presentación más habitual es la de un nódulo tiroideo solitario y en la mayoría de los pacientes la enfermedad se encuentra diseminada en el momento del diagnóstico (Dottorini ME, 1996). Puede secretar calcitonina, entre otras hormonas, y producir diarrea y *flushing* facial.

1.2.6.5. Tumores secretores de catecolaminas

Los tumores secretores de catecolaminas se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos. Cuando el tumor aparece en la glándula suprarrenal, se denomina feocromocitoma. Entre un 15-20% de los tumores secretores de catecolaminas aparecen fuera de la glándula suprarrenal y reciben el nombre de paragangliomas.

Los feocromocitomas son tumores muy infrecuentes. Se estima que ocurren en 0,8 personas cada 100.000 habitantes al año (Pacak K, 2001). Aparecen entre la cuarta y quinta década de la vida y son igual de frecuentes en mujeres y en varones. Pueden ser esporádicos o englobarse dentro de síndromes hereditarios (MEN-2 o enfermedad de von Hippel-Lindau). Las manifestaciones clínicas suelen ser debidas a la secreción de catecolaminas y la triada clásica consiste en sudoración, taquicardia y cefalea. Sin embargo, pueden también aparecer otros síntomas como hipertensión arterial, palidez, sensación de angustia y pérdida de peso. Pueden aparecer problemas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares (Baguet JP, 2004). Debido a que estos síntomas son inespecíficos suele haber un retraso diagnóstico de unos 3 años desde el inicio de los

mismos. Con el uso cada vez más extendido del CT, es frecuente que el feocromocitoma se diagnostique de manera incidental como una masa asintomática en la glándula suprarrenal (Motta-Ramirez GA, 2005).

1.2.6.6. Neoplasias endocrinas múltiples

El **MEN-1** es un síndrome hereditario caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios. Es necesaria la presencia de 2 de estas 3 lesiones para diagnosticarlo. También pueden asociarse tumores carcinoides del pulmón y timo, tumores suprarrenales, lipomas y angiomas cutáneos. Este síndrome está causado por una mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11 y tiene una herencia autosómica dominante. Los síntomas clínicos son muy variados dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada, e incluyen síntomas como galactorrea, amenorrea, acromegalia, úlceras gástricas y alteraciones analíticas como hipercalcemia (Brandi ML, 2001).

El **MEN-2** es muy infrecuente, con una incidencia inferior a 1 de cada 1.000.000 habitantes y presenta una herencia autosómica dominante. Existen tres formas, el MEN-2a, el MEN-2b y el carcinoma medular de tiroides familiar. En el MEN-2a, el carcinoma medular de tiroides puede asociarse a feocromocitoma y a hiperplasia de paratiroides. En el MEN-2b, el carcinoma medular de tiroides se asocia a hábito marfanoide y neuromas; en ocasiones puede asociarse también a feocromocitomas. Se han encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN-2a como en el MEN-2b. Por último, las familias con miembros afectados por carcinoma medular de tiroides como único signo de la enfermedad se engloban dentro del tercer subtipo, el carcinoma medular de tiroides familiar.

Existen otros síndromes hereditarios en los que podemos encontrar tumores neuroendocrinos:

El síndrome de Von Hippel-Lindau se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hemangioblastomas en la retina y el sistema nervioso central, feocromocitomas y/o paragangliomas, cáncer renal, quistes y tumores neuroendocrinos pancreáticos, entre otros. El gen responsable de la enfermedad, gen VHL, se localiza en el cromosoma 3.

El **feocromocitoma o paraganglioma familiar** está causado por mutaciones germinales en los genes de la succinato deshidrogenasa entre otros.

La **Neurofibromatosis tipo 1** es un síndrome hereditario caracterizado por la presencia de múltiples neurofibromas y manchas cutáneas características (manchas café con leche), entre otras manifestaciones. Puede asociar tumores neuroendocrinos (feocromocitomas o tumores carcinoides) en aproximadamente un 2% de los casos.

1.2.7. Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos está basado en la presentación clínica, los análisis de marcadores bioquímicos y tisulares y el examen histológico.

1.2.7.1. Marcadores bioquímicos y tisulares

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos está basado en una alta sospecha clínica y en una serie de determinaciones analíticas e histológicas. Algunos de los marcadores bioquímicos que se identifican en los fluidos corporales son específicos de un tipo de tumor. Los marcadores específicos se suelen corresponder con la amina o la hormona producida por el tumor, que, por regla general, es la responsable del síndrome paraneoplásico. Por otro lado, existen marcadores que aparecen en más de un tipo de tumor. Estos suelen estar presentes en la mayoría de las células de estirpe neuroendocrina y permiten establecer la naturaleza endocrina del tumor estudiado. (Kaltsas GA, 2004; Eriksson B, 2000). La correlación entre los marcadores tumorales, la sintomatología y la localización de la lesión es importante para facilitar un diagnóstico.

1.2.7.1.1. Marcadores bioquímicos específicos

En el caso de los tumores neuroendocrinos del tracto intestinal y pulmonares, los metabolitos de **la serotonina** como **el ácido 5- hidroxindol acético**, pueden medirse en la orina de 24 horas (Daddi N, 2004). Para que los valores obtenidos sean correctos son necesarias una serie de restricciones en la dieta (plátanos, nueces, piñas, ciruelas) y en los medicamentos. Esta medida no es necesaria si se usa la cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica. La medición de la serotonina y el ácido 5-hidroxindol acético plaquetarios evita también este problema. En el carcinoide bronquial o gástrico que carece de la decarboxilasa que transforma el 5-hidroxitriptófano en serotonina, el metabolito aumentado es el 5-hidroxitriptófano pero no la serotonina o el ácido 5- hidroxindol acético. A pesar de ello pueden encontrarse valores elevados por decarboxilación de 5-hidroxitriptófano en el intestino.

En los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los marcadores tumorales están muy relacionados con una serie de síndromes clínicos. Para el diagnóstico de los insulinomas los marcadores bioquímicos incluyen productos como **la insulina** y **el péptido C**. El ayuno de 24-72 horas puede incrementar la sensibilidad de estos marcadores pero puede provocar hipoglucemias muy graves. Los niveles de **gastrina** en plasma están elevados en la mayoría de los gastrinomas y la sensibilidad de esta prueba puede incrementarse con la infusión de calcio (Berna MJ, 2006).

1.2.7.1.2. Marcadores bioquímicos comunes a varios tumores neuroendocrinos

Entre los marcadores tumorales comunes a varios tumores neuroendocrinos está la **cromogranina A** que es una glicoproteína soluble contenida en las vesículas de las células neuroendocrinas para la cual es posible hacer determinaciones plasmáticas de sus metabolitos o de la propia cromogranina A intacta. Los niveles de cromogranina A están aumentados en el 60-80% de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (Modlin IM, 2008), en el 75% de los carcinoides bronquiales y en el 60% de los carcinomas de células pequeñas (Seregni E, 2001). Es especialmente

útil en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos no funcionantes. Además de ser un marcador muy sensible de los tumores neuroendocrinos, existe una correlación entre los niveles de cromogranina A, el volumen del tumor y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no es un marcador específico de los tumores neuroendocrinos, ya que está elevado también en el cáncer de próstata. Además, pueden existir niveles plasmáticos elevados de este marcador en la insuficiencia renal y en la hiperplasia de las células enterocromafines debido a los inhibidores de la bomba de protones o a la gastritis atrófica crónica. Los tumores que cursan con niveles elevados de cromogranina A tienen peor pronóstico (Kaltsas GA, 2004; Eriksson B, 2000; Stridsberg M, 1995).

Otros marcadores séricos que se hallan frecuentemente elevados en los tumores neuroendocrinos son la **enolasa específica neuronal** y las cadenas α y β de la **gonadotropina coriónica** (esta última sugiere un fenotipo más maligno) (Kaltsas GA, 2004; Eriksson B, 2000). El **polipéptido pancreático** que se produce en las células normales de los islotes pancreáticos, en los tumores neuroendocrinos pancreáticos y a veces, en los carcinoides gastrointestinales está elevado en un 40-80% de los tumores pancreáticos. La **adrenomedulina** (un polipéptido hormonal relacionado con la angiogénesis) tiene cierto valor pronóstico en los tumores neuroendocrinos (Kloppel G, 2004; Lloyd RV, 2003).

1.2.7.1.3. Marcadores tisulares

Algunos marcadores tumorales solo pueden identificarse en la pieza tumoral. En este grupo se encuentran la sinaptofisina y los marcadores relacionados con las vesículas sinápticas (como la glicoproteína 2 y la sinaptobrevina 1), la molécula de adhesión celular neuronal 1, CDX2, el factor de terminación de la transcripción 1 (TTF1) y los receptores para hormonas y/o péptidos (Kloppel G, 2004).

El marcador de proliferación tumoral, el **antígeno Ki67**, ayuda a la determinación del grado tumoral y el pronóstico. **La sinaptofisina** es una glicoproteína integral de membrana que se encuentra en las vesículas neuronales presinápticas y en las vesículas

pequeñas claras de las células neuroendocrinas normales y neoplásicas. Se expresa independientemente de otros marcadores tumorales neuroendocrinos y es especialmente útil en los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados. **La molécula de adhesión celular neuronal 1** es una glicoproteína de superficie de las células neuronales que se expresa tanto en las células neuronales como en los tumores neuroendocrinos. **El factor de transcripción CDX2**, que regula el desarrollo intestinal, es un marcador fiable de las células enterocromafines de los tumores neuroendocrinos del intestino, y **el factor de terminación de la transcripción 1 (TTF1)**, que activa la producción de surfactante pulmonar, es un marcador de tumores neuroendocrinos pulmonares agresivos (Saqi A, 2005).

Sin embargo, aunque existen marcadores para los tumores neuroendocrinos, ninguno de ellos es capaz de predecir el crecimiento y el comportamiento del tumor. Sería ideal que estos marcadores fueran capaces de detectar lesiones de un tamaño inferior al de 1 millón de células y/o células tumorales circulantes (Modlin IM, 2008).

1.2.7.2. Broncoscopia y biopsia

Aproximadamente hasta tres cuartas partes de los **carcinoides bronquiales** son de localización central y es posible realizar una biopsia en el momento de la broncoscopia. El aspecto del tumor en la broncoscopia es el de una masa hipervascularizada de color rojizo, recubierta con un epitelio bronquial intacto. Los carcinoides bronquiales suelen estar unidos al bronquio por una amplia base, pero en ocasiones están pediculados. El aspecto del tumor durante la broncoscopia puede ser suficiente para que un experto broncoscopista realice un diagnóstico de presunción. Sin embargo, es necesario una biopsia o un cepillado de la lesión para confirmar el diagnóstico.

El estudio citológico de los cepillados bronquiales suele ser más eficaz que los análisis de esputo. La mucosa bronquial que recubre el carcinoide impide que se desprendan células tumorales. Es más, las células tumorales suelen ser escasas y con un aspecto citológico benigno, por lo que no siempre es posible realizar un diagnóstico preciso.

Los carcinomas bronquiales suelen estar hipervascularizados por lo que existe un riesgo de sangrado durante la broncoscopia. Sin embargo, en las series más recientes la incidencia de episodios de sangrado durante las broncoscopias es baja (Divisi D, 2005).

Los **tumores neuroendocrinos de células grandes** no suelen ser accesibles a la fibrobroncoscopia, mientras que los **carcinomas de células pequeñas** sí lo son.

1.2.8. Tratamiento

El tratamiento debe estar individualizado y variar en función del estado general de salud del paciente, de la carga tumoral y de los síntomas. La mejor opción terapéutica dependerá de si el objetivo es disminuir el crecimiento del tumor o mejorar los síntomas del paciente mediante la inhibición de la secreción de agentes bioactivos. Resulta complejo establecer un protocolo de tratamiento adecuado ya que, en la mayor parte de los centros, el número de pacientes con este tipo de tumor es escaso y suele presentar un conjunto de tumores muy variable y difícil de clasificar.

Por otro lado, no existe un método diagnóstico para determinar qué tumores responderán a un determinado tratamiento y cuáles no. Se han propuesto distintos algoritmos terapéuticos para los distintos tipos de tumores neuroendocrinos (Plockinger U, 2004), pero serán necesarios algunos años para que estos protocolos sean validados. Algunos autores opinan que es necesaria la creación de centros regionales de referencia en los cuales se lleven a cabo estudios multicéntricos, se creen bancos de tejidos y de sangre que permitan evaluar nuevas opciones terapéuticas y donde se confeccionen nuevos protocolos de tratamiento (Modlin IM, 2008).

1.2.8.1. Cirugía

La cirugía es esencial en muchas de las fases del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. En aquellos en los que la enfermedad está limitada, sigue siendo el

método terapéutico de elección para la curación (Norton JA, 2006; Modlin IM, 2005; Oberg K, 2005). En pacientes con enfermedad avanzada, la cirugía citorrreductora está recomendada con objetivos paliativos y para aumentar la supervivencia. Sin embargo, los datos que sustentan estas recomendaciones no son muy robustos y es probable que sean necesarios nuevos estudios multicéntricos prospectivos (Norton JA, 2006; Norton JA, 2005). Para aquellos pacientes con enfermedad irresecable, la cirugía puede ser útil para salvar una obstrucción intestinal por una fibrosis del intestino delgado (Ahlman H, 1999) y una cirugía extensa puede realizarse con una morbi-mortalidad aceptable (0-5%) (Sarmiento JM, 2002).

La mayor limitación de la cirugía se debe al elevado número de pacientes (80%) que tienen metástasis hepáticas, linfáticas o ambas que impiden la resección total del tumor y por tanto su curación.

1.2.8.1.1. Tumores neuroendocrinos broncopulmonares

Carcinoides bronquiales: La cirugía es el tratamiento de elección y la única opción que ofrece garantías de curación. El objetivo de la cirugía es una resección en bloque de todo el tumor conservando la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar sano. Las técnicas más empleadas son la segmentectomía o las resecciones de colgajos, que evitan resecciones mayores como lobectomías o neumonectomías y ofrecen resultados satisfactorios (Lucchi M, 2007). En el caso de los **tumores proximales** típicos, polipoideos, de los bronquios principales, es posible realizar una resección de la pared bronquial preservando el parénquima pulmonar adyacente. Sin embargo, lo más frecuente es que este tipo de tumores presente, además del componente luminal, un componente extraluminal visible en el CT con contraste (lesiones en iceberg). Los carcinoides atípicos o los tumores que presenten una mayor extensión intraparenquimatosa y tengan asociada enfermedad del parénquima pulmonar distal requieren resecciones de mayor tamaño. En el caso de los **tumores periféricos** no se ha alcanzado un consenso sobre el tipo de resección ideal. Las resecciones segmentarias se han asociado a una mayor incidencia de estenosis postquirúrgicas que las resecciones de segmentos bronquiales mayores. Aproximadamente entre un 5-20% en el caso de los

carcinoides típicos y entre un 30-70% en el caso de los carcinomas atípicos existen **metástasis ganglionares** (Gustafsson BI, 2008). Por esta razón está indicada la resección de todos los ganglios linfáticos mediastínicos durante la cirugía. La existencia de afectación ganglionar mediastínica no impide una resección total y curativa.

Tumores neuroendocrinos de células grandes y carcinomas de células pequeñas:

No suelen ser candidatos a cirugía debido a que es frecuente que exista una extensión local o a distancia en el momento del diagnóstico. Sin embargo, se realiza una resección quirúrgica con disección de los ganglios mediastínicos para confirmar el diagnóstico y porque en el caso de los **carcinomas de células pequeñas** en un estadio T1-2, NO puede ser beneficioso el tratamiento con quimio y/o radioterapia (Anraku M, 2006). Puesto que la cirugía rara vez contribuye a aumentar la supervivencia en los estadios N2, es recomendable la realización de una mediastinoscopia que excluya afectación N2 antes de considerar la cirugía (Anraku M, 2006). En los **tumores neuroendocrinos de célula grande** la resección quirúrgica supone un aumento en la supervivencia siempre y cuando se realice en los estadios iniciales, por lo cual es especialmente útil la realización de biopsias de los ganglios mediastínicos (mediastinoscopia) para determinar que no existe enfermedad avanzada que contraindique la cirugía (Zacharias J, 2003).

1.2.8.1.2. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Insulinomas: En el 90-100% de los pacientes se realiza una enucleación u ocasionalmente una resección y se alcanza la curación en el 85-95% de los pacientes. Más del 99% de los insulinomas son intrapancreáticos y una búsqueda intraoperatoria exhaustiva con ecografía de todo el páncreas es muy recomendable (Norton JA, 2006).

Gastrinomas: El 45-65% de los pacientes quedan libres de enfermedad tras la cirugía y el 35% permanece así a los 5 años. El 60-80% de los tumores se localizan en el duodeno y por lo tanto una duodenectomía rutinaria y una transiluminación duodenal son importantes (Norton JA, 2004). Las lesiones duodenales son característicamente de

pequeño tamaño (menores de 0,1 cm de diámetro) y no suelen detectarse mediante técnicas de imagen. La técnica quirúrgica estándar consiste en enucleación o resección local (Norton JA, 2004).

Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos y del intestino delgado y colon: La mayor parte de los pacientes muestran desde el inicio enfermedad metastásica, lo que limita la probabilidad de una cirugía curativa. Sin embargo, una resección para evitar obstrucción o sangrado puede ser beneficiosa para los pacientes (Oberg K, 2005).

Carcinoides primarios gastrointestinales: Muchos de los tumores de estómago, duodeno o recto son menores de 1 cm de diámetro y pueden ser curados endoscópicamente si no son invasivos. Si son invasivos se requiere una resección en bloque (Modlin IM, 2005).

Metástasis hepáticas: Presentan metástasis hepáticas el 2% de los tumores carcinoides broncopulmonares, el 50-75% de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado, el 5-70% de los tumores neuroendocrinos del intestino anterior, el 14% de los tumores del intestino posterior y el 30-85% de los tumores neuroendocrinos de páncreas (Oberg K, 2005; Modlin IM, 2003); estas son potencialmente resecables solo en el 7-15% de los pacientes (Sarmiento JM, 2002). La presencia de metástasis hepáticas empeora el pronóstico tras la cirugía. Es frecuente que se requieran enucleaciones o resecciones hepáticas extensas con o sin ablaciones, pero menos de un 15% de los pacientes alcanzan la curación. En muy pocos casos, generalmente en pacientes jóvenes con enfermedad metastásica limitada al hígado, es posible que un trasplante hepático pueda ser curativo (van Vilsteren FG, 2006).

1.2.8.1.3. Otros tumores neuroendocrinos

Carcinoma medular de tiroides: la tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento cervical central suele ser la técnica de elección en el tratamiento del

carcinoma medular de tiroides debido a que suelen ser bilaterales o multifocales y es frecuente que exista afectación ganglionar (Saad MF, 1984; Fleming JB, 1999).

Feocromocitoma: la adrenalectomía laparoscópica es el tratamiento de elección para el feocromocitoma. Si la enfermedad es bilateral, es necesario realizar una adrenalectomía bilateral; por el contrario, si no existe evidencia en las técnicas de imagen de que haya afectación bilateral, serán necesarios exámenes bioquímicos anuales tras la adrenalectomía para identificar un posible feocromocitoma contralateral (Saunders BD, 2004).

1.2.8.2. Radiología intervencionista

La mayor parte de las metástasis hepáticas de los tumores neuroendocrinos están hipervascularizadas y la embolización de la arteria hepática con partículas o sustancias citotóxicas genera una necrosis de la metástasis. La combinación de sustancias citotóxicas con 10 ml de ésteres etílicos de ácidos grasos yodados (*iodised oil*) se puede inyectar a través de las ramas de la arteria hepática a la arteria gastroduodenal. Se pueden inyectar también microesferas o partículas de gelatina hasta que se evidencie una disminución del flujo vascular. Sin embargo, no existen estudios controlados randomizados que comparen los beneficios y riesgos de la embolización mecánica y con sustancias citotóxicas.

Las contraindicaciones para la quimioembolización son la trombosis venosa portal completa, la insuficiencia hepática, y el antecedente de enfermedad de Whipple. El tratamiento concomitante con análogos de la somatostatina y antibióticos sirve para evitar una crisis carcinoide y un posible absceso hepático. Aunque la quimioembolización con doxorubicina, estreptozocina, mitomicina y fluorouracilo se ha usado durante 15 años, no existen estudios randomizados para esta técnica (O'Toole D, 2005). En el 80% de los pacientes a los que se trata con quimioembolización se observa una respuesta parcial o completa de larga duración (por ejemplo, mejoría de la sintomatología). El tiempo medio de progresión es de 15 meses. La supervivencia a los

5 años es del 50% aproximadamente. Los efectos adversos incluyen dolor post-embolización, fiebre y elevación de los enzimas hepáticos que aparecen en el 90% de los pacientes (Roche A, 2004; Chung JW, 1996). Las muertes relacionadas con la quimioembolización son muy raras.

No está claro que la quimioterapia administrada junto con la embolización sea mejor que la embolización sola. Aunque las partículas o esferas que contienen las sustancias citotóxicas pueden facilitar el proceso terapéutico. Existe además la posibilidad de administrar microesferas unidas a radionúclidos o embolización con análogos de la somatostatina unidos a partículas radioactivas. Puede que estas técnicas mejoren el resultado final del tratamiento. En pacientes con tumores de gran tamaño (más de 3 cm de diámetro), la ablación con radiofrecuencia unida a la quimioembolización puede ser más eficaz que la quimioembolización sola. Sin embargo, el papel de la ablación con radiofrecuencia en el tratamiento global de los tumores neuroendocrinos no está claramente definido (Mazzaglia PJ, 2007). El uso de la ablación con radiofrecuencia en tumores mayores de 5 cm de diámetro combinado con la inyección intratumoral de sustancias citotóxicas, antiangiogénicas o alcohol puede ayudar a la destrucción del tumor.

1.2.8.3. Tratamiento médico

A grandes rasgos, el objetivo del tratamiento médico es lograr una mejoría de los síntomas así como una supresión del crecimiento y dispersión del tumor. La mejoría de los síntomas puede conseguirse con análogos de la somatostatina. Sin embargo, a la hora de suprimir el crecimiento o la dispersión del tumor, varios agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, se han mostrado muy ineficaces.

1.2.8.3.1. Análogos de la somatostatina e interferón

Los análogos de la somatostatina son el pilar del tratamiento sintomático de los tumores neuroendocrinos, y en especial de los tumores neuroendocrinos

gastroenteropancreáticos. Su uso está ampliamente aceptado y se considera eficaz en el control de los síntomas relacionados con el tumor en el 75% de los pacientes y en la reducción de los niveles plasmáticos de marcadores tumorales (disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, diarrea y broncoespasmo). Estos fármacos suelen tolerarse bien (incluso después de un uso prolongado), son seguros y presentan efectos adversos leves. Sus efectos secundarios más frecuentes son borborigmos, esteatorrea y litiasis biliar, generalmente asintomática, hasta en un 20% de los pacientes. Sin embargo, el efecto que tiene en el crecimiento tumoral es limitado: menos de un 5% de los pacientes presentan una regresión tumoral radiológica, aunque alrededor del 50% de los pacientes presentan un tamaño tumoral estable. Hasta la fecha las formulaciones más eficaces incluyen, para el tratamiento crónico, análogos de liberación prolongada administrados por vía intramuscular cada 28 días (octreótido-LAR: 10 mg, 20 mg, o 30 mg), o por vía subcutánea profunda cada 28 o 56 días (lanreotide autogel: 60 mg, 90 mg, o 120 mg). En caso de crisis puede administrarse simultáneamente octreótido simple por vía subcutánea cada 8 horas para controlar los síntomas de forma rápida y en espera de alcanzar dosis terapéuticas estables con los de liberación prolongada (Shojamanesh H, 2002; Panzuto F, 2006).

El interferón tiene una frecuencia de respuesta elevada en términos de sintomatología y respuesta biológica (aproximadamente el 80% de los pacientes), pero tiene importantes efectos adversos concomitantes. No existen datos que prueben que la administración conjunta de interferón y análogos de la somatostatina incrementa la respuesta tumoral al tratamiento. Sin embargo, esta asociación supone un riesgo significativamente menor de progresión de la enfermedad en comparación con la administración de los análogos de la somatostatina solos, y tiene una supervivencia media mayor (51 frente a 35 meses) (Kolby L, 2003).

Otros tratamientos incluyen la administración de niacina para evitar las alteraciones cutáneas secundarias al consumo aumentado de triptófano en el tumor; por su parte, el salbutamol, como broncodilatador, actúa sobre los receptores β -adrenérgicos y no induce rubefacción. En caso de diarrea, puede utilizarse loperamida. Los bloqueantes H1 y H2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina.

1.2.8.3.2. Quimioterapia

El uso de diversos quimioterápicos (doxorrubicina, 5-fluorouracilo, cisplatino, etoposide, streptozotocina y carboplatino) en el tratamiento de los **carcinoides bronquiales** y de los **tumores neuroendocrinos de células grandes** ha mostrado una mínima respuesta y frecuentemente de escasa duración (Beasley MB, 2000). Debido a esa escasa respuesta a la quimioterapia, pero también a la presencia de importantes efectos secundarios (nefrotoxicidad y citopenia), el uso de estos fármacos en el tratamiento de los carcinoides bronquiales es muy limitado. Los **carcinomas pulmonares de células pequeñas** presentan una respuesta al tratamiento con quimioterapia (cisplatino y etoposide) en un 70-90% de los casos. Sin embargo, es frecuente que posteriormente los pacientes presenten recidiva y progresión de la enfermedad (Turrisi AT, 1999).

Los fármacos citotóxicos son la primera línea de tratamiento para los **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos** pobremente diferenciados o rápidamente progresivos. El etoposide con cisplatino tiene alguna eficacia en los tumores pobremente diferenciados, mientras que la streptozocina con fluorouracilo o doxorrubicina beneficia a los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos reduciendo la masa tumoral (evidenciado radiológicamente) en más de un 30% en aproximadamente un tercio de los pacientes (Kouvaraki MA, 2004). Es frecuente que los estudios que han profundizado en la respuesta tumoral a los diversos quimioterápicos sean retrospectivos, incluyan una población de tumores heterogéneos, no tengan un criterio de inclusión estandarizado y reflejen la experiencia clínica de un único centro.

1.2.8.3.3. Otras terapias

Si existe enfermedad cardíaca se administrará el tratamiento correspondiente que variará en función de cada paciente y en casos de dolor por metástasis óseas puede administrarse radioterapia local a dosis bajas.

1.2.8.4. Terapia con radionúclidos unidos a análogos de la somatostatina

Esta nueva modalidad terapéutica ha demostrado ser eficaz y segura (Forrer F, 2007; Grozinsky-Glasberg S, 2011; Kwekkeboom DJ, 2008;) y puede convertirse en una estrategia terapéutica importante para la lesiones que expresen una adecuada densidad de receptores de somatostatina. Los tumores neuroendocrinos sobreexpresan este tipo de receptores, especialmente el subtipo 2, que se internaliza tras su unión al ligando. La realización de imágenes con análogos de la somatostatina como el ^{111}In -pentetreótida o ^{68}Ga unido a receptores de somatostatina pueden identificar aquellos tumores que expresen receptores de somatostatina y que podrían beneficiarse de una terapia con radionúclidos.

Inicialmente, este tratamiento consistía en una dosis alta de ^{111}In -pentetreótida (Anthony LB, 2002; Buscombe JR, 2003). Posteriormente, se desarrollaron péptidos con mayor afinidad por los receptores de somatostatina y se conjugaron con el agente quelante ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 1,4,7,10 tetraacético (DOTA). Esto permitió un marcaje más estable con el radionúclido Ytrio-90 (^{90}Y) (emisor beta puro de alta energía) o el Lutecio-177 (^{177}Lu) (emisor de energía beta media y energía gamma). La conjugación del octreótido con un quelante puede cambiar el perfil de afinidad de este por un subtipo de receptor particular. El ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -DOTA-Tyr[3]-octreotate), un análogo de la somatostatina selectivo del receptor subtipo 2 presenta un perfil de afinidad especialmente bueno. La dosis máxima tolerada está limitada por los efectos tóxicos en el riñón y en la médula ósea. Los resultados de esta terapia parecen alentadores en comparación con los datos de los resultados de las terapias previas (Baum RP, 2012; Forrer F, 2007; Grozinsky-Glasberg S, 2011; Kwekkeboom DJ, 2008; Kwekkeboom DJ, 2003; Paganelli G, 2002).

Existen pocos estudios randomizados que evalúen la terapia con radionúclidos por lo que la comparación con los datos publicados es difícil. Aún no existe suficiente evidencia científica que asegure que la administración conjunta de radiosensibilizadores como la capecitabina (derivado oral del fluorouracilo) o la combinación de distintos radionúclidos con distintas características físicas incrementa la eficacia del tratamiento.

Si la terapia metabólica con radionúclidos se autoriza y se convierte en una modalidad terapéutica disponible es posible que se utilice en combinación con otros tratamientos en los tumores neuroendocrinos que expresen receptores de somatostatina (Modlin IM, 2008).

1.3. Técnicas de imagen en el estudio de los tumores neuroendocrinos

Para establecer el mejor abordaje terapéutico de los tumores neuroendocrinos es fundamental determinar su localización y extensión. Las técnicas de imagen que se usan con más frecuencia en estos tumores son la ecografía abdominal, la tomografía computarizada (CT) y la resonancia magnética, la angiografía selectiva (con o sin toma de muestras hormonales), las imágenes de medicina nuclear, la ecografía endoscópica y los métodos intraoperatorios. Ninguna de estas técnicas posee una sensibilidad del 100% y es habitual que se necesiten varias modalidades diagnósticas para localizar tumores neuroendocrinos de pequeño tamaño con diagnóstico bioquímico previo.

1.3.1. Técnicas radiológicas

1.3.1.1. Tomografía computarizada

1.3.1.1.1. Fundamentos técnicos de la tomografía computarizada

Desde que W.C. Roentgen descubrió los rayos X en 1895, la radiología convencional ha proporcionado imágenes del cuerpo humano. Sin embargo, una de las mayores limitaciones de esta técnica es la superposición de estructuras debido a que las radiografías son imágenes en dos dimensiones que pretenden dar información de una realidad que es tridimensional.

En 1972, G.N. Hounsfield desarrolló el CT. Esta técnica permite obtener secciones axiales del cuerpo humano con la visualización de muchas estructuras anatómicas

incluidas en una sección, desde la superficie al interior, sin superposición de éstas, con gran detalle y una buena discriminación de las densidades radiológicas.

El CT requiere la medición de la intensidad de los rayos X que atraviesan las diferentes secciones del cuerpo humano en un gran número de direcciones angulares. Esto se consigue mediante un conjunto compuesto por un tubo emisor de rayos X y una serie de detectores enfrentados al tubo, que rotan de forma solidaria alrededor del paciente.

Para reconstruir las imágenes de las secciones transversales del paciente a partir de las medidas de transmisión del haz, se utiliza la técnica de retroproyección filtrada. Los valores de píxel en las imágenes reconstruidas son proporcionales al coeficiente de atenuación lineal del tejido en la sección transversal correspondiente del cuerpo, debido a los procesos de absorción y dispersión de los fotones en el tejido.

La introducción en 1989 del **CT helicoidal** representó un salto cualitativo muy importante en el desarrollo de esta tecnología. En un equipo helicoidal, la adquisición o medida de los valores de la intensidad de rayos X emergente se realiza combinando la rotación continua del tubo emisor de rayos X con un desplazamiento lineal de la mesa del paciente a través del *gantry*. Esto permite adquirir los datos de medida de un volumen de interés relativamente amplio durante una sola suspensión respiratoria.

Diez años después de la introducción del CT helicoidal, se dio un nuevo paso en el desarrollo tecnológico de estos equipos: los equipos **CT multicorte**. Mientras que en un CT helicoidal de corte único se usaba solo una hilera de detectores, en los equipos multicorte se fueron añadiendo hileras adyacentes de 4, 8, 10, 16 o 64 detectores, todas ellas capaces de adquirir y medir simultáneamente los correspondientes perfiles de transmisión de los rayos X. Los detectores están hechos de materiales centelleadores muy eficientes y su tamaño se ha ido reduciendo progresivamente, de modo que los valores mínimos de colimación de cada una de estas secciones son en la actualidad del orden de 0,5-0,6 mm.

Además, la velocidad de rotación del tubo de rayos X ha ido aumentando, con lo que el tiempo empleado para cada vuelta es inferior a un segundo (en la mayoría de los equipos actuales el tiempo de rotación es del orden de 0,3-0,4 segundos).

En consecuencia, con los equipos más modernos de CT multicorte es posible explorar todo el cuerpo de un adulto en el transcurso de una única suspensión respiratoria, con espesores de corte submilimétricos.

Es frecuente que los CT se realicen tras la **administración de contraste** que facilita la visualización de algunos tejidos. El contraste radiológico es una sustancia que, introducida en el organismo, aumenta el coeficiente de absorción de los rayos X de diversos órganos y estructuras, ya que contiene un elemento con un alto número atómico como, por ejemplo, el yodo. El contraste puede ser oral, y contrastar la cavidad del estómago y el intestino, o puede ser endovenoso, y realzar los vasos sanguíneos y los tejidos muy vascularizados. Es habitual que en el estudio de los tumores neuroendocrinos se emplee tanto contraste oral como endovenoso. El contraste oral se administra unas horas antes de la adquisición de imágenes para que en el momento de la exploración se encuentre repartido por todo el tracto gastrointestinal. El contraste venoso se administra inmediatamente antes de la adquisición de las imágenes. Pueden adquirirse imágenes inmediatamente (20 segundos) después de la administración del contraste endovenoso, en cuyo caso se realzarán los vasos arteriales (fase arterial) y/o a los 60-70 segundos, en cuyo caso se realzarán los vasos tanto arteriales como venosos y las estructuras vascularizadas (fase venosa) como las vísceras abdominales.

En ocasiones, el CT puede servir de guía para obtener muestras de tejido. Esto es especialmente frecuente en el estudio de nódulos pulmonares periféricos en los que puede ser necesaria la realización de una **punción aspiración con aguja fina transtorácica guiada por CT**.

1.3.1.1.2. La tomografía computarizada en los tumores neuroendocrinos

Muchos **tumores carcinoides broncopulmonares** son detectados incidentalmente en la radiografía de tórax. Suelen aparecer como nódulos o masas aisladas, bien definidas, hiliares o perihiliares. Cuando se detecta una lesión sospechosa en la radiografía de tórax es necesario realizar un CT del tórax y del abdomen superior para determinar el tamaño, las características y la extensión del tumor primario, así como la presencia de metástasis ganglionares mediastínicas y metástasis a distancia.

Por regla general, la apariencia de los carcinoides bronquiales en el CT suele ser la de una masa, esférica u ovoidea, bien definida, que estrecha, deforma u obstruye la vía aérea. Pueden ser exclusivamente intraluminales (conformación polipoidea), exclusivamente extraluminales, o, con mayor frecuencia, una mezcla de ambos componentes intra y extraluminales (lesión iceberg). Suelen estar hipervascularizados y hasta en un 30% de los casos existen calcificaciones que suelen seguir un patrón difuso o puntiforme. Los carcinoides broncopulmonares típicos suelen estar localizados próximos a un bronquio central, mientras que los carcinoides atípicos tienen una localización periférica.

Entre el 5-20% de los carcinoides bronquiales están asociados a adenopatías hiliares o mediastínicas. Estas adenopatías pueden deberse a afectación tumoral o tratarse de ganglios reactivos secundarios a inflamación local. Por esta razón, la sensibilidad del CT para la detección de ganglios hiliares o mediastínicos es alta, pero la especificidad es baja (45%) (Divisi D, 2005; Heller MT, 2011).

Los hallazgos en el CT de los **tumores neuroendocrinos pulmonares de células grandes** son inespecíficos y similares a los de otros carcinomas de células grandes. Suelen ser nódulos o masas de localización periférica, de aspecto bien definido y contornos lobulados aunque, en ocasiones, también espiculados. Aproximadamente un 10% de los casos presentan calcificaciones y es frecuente que la captación de contraste yodado sea heterogénea debido a una necrosis parcial del tumor (Oshiro Y, 2004).

La mayor parte de los **carcinomas pulmonares de células pequeñas** son de localización central y se acompañan de adenopatías hiliares y mediastínicas. Solo en el 5-10% de los casos se presentan como un nódulo sin afectación adenopática (Quoix E, 1990). Es característico que exista desplazamiento o estrechamiento del árbol bronquial y de los grandes vasos así como grandes atelectasias (Doppman JL, 1991; Douek PC, 1994).

La mayor parte de los **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos** están hipervascularizados y suelen captar contraste yodado durante la fase arterial con lavado del mismo durante la fase venosa portal (Paulson EK, 1998). Las **metástasis hepáticas** pueden aparecer isodensas en los estudios sin contraste. Tanto la fase arterial como la fase venosa portal son igualmente útiles para diferenciar las metástasis hepáticas del resto del parénquima hepático normal (Legmann P, 1998).

Los **carcinomas del intestino delgado** producen con frecuencia masas mesentéricas con fibrosis desmoplástica de gran densidad, bien debido a la infiltración del mesenterio por el tumor primario, bien por afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos. El CT es ideal para identificar este tipo de tumores localizados en la raíz del mesenterio y que se caracterizan por presentar una fibrosis circundante que engloba las asas de intestino delgado cercanas.

El CT es una técnica muy precisa para la detección **tumores neuroendocrinos pancreáticos**; presenta una sensibilidad superior al 80% (Legmann P, 1998; Khashab MA, 2011; Dromain C, 2003). Pueden detectarse tumores de 4 mm, sin embargo, si el tamaño tumoral es de menos de 2 cm de diámetro la sensibilidad es menor que para tumores de mayor tamaño (Khashab MA, 2011). Los tumores de pequeño tamaño pueden aparecer como lesiones redondeadas e hipervascularizadas, pero también pueden ser lesiones hipodensas o quísticas. Los tumores pancreáticos, no funcionantes pero sintomáticos, VIPomas, y glucagonomas, son generalmente de gran tamaño en el momento del diagnóstico (mayores de 3 cm). La sensibilidad del CT en estos casos es del 100% y es la técnica diagnóstica de imagen de elección (King CM, 1994; Wang SC, 2010).

1.3.1.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética es una técnica tomográfica de diagnóstico radiológico que permite obtener información tanto morfológica como funcional. Las mayores ventajas son la alta resolución de contraste y que no utiliza radiaciones ionizantes. La obtención de imágenes en la resonancia magnética se basa en la compleja respuesta de los tejidos al ser sometidos a un campo magnético.

La resonancia magnética no es una técnica de rutina para el estudio de los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares** y suele emplearse para definir hallazgos ambiguos del CT. Sin embargo, puede ser útil una resonancia magnética preoperatoria para diferenciar un carcinoma periférico hipervascularizado de un vaso periférico o para determinar la vascularización de un carcinoma bronquial central. Puede emplearse también cuando se sospecha un carcinóide bronquial secretor de ACTH que no se ha localizado en el CT. La resonancia magnética puede también ser de gran ayuda cuando se quiere estudiar la extensión tumoral al plexo braquial (Laurent F, 2006).

Es probablemente la técnica más sensible para el estudio de las **metástasis hepáticas**. Permite detectar lesiones sin la necesidad de contraste en las secuencias T1 y T2 (Dromain C, 2005; Woodside KJ, 2004).

1.3.1.3. Ecografía endoscópica

La ecografía es una técnica de diagnóstico por la imagen con una reconocida capacidad diagnóstica que presenta como ventajas la ausencia de radiación ionizante, una gran disponibilidad y su naturaleza no invasiva. Las limitaciones más importantes de esta técnica son la necesidad de contar con un endoscopista muy entrenado y la imposibilidad de visualizar con este método la cola del páncreas.

La ecografía permite obtener imágenes anatómicas por la reflexión de ultrasonidos en las distintas estructuras, cuyos ecos reflejados son captados en la superficie del cuerpo.

Tras emitir un pulso de ultrasonidos y recibir su eco, la primera información obtenida es la distancia a la que se encuentra la estructura reflectora.

En ocasiones, los pacientes pueden presentarse con un síndrome hormonal que sugiere la existencia de un tumor neuroendocrino pancreático sin que pueda evidenciarse en los estudios de imagen. En estos casos, es necesario localizar el tumor primario, para lo cual suele ser habitual el uso de técnicas como la ecoendoscopia y la estimulación arterial con toma de muestras. La ecografía endoscópica o ecoendoscopia consiste en el acoplamiento de una sonda de ultrasonido a un endoscopio gastrointestinal, y es especialmente útil en el caso de los tumores neuroendocrinos para el estudio del páncreas y/o de las adenopatías metastásicas peripancreáticas (Cadiot G, 1996). La ecografía endoscópica ofrece, además, la posibilidad de realizar una punción y el estudio histológico de la lesión mediante un procedimiento mínimamente invasivo (Chatzipantelis P, 2008). Esto último es especialmente útil para la confirmación diagnóstica de los casos dudosos o atípicos o en neoplasias no reseables en las que se requiere confirmación histológica para decidir el tratamiento. Los estudios que han valorado la ecografía endoscópica muestran una buena sensibilidad en la detección de tumores neuroendocrinos pancreáticos. (Nikfarjam M, 2008; Khashab MA, 2011; Gibril F, 1996; Pisegna JR, 1993; Vinik AI, 1991; Rösch T, 1992; Anderson MA, 2000; Hellman P, 2005). Sin embargo, suele emplearse como una técnica complementaria al CT (Calzado A, 2010).

1.3.2. Técnicas de Medicina Nuclear

1.3.2.1. Gammagrafía con análogos de la somatostatina

La gammagrafía con receptores de somatostatina se realizó por primera vez en 1987 en pacientes con tumores que expresaban receptores de somatostatina con un análogo de la somatostatina unido a yodo radiactivo (Krenning EP, 1989). El radiotrazador más empleado es el ^{111}In -pentetreótida comercializado como Octreoscan® (Mallinckrodt

Medical, Inc, St. Louis, MO). Sin embargo, existen otros radiotrazadores similares, como el ^{99m}Tc -depreótida y ^{111}In -lanreótida.

1.3.2.1.1. Gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida

1.3.2.1.1.1. Fundamentos físicos y tecnológicos.

Para realizar una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es necesaria la siguiente serie de elementos: en primer lugar, la producción de un radionúclido emisor de radiación gamma que, en este caso concreto, es el Indio-111 (^{111}In) y que tiene lugar en un ciclotrón; en segundo lugar, el marcaje del análogo de la somatostatina (pentetreótida) con el ^{111}In empleando un quelante, el ácido dietileno-triamino pentacético (DTPA), obteniendo ^{111}In -pentetreótida, operación que se llevará a cabo en un laboratorio de radioquímica con una radiofarmacia para la preparación y administración de la dosis; y en tercer lugar, mostrar la distribución espacial del radiotrazador mediante la imagen obtenida en una gammacámara.

El ciclotrón es un acelerador circular de partículas cargadas, bien con signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas en un campo magnético oscilatorio hasta que alcanzan una energía cinética suficiente para producir reacciones nucleares al chocar con un material llamado “blanco” o “diana”. Al bombardear el material del blanco con las partículas aceleradas, se inducen reacciones nucleares que dan lugar a la formación de isótopos radiactivos o radionúclidos. El material del blanco o diana varía según el radionúclido que se desee obtener, es intercambiable y su estado físico puede ser sólido, líquido o gaseoso.

Los ciclotrones se clasifican en relación con su energía. Los ciclotrones de alta energía, de más de 22 MeV, permiten fabricar una amplia variedad de radionúclidos que incluye los utilizados en medicina nuclear convencional como son: Indio-111 (^{111}In), Talio-201 (^{201}Tl), Yodo-123 (^{123}I), así como los utilizados para el PET (Tomografía por emisión de positrones) Oxígeno-15 (^{15}O), Nitrógeno-13 (^{13}N), Carbono-11 (^{11}C), y Fluor-18

(^{18}F). Los de energía superior a 50 MeV permiten la terapia tumoral con neutrones, y los de energía superior a 100 MeV permiten la terapia tumoral con protones, además del análisis por activación neutrónica, análisis de materiales, investigación en radiobiología, física y química. Sin embargo, son de precio muy elevado y funcionamiento muy complejo.

Los ciclotrones de baja energía, de entre 10 y 18 MeV, son conocidos vulgarmente como “baby ciclotrons” o “ciclotrones de uso médico”. Son mucho más económicos, más sencillos de manejar y sólo permiten fabricar los 4 radionúclidos clásicos de PET anteriormente citados (Carreras Delgado JL, 1995).

Los radionúclidos producidos habitualmente no tienen la forma química y farmacéutica adecuada para ser utilizados como trazadores biológicos. Casi siempre deben ser incorporados a moléculas más complejas, lo que se realiza en el laboratorio de radioquímica.

Características de la emisión radiactiva del ^{111}In . El ^{111}In es un isótopo radiactivo del ion metal indio producido en un ciclotrón. Tiene un período de semidesintegración o vida media de 2,81 días (67 horas) que permite la realización de imágenes secuenciales en varios días. Decae por captura electrónica y emite radiación gamma con un energía de 171 keV en un 90% y 247 keV en un 94%, muy adecuada para la realización de gammagrafías. Además emite electrones Auger y de captura lo que ha hecho de él un isótopo útil para la realización de terapia metabólica.

Laboratorio de radioquímica y radiofarmacia. El proceso de marcaje del octreótida con el ^{111}In se realiza en un laboratorio de radiofarmacia a veces incluido dentro del propio servicio de medicina nuclear. El proceso de marcaje ha de ser rápido para reducir, en lo posible, la exposición del personal a las radiaciones. Antes de la administración intravenosa del radiotrazador a los pacientes, se han de controlar en el laboratorio las características de calidad radioquímicas y farmacéuticas del radiotrazador, la esterilidad y la ausencia de pirógenos.

Tras la administración intravenosa del radiotrazador, este va a distribuirse por el organismo siguiendo una vía metabólica fisiológica. La gammacámara es el instrumento que permite recoger la distribución del radiotrazador en el organismo y transformarla en imágenes.

Las gammacámaras son unidades para el estudio de la distribución de un radiotrazador emisor de fotones gamma en el organismo y su representación en imágenes (gammagrafías) que pueden ser planares (es decir en dos dimensiones) o tomográficas (en tres dimensiones).

Una gammacámara consta básicamente de un cabezal de aleación de plomo que es un detector de radiación. Este está constituido por diferentes elementos entre los que se encuentran un colimador, que permite sólo el paso de la radiación emitida paralela al cabezal, un cristal de centelleo (generalmente de yoduro de sodio) capaz de detectar los fotones y transformarlos en un impulso eléctrico, unos tubos fotomultiplicadores capaces de amplificar este impulso eléctrico y un ordenador que procesa el impulso eléctrico y forma la imagen. El ordenador permite además ver y procesar las imágenes adquiridas.

La radiación emitida por el paciente atraviesa los orificios del colimador e incide sobre el cristal de centelleo, donde se producen destellos de luz que son captados por los tubos fotomultiplicadores.

Para cada suceso el ordenador realiza dos tipos de procesamiento. En primer lugar, se calcula la posición de cada centelleo. Puede considerarse que cada tubo tiene unas coordenadas x e y en un plano cartesiano, de forma que el tubo fotomultiplicador central es el origen. Por lo tanto puede considerarse que cada tubo fotomultiplicador contribuye con un valor positivo o negativo para la ubicación de x e y . Los tubos fotomultiplicadores más próximos al suceso captan el mayor número de sucesos luminosos, mientras que la contribución de los tubos más alejados es menor. Los

circuitos lógicos de la cámara se emplean para calcular las coordenadas más probables de la localización del suceso en el cristal mediante la suma de los pulsos x e y de todos los tubos fotomultiplicadores.

En segundo lugar, se calcula la intensidad final del impulso sumando las intensidades que vienen de todos los tubos fotomultiplicadores para realizar el análisis de la altura del pulso. Este pulso de sumación se llama pulso Z. Se emplea para determinar si el suceso detectado se engloba en el rango de energía deseado y si debería aceptarse para la formación de la imagen. Si su energía es menor o mayor se discrimina y se rechaza.

Por último, para la formación de la imagen, si el pulso Z se encuentra dentro de la ventana de aceptación energética, el píxel de la matriz del ordenador correspondiente a la posición estimada del suceso se incrementa (Cabrero FJ, 2004).

1.3.2.1.1.2. Fundamentos fisiológicos y bioquímicos

1.3.2.1.1.2.1. La somatostatina y sus receptores

La somatostatina es un péptido que tiene dos formas activas de 14 y 28 aminoácidos respectivamente (ambos péptidos son productos derivados de una pre-hormona). Tiene una estructura cíclica debida a la existencia de un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína. La somatostatina-14 es idéntica a los últimos 14 aminoácidos terminales de la somatostatina-28. La función de ambos péptidos reside en la región cíclica del péptido maduro en el cual la secuencia de aminoácidos Phe, D-Trp, Lys, Thr es esencial para la unión al receptor de somatostatina. El diseño de los análogos de la somatostatina está basado en esta propiedad. La cortistatina es un péptido de características similares a la somatostatina que se une a todos los receptores de somatostatina y a los receptores de hormona estimulante de la hormona de crecimiento. Sin embargo, no se conoce su función (Broglia F, 2007).

La somatostatina tiene una función reguladora y está ampliamente distribuida por el organismo humano. Se encuentra en el sistema nervioso central (hipotálamo, corteza cerebral, médula espinal y tronco del encéfalo), en algunos nervios periféricos, en las glándulas endocrinas, en el sistema inmune, en el tracto gastrointestinal y en el páncreas. En el sistema nervioso, la somatostatina actúa como un neurotransmisor mientras que en los otros tejidos, tiene una función endocrina cuando es liberada al torrente circulatorio o paracrina cuando actúa sobre las células vecinas.

Los **efectos fisiológicos** de la somatostatina son fundamentalmente inhibitorios. En el sistema nervioso central y periférico y en los órganos periféricos, la somatostatina disminuye la secreción endocrina y exocrina y el flujo vascular, reduce la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar e inhibe la liberación tanto fisiológica como tumoral de casi todas las hormonas intestinales (acetilcolina, vasopresina, colecistoquinina, hormona de crecimiento epitelial, glucagón, polipéptido inhibitorio gástrico, gastrina, insulina, motilina, neurotensina, polipeptido pancreático, secretina, serotonina, sustancia P, tirotropina, polipéptido vasoactivo intestinal, hormona del crecimiento y calcitonina) (Brazeau P, 1986).

La somatostatina posee también 1) un efecto antiproliferativo en tumores que ha sido puesto de manifiesto en cultivos de líneas celulares de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, numerosos modelos tumorales animales y numerosos tumores neuroendocrinos humanos; 2) un efecto de regulación específico de la respuesta del sistema inmune (Lamberts SW, 1991).

El **efecto inhibitorio** de la somatostatina en la secreción hormonal de varias glándulas llevó a pensar que la somatostatina podía ser beneficiosa en el tratamiento de numerosas enfermedades basadas en una hiperfunción glandular o sobreproducción hormonal tumoral (fundamentalmente debida a tumores neuroendocrinos). Sin embargo, la somatostatina resultó ser ineficaz para este fin ya que, tras la administración endovenosa es rápidamente degradada (en aproximadamente 3 minutos) por la acción enzimática. Por esta razón, a lo largo de los años 80, se desarrollaron una serie de análogos de la somatostatina más resistentes a la degradación enzimática que la propia somatostatina.

La molécula fue modificada de varias maneras siempre preservando la actividad biológica de la molécula original. Se introdujeron D-aminoácidos y se acortó la molécula original resultando en una serie de compuestos de 8 aminoácidos todos ellos análogos de la somatostatina que han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: octreótido, valpreótido y lanreótido.

Las acciones de la somatostatina sobre los tejidos están mediadas por los **receptores de somatostatina**, unos receptores de membrana de los cuales han sido clonados 5 subtipos (receptores de somatostatina tipos 1 a 5), que han recibido su nombre a medida que han ido descubriéndose (Patel YC, 1994). Todos ellos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por tener 7 dominios transmembrana. La parte extracelular es la responsable de la unión de la somatostatina al receptor, mientras que la parte intracelular transmite la señal al interior de la célula. La activación de los receptores de somatostatina inhibe la adenilato ciclasa (con una consecuente disminución del AMP cíclico intracelular) pero también regula otras vías de señalización como los canales iónicos, la tirosín-fosfatasa, las fosfolipasas C y A2 y la proteínquinasa C (Schonbrunn A, 1999).

Los receptores de somatostatina pueden dividirse en función de sus características farmacológicas y estructurales en dos subfamilias: los de la clase 1 (tipo 2, tipo 3 y tipo 5) por un lado y los de la clase 2 (tipo 1 y tipo 4) por otro (Reubi JC, 2000). Los receptores de clase 1 presentan una gran afinidad por los péptidos endógenos de somatostatina (somatostatina-14 y somatostatina-28) así como por los análogos de la somatostatina sintéticos (octreótido, lanreótido y valpreótido). Los receptores de clase 2 presentan afinidad únicamente por los péptidos endógenos (Reubi JC, 2000). Puesto que las imágenes de medicina nuclear están basadas en la unión de análogos de la somatostatina a los receptores de somatostatina, dan una idea de la expresión y distribución de los receptores tipo 2, tipo 3 y tipo 5 fundamentalmente.

Cada receptor de somatostatina es el producto de un único gen localizado en un cromosoma diferente. Esto permite una regulación de la expresión de los receptores específica de cada tejido y sugiere que la somatostatina puede tener distintas funciones

en distintos órganos. Cuatro de los genes son intrones (todos salvo el tipo 2). El tipo 2 tiene dos isoformas generadas a partir del mismo gen: tipo 2A y tipo 2B, una variante 23 aminoácidos más corta. La función de la tipo 2B es desconocida (Reubi JC, 2000).

Aparentemente, los receptores de somatostatina actúan en conjunto (Patel YC, 1999). Sin embargo, hay constancia de que existen acciones selectivas propias de algunos receptores (acción citotóxica del tipo 3, inhibición del crecimiento celular de los receptores tipo 1, tipo 2, tipo 4 y tipo 5). También existe un distinto grado de internalización dependiendo del receptor: el tipo 3 tiene el mayor índice de internalización mientras que el tipo 1 en ocasiones no se internaliza. Aquellos ligandos (habitualmente de pequeño tamaño y rápidamente degradables) que o bien no se internalizan o bien se internalizan muy poco tienen como consecuencia un tiempo de residencia en el interior de las células neuroendocrinas muy breve. Esta característica puede obstaculizar su uso en medicina nuclear.

Los receptores de somatostatina están expresados en muchos tejidos humanos normales, como el cerebro, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tiroides, el bazo (linfocitos activados), los riñones, las células inmunes, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso periférico (Sreedharan SP, 1989; Reubi JC, 1992; Reubi JC, 1997; Csaba Z, 2001).

Por otro lado, se han identificado receptores de somatostatina *in vitro* en un gran número de neoplasias humanas. En particular, es frecuente que en los tumores neuroendocrinos se encuentre una expresión de receptores de somatostatina de gran densidad. Por ejemplo, expresan receptores de somatostatina los adenomas pituitarios productores de GH, los adenomas no funcionantes, los tumores de los islotes pancreáticos, los tumores carcinoides del tracto intestinal y del pulmón, los feocromocitomas, los paragangliomas, el cáncer medular de tiroides y el carcinoma pulmonar de células pequeñas (Reubi JC, 1997). En la mayoría de estos tumores el receptor de somatostatina que se expresa mayoritariamente es el tipo 2 aunque puede que pequeñas cantidades de otros subtipos de receptores de somatostatina estén también presentes de manera concomitante (Reubi JC, 2001). También expresan receptores de

somatostatina los sarcomas y los carcinomas prostáticos. En estos el subtipo predominante es el tipo 1, mientras que en los adenomas no funcionantes de la hipófisis el subtipo predominante es el tipo 3. Se ha demostrado in vitro que las venas que rodean muchos de los carcinomas humanos expresan receptores de somatostatina independientemente de la expresión de receptores de somatostatina en el tumor (Denzler B, 1999). La presencia de receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos es la base del diagnóstico por la imagen con análogos de la somatostatina.

Además de la expresión de receptores de somatostatina en células tumorales, existe también expresión de receptores de somatostatina en lesiones no tumorales. Es importante conocer que existe expresión de receptores de somatostatina en linfocitos activados, macrófagos y fibroblastos. Los granulomas sarcoidóticos activos expresan receptores de somatostatina en las células epiteliales (Vanhagen PM, 1994); las articulaciones inflamadas en el contexto de una artritis reumatoide activa expresan receptores de somatostatina especialmente en los vasos de las membranas sinoviales (Reubi JC, 1994b); en la enfermedad inflamatoria intestinal existe expresión de receptores de somatostatina en el sistema vascular de la región del tracto intestinal afectada (Reubi JC, 1994a). La expresión de receptores de somatostatina no es por lo tanto específica de procesos tumorales.

Es de gran importancia conocer la expresión de los receptores de somatostatina tanto en los tejidos normales como en las lesiones no tumorales, ya que tiene relevancia tanto en el diagnóstico (fuente de falsos positivos) como en la terapia (especialmente a efectos dosimétricos).

1.3.2.1.1.2.1. Bioquímica del ¹¹¹In-pentetreótida

El primer radiotrazador usado en la gammagrafía con análogos de la somatostatina fue el [¹²³I, Tyr³] octreótida. Este radiotrazador presenta varios inconvenientes. En primer lugar, el marcaje del [Tyr³] octreotide con I¹²³ es complejo y solo es posible realizarlo en las radiofarmacias de algunos servicios de medicina nuclear. En segundo lugar, el

^{123}I con una determinada actividad específica es caro, difícil de encontrar y no siempre está fácilmente disponible. Por último, existe un importante acúmulo de radiotrazador en el intestino, ya que una gran parte del radiotrazador es rápidamente eliminado a través del hígado y del sistema biliar. Esto dificulta la interpretación de las imágenes planares y tomográficas del abdomen superior (Kwekkeboom DJ, 2004).

Gran parte de estos problemas fueron solucionados al sustituir el ^{123}I por ^{111}In . Por un lado, al tener una vida media más larga que el ^{123}I o que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, el ^{111}In permite realizar imágenes secuenciales en varios días, a las 24-48 horas de la inyección del radiotrazador. Por otro lado, el marcaje del ^{111}In al análogo de la somatostatina (octreótida) es más sencillo. Sin embargo, para el marcaje del ^{111}In al octreótida es necesaria la formación de un complejo entre la octreótida y un quelante. Un grupo quelante ácido, el DTPA, se une al grupo αNH_2 del N terminal del residuo D-Phe del octreótida (Krenning EP, 1993). [^{111}In -DTPA 0] octreótida o ^{111}In -pentetreótida, comercialmente conocido como Octreoscan[®], es el radiotrazador más frecuentemente utilizado en la realización de gammagrafías con análogos de la somatostatina.

1.3.2.1.1.2.3. Biodistribución del ^{111}In -pentetreótida

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

El radiotrazador se une con alta afinidad a los receptores de somatostatina tipo 2 y tipo 5, en menor grado al tipo 3 y mínimamente a los tipo 1 y tipo 4. El ^{111}In -pentetreótida se une a los receptores de somatostatina y el complejo radiotrazador-receptor es internalizado dentro de la célula mediante invaginación de la membrana plasmática y la formación de vesículas. Estas vesículas intracelulares llamadas endosomas, se acidifican rápidamente, lo que causa la disociación del ligando y del receptor. El ^{111}In -pentetreótida es transportado a los lisosomas, donde se procesa y los receptores son reciclados y enviados a la membrana plasmática mediante un proceso llamado

externalización. Todo el proceso lleva aproximadamente 15 minutos. La somatostatina es muy sensible a la acción de los lisosomas y su vida media dentro de la célula es muy breve. Sin embargo, las diferencias estructurales del ^{111}In -pentetreótida, una molécula más corta y con D-aminoácidos, la hacen más resistente a la acción de los lisosomas e impiden su paso a través de las membranas celulares.

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

1.3.2.1.1.2.4. Protocolo de adquisición de imágenes

La dosis empleada para la realización de imágenes con ^{111}In -pentetreótida es de 200 MBq (con por lo menos 10 μg de péptido). Esta dosis permite realizar, además de las imágenes planares, imágenes tomográficas que pueden mejorar la sensibilidad para la detección de tumores neuroendocrinos y facilitan una mejor localización anatómica. Por regla general, se adquieren imágenes planares de todo el cuerpo en proyecciones anterior y posterior y en ocasiones se completa el estudio con imágenes tomográficas de las zonas de mayor interés.

Debido a su vida media relativamente larga del ^{111}In -pentetreótida es posible realizar imágenes secuenciales a lo largo de varios días. El rápido aclaramiento renal del ^{111}In -pentetreótida permite realizar imágenes a las 4 horas de la inyección del radiotrazador. Sin embargo, también pueden adquirirse imágenes a las 24 horas obteniendo así una menor actividad de fondo. La realización de imágenes a las 48 horas está especialmente indicada en acúmulos focales de radiotrazador abdominales para distinguir acúmulos tumorales de acúmulos fisiológicos por eliminación intestinal del radiotrazador.

1.3.2.1.1.2.5. Distribución normal del radiotrazador

En una gammagrafía normal con ^{111}In -pentetreótida puede observarse captación en bazo, hígado y riñones y en algunos pacientes en el tiroides y la hipófisis. Puede observarse también en mayor o menor medida actividad en la vejiga urinaria y en el tracto gastrointestinal. La actividad observada en bazo, hígado, tiroides e hipófisis se debe a la unión del radiotrazador con receptores de somatostatina. Sin embargo, la actividad observada en riñón se debe fundamentalmente a la reabsorción del radiotrazador por las células tubulares renales tras el filtrado glomerular (aunque existen receptores de somatostatina en las células tubulares renales humanas) (Reubi JC, 1993). La mayor parte del radiotrazador se elimina a través del riñón, pero una pequeña parte se elimina a través del hígado y del sistema hepatobiliar, por lo que es frecuente observar actividad intestinal.

Existen una serie de circunstancias que pueden inducir a error en la interpretación de las imágenes: la visualización de la vesícula biliar, anormalidades tiroideas, bazo accesorio (Martínez-Rodríguez I, 2006), accidentes cerebrovasculares recientes, actividad en el lecho quirúrgico debido a una intervención reciente, actividad difusa en campos pulmonares tras tratamiento radioterápico o captación en glándulas mamarias entre otros (Gibril F, 1996). Otra circunstancia que puede inducir a una interpretación errónea de las imágenes con análogos de la somatostatina es la coexistencia de dos patologías que expresen receptores de somatostatina como, por ejemplo, una sarcoidosis y un tumor neuroendocrino.

Los análogos de la somatostatina no marcados con isótopos radiactivos usados en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos compiten con la captación del ^{111}In -pentetreótida. Por esa razón este tipo de fármacos suelen suspenderse unos días antes de la realización de la gammagrafía. Sin embargo, en ocasiones, el tratamiento con análogos de la somatostatina no marcados con isótopos puede producir una disminución de la captación hepática y esplénica que puede hacer que la captación de radiotrazador en las metástasis hepáticas parezca más intensa. Durante el tratamiento con análogos de

la somatostatina no marcados, la captación de radiotrazador está disminuida tanto en el bazo como en los tumores neuroendocrinos, ya que los receptores de somatostatina están bloqueados con análogos de la somatostatina no marcados. Sin embargo, aunque la captación de ^{111}In -pentetreótida esté disminuida durante el tratamiento (puede ser un 50% menor), los tumores neuroendocrinos permanecen visibles debido a que presentan una gran densidad de receptores de somatostatina (Kwekkeboom DJ, 2004). Este fenómeno debe ser tenido en cuenta, ya que indica que a pesar de que estos pacientes están siendo tratados con altas dosis de análogos de la somatostatina no marcados (1500 $\mu\text{d/d}$ o más si la administración es subcutánea) aún existen muchos de receptores de somatostatina que no están ocupados.

1.3.2.1.2. Otros radiotrazadores análogos de la somatostatina

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreótida (Neotect[®]) es otro análogo de la somatostatina comercializado que ha sido aprobado especialmente para el diagnóstico de cáncer pulmonar en pacientes con nódulos pulmonares (Menda Y, 2002). Debido a la gran actividad de fondo de la región abdominal y a la corta vida media del isótopo que no permite realizar imágenes tardías, este radiotrazador no resulta especialmente adecuado para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos abdominales (Lebtahi R, 2002).

[^{111}In -DOTA] lanreótida es otro análogo de la somatostatina con un perfil de afinidad por los receptores de somatostatina ligeramente diferente que el ^{111}In -pentetreótida (Reubi JC, 2000). En comparación con este último, tiene una menor sensibilidad para detectar tumores neuroendocrinos pero presenta ventajas diagnósticas en otro tipo de tumores, como puede ser el cáncer diferenciado de tiroides (Virgolini I, 2002).

1.3.2.2. Otros radiotrazadores empleados en el estudio de los tumores neuroendocrinos

1.3.2.2.1. Gammagrafía con metayodobencilguanidina

La metayodobencilguanidina (MIBG) fue inicialmente utilizada en 1980 para el estudio de la médula suprarrenal (Wieland DM, 1980). Poco después se descubrió que también podía usarse para el diagnóstico de neuroblastomas y un amplio rango de tumores neuroendocrinos (Kimmig B, 1984; Fischer M, 1984; Endo K, 1984; Smit A, 1984; Von Moll L, 1987). Actualmente siguen considerándose nuevos usos para este radiotrazador y se están desarrollando estudios para evaluar el estado funcional de la inervación simpática adrenérgica de diversos órganos como el corazón, las glándulas salivares, el pulmón o el bazo (Sisson JC, 1987; Giordano A, 1997; Patel AD, 2002). Sin embargo, la principal aplicación clínica de este radiotrazador sigue siendo el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos. Debido a la captación selectiva de este radiotrazador por este tipo de tumores y a que queda retenido de forma prolongada en el interior de las células tumorales se ha valorado el uso de este compuesto para terapia metabólica (Mitjavila M, 2002).

1.3.2.2.1.1. Características químicas y biológicas de la MIBG

La MIBG comparte las características estructurales de la noradrenalina, un neurotransmisor adrenérgico, y tiene un comportamiento similar. Tras su inyección endovenosa, la MIBG es rápidamente captada desde el compartimento vascular, al igual que la noradrenalina, a través de un sistema localizado en la membrana celular de las células simpáticas sodio y energía dependiente (mecanismo de captación tipo 1). Una vez en el citoplasma celular, la MIBG es transportada activamente dentro de las vesículas intracelulares de almacenamiento de catecolaminas mediante un transportador ATPasa dependiente sensible a la reserpina. Desde estas vesículas es posteriormente liberada a la hendidura sináptica y recaptada otra vez. Este proceso de captación permite a la MIBG entrar en las vías metabólicas de la noradrenalina y el almacenamiento

prolongado en las vesículas intracelulares hace posible la realización de imágenes. A diferencia de la noradrenalina la MIBG no se une a los receptores postsinápticos y es metabolizada mínimamente. La mayor parte del radiotrazador se excreta inalterada a través de los riñones (aproximadamente el 85% de la radioactividad se excreta en 4 días; aproximadamente el 55% en las primeras 24 horas). Del 1-4% de la actividad se excreta a través de las heces, mientras que una mínima cantidad de radiotrazador puede detectarse en la saliva, el sudor y el aliento.

2.2.2.1.2. Radiotrazadores

El ^{131}I -MIBG y el ^{123}I -MIBG son radiotrazadores que están comercializados para su uso con fines diagnósticos. El ^{123}I -MIBG presenta unas características físicas más favorables que el ^{131}I -MIBG como son la emisión de fotones gamma con energía de 159 keV; una vida media de 13,2 horas; y una menor emisión de partículas que favorece una dosimetría más ventajosa. Estas características físicas y la experiencia clínica, indican que el ^{123}I -MIBG es mejor radiotrazador que el ^{131}I -MIBG porque su emisión gamma 1) es más adecuada para la obtención de imágenes en una gammacámara y también para la detección intraoperatoria de los tumores; 2) permite una mejor calidad de imagen y una mayor sensibilidad; 3) y presenta una mayor densidad de flujo fotónico que permite realizar imágenes tomográficas SPECT de mayor calidad. Sin embargo, debido a su mayor disponibilidad, menor coste y mayor vida media (que permite la obtención de imágenes tardías) el ^{131}I -MIBG sigue usándose en la rutina clínica. Por otro lado el ^{131}I -MIBG puede usarse también para terapia metabólica.

1.3.2.2.1.3. Patrón normal

En los pacientes normales se observa, en las imágenes precoces, captación de radiotrazador en el corazón y en los pulmones. Las glándulas salivares, el hígado, el bazo y la vejiga pueden verse a lo largo de todo el estudio. Puede observarse actividad en el colon, especialmente en las imágenes tardías, en un 20% de los pacientes. En ocasiones puede observarse una captación cardiaca disminuida o ausente que suele estar

relacionada con un aclaramiento rápido debido a un incremento en la actividad nerviosa simpática en pacientes con feocromocitoma, con enfermedades diversas o incluso en pacientes sanos. Las glándulas suprarrenales pueden observarse frecuentemente cuando se usa ^{123}I -MIBG, sin embargo se ven pocas veces cuando el radiotrazador es ^{131}I -MIBG. No suele observarse actividad en hueso por lo que la columna vertebral suele aparecer como un área fotopénica.

2.2.2.2. Gammagrafía ósea

Debido a su elevada sensibilidad, la gammagrafía ósea es la técnica de elección en la detección de metástasis óseas. La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ósea varían entre 62-100% y 78-100% respectivamente según la técnica empleada para la realización de las imágenes y la población de pacientes estudiados (Hamaoka T, 2004; Blake GM, 2001). Además, esta técnica presenta una gran disponibilidad y permite la visualización de todo el esqueleto en un tiempo y con un coste razonables (Tryciecky EW, 1997; Even-Sapir E, 2006).

1.3.2.2.1. Radiotrazadores en la gammagrafía ósea

Se han estudiado numerosos radiotrazadores óseos, algunos de los cuales están actualmente en desuso, como por ejemplo el Fluor-32 (^{32}F) que fue el radiotrazador de elección para la realización de las gammagrafías óseas hasta la década de los 70. Estos radiotrazadores fueron sustituidos por moléculas de la familia de los fosfatos marcadas con Tecnecio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

La primera de estas moléculas fue el pirofosfato marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Posteriormente esta molécula de pirofosfato fue reemplazada por polifosfatos de cadena más larga. A su vez los polifosfatos fueron sustituidos por difosfonatos, más estables en el interior del organismo y con un aclaramiento de la actividad de fondo más rápido.

Durante más de 20 años, los radiotrazadores predominantes para la realización de las gammagrafías óseas han sido los difosfonatos unidos a ^{99m}Tc (metilén difosfonato, hidroximetilén difosfonato o dicarboxi-propano difosfonato). Las comparaciones entre los distintos difosfonatos han mostrado pequeñas diferencias en el índice de excreción y el grado de retención en el tejido óseo, pero en conjunto presentan una capacidad similar para la detección de metástasis óseas (Paulwels EK, 2001).

1.3.2.2.2. Mecanismo de captación del ^{99m}Tc -difosfonato

El tejido óseo está formado por osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, tejido mineral (carbonato cálcico, fosfato cálcico e hidroxiapatita) y tejido conectivo. Los osteoblastos son los productores de la matriz extracelular que se mineralizará en el transcurso de la formación ósea, mientras que los osteoclastos reabsorben el hueso.

La primera condición para que el radiotrazador se acumule en el hueso es que el flujo sanguíneo esté conservado. La incorporación se realiza en la superficie de la matriz mineral ósea, en los cristales de hidroxiapatita. El grado de captación de radiotrazador es proporcional a la presencia de estos cristales de hidroxiapatita, y esto a su vez es proporcional al grado de actividad osteoblástica y por tanto al recambio metabólico óseo (Blake GM, 2001; Schirrmester H, 1999). La mayor parte de las lesiones óseas presentan un aumento de la actividad osteoblástica y por tanto un aumento de la captación de radiotrazador (Tryciecky EW, 1997).

1.3.2.2.3. Patrón normal de la gammagrafía ósea

Tras su inyección intravenosa, el ^{99m}Tc -difosfonatos se distribuye rápidamente por el compartimento vascular, desde donde es captado con avidéz por el hueso y simultáneamente por el riñón. Aunque el pico de captación ósea tiene lugar una hora después de la inyección, la relación entre la actividad en el tejido óseo y la actividad en las partes blandas es óptima a las 6-12 horas. Puesto que la semivida del ^{99m}Tc es relativamente corta (6 horas), las imágenes suelen obtenerse a las 2-4 horas tras la

inyección. En este momento los niveles séricos de radiotrazador en los pacientes con función renal normal han descendido hasta el 3-5% de la dosis inyectada. Debe tenerse en cuenta que la semivida del ^{99m}Tc limita la obtención de imágenes hasta aproximadamente 24 horas después de la inyección del radiotrazador.

La localización del radiotrazador se encuentra reducida en las áreas infartadas o con una reducción o ausencia de irrigación. La captación también es menor en las áreas que han sufrido una destrucción importante como consecuencia de metástasis muy agresivas (líticas).

La imagen de normalidad muestra una captación ósea cuya intensidad dependerá del recambio óseo que allí se produzca, por lo que en el esqueleto axial es mayor que en las costillas o extremidades. Dentro del patrón de normalidad se verán las siluetas renales y la vejiga con mayor o menor intensidad en función del tiempo que haya transcurrido tras la inyección del radiotrazador.

1.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones

Durante las últimas décadas, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha pasado de ser una herramienta de investigación para convertirse en una potente herramienta diagnóstica con una amplia aplicación en la clínica diaria. Paralelamente al desarrollo de la gammagrafía PET se ha incrementado el interés en el desarrollo de nuevos radiotrazadores PET. Los radiotrazadores PET se han utilizado en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos solo a partir de la última década. Las moléculas diana que se han usado para la síntesis de radiotrazadores PET empleados en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos son: 1) los receptores de somatostatina, 2) la vía de síntesis de la serotonina, 3) el almacenamiento de las aminas bioactivas, 4) el transporte de catecolaminas y 5) el metabolismo de la glucosa.

1.3.2.3.1. Análogos de la somatostatina

El Galio-68 (^{68}Ga) es un isótopo con un 89% de emisión de positrones (511 keV) y 3,2% de emisión gamma (1.077 keV). Tiene una vida media de 68 minutos y se obtiene fácilmente a través de la elución de un generador de Germanio-68 (^{68}Ge). El ^{68}Ge tiene una vida media larga (270,8 días) por lo que es posible usar el generador durante un periodo de 9 meses a un año dependiendo de la demanda de ^{68}Ga . El uso de generadores evita el alto coste que supone poner en marcha y mantener un ciclotrón.

El ^{68}Ga puede unirse de manera muy sólida a un octreopéptido (análogo de la somatostatina) mediante un quelante (DOTA) formando un complejo DOTA/octreopéptido. El primer complejo sintetizado fue el DOTA-TOC ([DOTA, Tyr³]octreótido), pero pronto se sintetizaron otros como el DOTA-NOC ([DOTA, 1-Nal³]octreótido) o DOTA-TATE ([DOTA, Try³, Thr⁸]octreótido). Este tipo de compuestos muestra una gran afinidad por los receptores de somatostatina, especialmente por el tipo 2, mayor incluso que la que presenta el ^{111}In -pentetreótida (entre otras cosas, debido a que la presencia del ^{68}Ga en la cavidad del DOTA aumenta la afinidad del radiotrazador por los receptores de somatostatina comparada con la que presenta cuando se une a otros isótopos como el ^{90}Y o en ^{111}In (Antunes P, 2007). El que presenta una afinidad más intensa por el tipo 2 es el complejo DOTA-TATE seguido del complejo DOTA-TOC y del DOTA-NOC. El complejo DOTA-NOC presenta además una afinidad por los receptores tipo 3 y tipo 5 mayor que los complejos DOTA-TATE y DOTA-TOC y el ^{111}In pentetreótido (Rufini V, 2006). Estudios recientes determinan que resulta más eficaz para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendocrinos el uso de ^{68}Ga DOTA-NOC (frente a ^{68}Ga DOTA-TATE, ^{68}Ga DOTA-TOC o ^{111}In octreótido) (Prasad V, 2010a; Prasad V, 2010b).

Aparte de la mayor afinidad que presentan los radiotrazadores PET por los receptores de somatostatina, las imágenes PET tienen una mayor resolución espacial que las imágenes SPECT. Por esta razón, la sensibilidad de los equipos PET es mejor que las de los equipos SPECT (Gabriel M, 2007; Buchmann I, 2007; Ruf J, 2010; Krenning EP,

1993). La ventaja de este tipo de radiotrazadores frente al resto de las técnicas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos es que con los análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga es posible establecer con una gran fiabilidad el estado de los receptores de somatostatina previo al tratamiento con análogos de la somatostatina marcados con isótopos radiactivos dando lugar a una nueva modalidad diagnóstica terapéutica conocida como “*Theranostics*” (Baum RP, 2012; Sainz-Esteban A, 2012)

1.3.2.3.2. Radiotrazadores basados en la vía de síntesis de la serotonina

La serotonina, frecuentemente sintetizada en exceso en los tumores neuroendocrinos y responsable en gran medida del síndrome carcinoide, tiene como precursor el triptófano. Uno de los metabolitos intermediarios en la producción de la serotonina (el 5-hidroxitriptófano) ha sido marcado con ^{11}C , lo que ha permitido realizar imágenes PET con este radiotrazador. Desafortunadamente las dificultades técnicas en el proceso de marcaje hacen que este compuesto no sea adecuado para una producción extensa.

1.3.2.3.3. Radiotrazadores basados en la producción y almacenamiento de aminas bioactivas

La L-dihidroxiifenilalanina (L-DOPA) es un aminoácido aromático que puede marcarse con ^{11}C o ^{18}F . Estudios recientes han demostrado un aumento de la actividad de L-DOPA decarboxilasa en el 80% de los tumores neuroendocrinos, y se ha sugerido que este parámetro podría ser un marcador de la actividad tumoral (Hoegerle S, 2001).

1.3.2.3.4. Radiotrazadores basados en el transporte de las catecolaminas

Dado el éxito de la MIBG, se ha desarrollado una serie de radiotrazadores PET basados en el transporte de las catecolaminas. Los feocromocitomas, los neuroblastomas y otros tumores con tejido cromafín son capaces de producir adrenalina y noradrenalina y almacenar múltiples precursores de estas aminas usando los transportadores para

catecolaminas. La ^{11}C -adrenalina y ^{11}C -hidroxiadrenalina son análogos de las catecolaminas y la ^{18}F -fluorodopamina es un precursor de las catecolaminas. Tienen un mecanismo de captación similar al de la MIBG. Por esta razón es frecuente que su captación esté también interferida por determinados fármacos.

1.3.2.3.5. Radiotrazadores basados en el aumento del metabolismo de la glucosa

La ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG) es un análogo estable de la glucosa en el cual uno de los grupos OH del anillo de la glucosa ha sido reemplazado por un átomo de ^{18}F (isótopo emisor de positrones obtenido en un ciclotrón; vida media de 109,8 minutos).

La utilización de la ^{18}F -FDG en el diagnóstico de los tumores se basa en la relación existente entre el aumento de la tasa glucolítica y la tasa de proliferación tumoral, es decir el aumento del metabolismo de glucosa presente en una gran variedad de tumores debido a un aumento de la demanda energética necesaria para la multiplicación celular.

Aunque es el radiotrazador PET más utilizado en los estudios oncológicos, no es el de elección en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (salvo en el carcinoma pulmonar de células pequeñas) ya que estos tienen un crecimiento lento, no presentan captación de glucosa y por ello no son fácilmente visualizados con este radiotrazador. La ^{18}F -FDG se reserva para tumores neuroendocrinos desdiferenciados que han perdido la capacidad de expresar receptores de somatostatina y en cambio presentan un comportamiento más agresivo con aumento del metabolismo de la glucosa (Adams S, 1998; Von Falck C, 2007; Kayani I, 2008; Kayani I, 2009).

La ^{18}F -FDG entra en las células mediante proteínas transportadoras de membrana (GLUT 1 y GLUT 5). En el interior de la célula, la ^{18}F -FDG es fosforilada, al igual que la glucosa, por una hexoquinasa. A partir de este punto, no sigue la vía metabólica de la glucosa y queda atrapada en las células en forma de ^{18}F -FDG-6-fosfato. Es frecuente que tanto las proteínas transportadoras como la hexoquinasa estén sobreexpresadas en las células cancerosas.

Tras la inyección intravenosa de ^{18}F -FDG, esta se distribuye por el espacio vascular y de ahí es captada por las células. A los 60 minutos de la inyección, la ^{18}F -FDG puede verse en el cerebro, hígado, corazón, riñones y tracto urinario. La mayor parte de la ^{18}F -FDG se excreta por orina pero existe también, aunque en menor medida, excreción de ^{18}F -FDG a través de la mucosa intestinal.

1.3.2.4. Equipos híbridos SPECT/CT y PET/CT

Las gammagrafías son imágenes fisiológicas que dan información sobre la función (normal o anormal) de un amplio conjunto de órganos, proporcionando una importante información diagnóstica en una gran variedad de enfermedades. Para la realización de una gammagrafía es necesario introducir en el interior del paciente un radiotrazador, es decir un fármaco que va unido a una partícula radiactiva. Una vez en el interior del organismo, este se distribuye siguiendo una vía metabólica fisiológica. La gammacámara es el instrumento que permite recoger la distribución del radiotrazador en el organismo en forma de imágenes. Consta de una serie de elementos que permiten detectar la radiación emitida por el radiotrazador y transformarla en imágenes. Inicialmente, las imágenes de medicina nuclear eran sobre todo imágenes planares. Las imágenes planares son sencillas de adquirir e interpretar pero presentan el inconveniente de la superposición de planos: algunas estructuras se superponen y ocultan otras, dificultando así el diagnóstico. Debido a las limitaciones de los estudios planares, surgió la necesidad de desarrollar sistemas de adquisición que hicieran posibles los estudios tomográficos: así surgieron el SPECT y el PET. Paralelamente al desarrollo de los sistemas tomográficos de medicina nuclear y por razones análogas, se experimentó un desarrollo de los sistemas tomográficos radiológicos como el CT (previamente descritos en el apartado 1.3.1.1.1. Fundamentos técnicos de la tomografía computarizada).

La principal limitación de los estudios de medicina nuclear (planares o tomográficos) es la falta de información anatómica. Las lesiones, aun cuando presentan una elevada captación de radiotrazador, pueden resultar difíciles de localizar e interpretarse como captación en tejidos adyacentes, lo que supone una disminución de la sensibilidad. Esto es particularmente problemático en aquellas regiones en las que existe una elevada

captación de radiotrazador de manera fisiológica. Por ejemplo, en el caso de los tumores neuroendocrinos la región más problemática es, quizás, la región abdominal, ya que es posible que adenopatías localizadas en el abdomen sean confundidas con acúmulo fisiológico del radiotrazador en intestino. Por otro lado, los radiotrazadores no son tumor-específicos y muestran un aumento de la captación también en algunas lesiones benignas y acúmulo fisiológico en determinadas regiones como el intestino o el tracto urinario. Esto supone un aumento de los hallazgos falsos positivos.

Inversamente, los estudios radiológicos proporcionan imágenes de gran calidad de las estructuras tisulares y una información morfológica muy detallada, pero apenas dan información sobre la función.

Por esta razón, y desde hace mucho tiempo, las imágenes de medicina nuclear se emplean para complementar a las imágenes radiológicas y viceversa, ya que la sensibilidad y la especificidad de ambas técnicas juntas es mayor que la que muestra cualquiera de ellas por separado.

Por otro lado, una ventaja añadida de las imágenes de fusión es que las imágenes de medicina nuclear se presentan en un formato anatómico, que es más sencillo de interpretar. Las imágenes radiológicas, aparte de ser más habituales, tienen una interpretación más intuitiva y son la técnica de imagen con la que el clínico está más familiarizado. Por esta razón, las imágenes gammagráficas, cuando se presentan unidas a las imágenes morfológicas, tienen como consecuencia una mejor aceptación y un aumento de la confianza en estas técnicas (Bockisch A, 2009).

1.3.2.4.1. Intentos de correregistro y fusión

La correlación anatómico-funcional puede realizarse de distintas maneras. La manera más sencilla e intuitiva consiste en valorar ambas imágenes conjuntamente, estudiando primero las imágenes de medicina nuclear y luego las radiológicas o viceversa. Sin

embargo, este procedimiento resulta insuficiente en la mayoría de los casos, y especialmente en el caso de estudios tomográficos.

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

Con el fin de realizar estas imágenes de fusión, es fundamental que exista una serie de referencias anatómicas externas, internas o una combinación de ambas. Para la obtención de marcadores anatómicos se han ideado diversos protocolos. Uno de ellos (empleado en el estudio de tumores neuroendocrinos con ^{111}In -pentetreótida) consiste en inyectar al paciente una dosis de difosfonatos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y emplear las estructuras óseas esqueléticas visualizadas en la gammagrafía ósea como marcadores anatómicos (Perault C, 1997). Aunque este sistema mejoró la localización de las lesiones vistas en las gammagrafías con ^{111}In -pentetreótida, sin embargo tiene como inconvenientes que es necesaria la inyección de un segundo radiotrazador y que resulta incómodo en la práctica clínica diaria. Otro sistema para la fusión de imágenes realizadas en equipos y en días diferentes consiste en la utilización de dispositivos de plástico que aseguren que la posición del paciente es la misma en los dos equipos (Gabriel M, 2005).

Los algoritmos matemáticos usados inicialmente para la fusión de imágenes comprendían translaciones lineares simples, rotaciones y cambios en el tamaño de las

imágenes en dos dimensiones. Con el fin de solventar las dificultades en la alineación de las imágenes (debidas a los cambios de posición del paciente o de los órganos internos) estos algoritmos matemáticos se complicaron y se incluyeron transformaciones elásticas o técnicas más complejas de deformación de la imagen.

A pesar de las dificultades inherentes a la realización de estas imágenes de fusión que suponían una difícil coordinación de los Servicios de Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico, unos complicados sistemas informáticos y una importante pérdida de tiempo, el beneficio obtenido era tan significativo, que fue suficiente como para que se abriera una línea de investigación que explorara la posibilidad de fusionar físicamente los sistemas de obtención de imágenes de ambas modalidades. De esta manera, se obtendrían imágenes en un formato determinado que permitiera fusionarlas inmediatamente. La presencia del CT en el estudio gammagráfico permitiría una localización anatómica más precisa de las captaciones de radiotrazador, la caracterización de cada lesión tanto por su patrón gammagráfico como por su morfología y además la posibilidad de utilizar los datos del CT para la realización de la corrección de atenuación evitando así el uso de fuentes radiactivas externas.

A lo largo de las dos últimas décadas, gracias al trabajo de algunos equipos pioneros, se han desarrollado sistemas híbridos SPECT/CT y PET/CT cuyo uso está cada vez más extendido (Hasegawa BH, 2002; Townsend DW, 2002). Estos equipos son capaces de adquirir imágenes tanto funcionales (SPECT o PET) como morfológicas (CT) en la misma sesión y sin necesidad de cambiar de posición al paciente. De esta manera la fusión de las imágenes es muy fiable y evita los problemas derivados de una colocación diferente del paciente, que son propios de la fusión de imágenes obtenidas en distintos aparatos. Esta aportación ha dado lugar a la existencia de numerosos protocolos que buscan el mejor rendimiento diagnóstico (Wong KK, 2011; Mariani G, 2010; Keidar Z, 2003).

1.3.2.4.2. Equipos híbridos SPECT/CT

Los primeros equipos híbridos SPECT/CT consistían en un gammacámara de doble cabezal colocada en frente de un CT que compartía con este último la mesa de exploración. El primer equipo híbrido fue introducido en 1999 por General Electric Healthcare Systems y constaba de un CT de adquisición lenta (no helicoidal) (Patton JA, 2000). Las imágenes adquiridas con este CT no eran de una calidad óptima y no podían usarse con fines diagnósticos pero sí servían para usarlas como corrección de atenuación. El CT de adquisición lenta presentaba la ventaja de que en las zonas en las que hay movimiento fisiológico (como por ejemplo las bases pulmonares y el abdomen superior) las imágenes eran similares a las del SPECT. Sin embargo, presentaba la desventaja de que al adquirirse durante un tiempo prolongado era más fácil que estuviera artefactado por movimientos del paciente y que ello produjese, a su vez, artefactos en la corrección de atenuación.

Posteriormente, se introdujeron modelos de SPECT/CT en los cuales el CT era un sistema diagnóstico ya existente previamente en el comercio. Este es el caso del equipo híbrido SPECT/CT dual-head E-Cam de Siemens Healthcare comercializado en 2004. En el caso de estos equipos, las imágenes del CT eran de gran calidad y podían usarse como herramienta diagnóstica además de para la realización de la corrección de atenuación. La dosis de radiación de estos sistemas es de 20 mGy (2 rads) en el caso de emplear el sistema para obtener imágenes de calidad suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, todos estos sistemas CT pueden operar con una dosis de radiación más baja obteniéndose imágenes de menor calidad pero con la calidad suficiente para realizar la corrección de atenuación y la localización anatómica. Debido al éxito que han experimentado los sistemas SPECT/CT, se han ido desarrollando nuevos equipos que constan de un CT diagnóstico de hasta 64 detectores.

1.3.2.4.3. Problemas metodológicos del SPECT/CT

1.3.2.4.3.1. Corrección de atenuación basada en el CT

Los equipos híbridos fueron inicialmente introducidos con el fin de realizar una corrección de atenuación con imágenes fiables que permitiera evitar el uso de fuentes radiactivas externas (Hasegawa BH, 1989). Mediante el uso de fuentes radiactivas externas se obtienen unos datos (datos de transmisión) con los que se realiza un mapa de coeficientes de atenuación. Los datos de emisión son los que se obtienen cuando se adquieren imágenes de un paciente al que previamente se ha inyectado un radiotrazador. En el caso concreto de las imágenes tomográficas para una interpretación fiable de los datos de emisión se requiere una corrección de atenuación. Esta corrección de atenuación se realiza mediante los datos de transmisión obtenidos con fuentes de Gadolinio-153 (^{153}Gd) (Bailey DL, 1987) o de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tsui, 1989) entre otros.

Mediante el CT (estudio de transmisión) se obtiene un mapa de coeficientes de atenuación fiable que permite realizar una corrección de atenuación específica para cada paciente. El CT ofrece dos ventajas fundamentales frente al uso de fuentes radiactivas externas, que son la brevedad del tiempo que tarda en adquirirse y la menor cantidad de ruido. Es fundamental conocer que cualquier ruido o error en la corrección de atenuación se traduce inmediatamente en un error en las imágenes de medicina nuclear (SPECT; estudio de emisión). Por lo tanto, cualquier reducción en el ruido en los datos de transmisión contribuye de manera directa a la calidad de la imagen de los datos de emisión. Por otro lado, al reducir el tiempo de adquisición se reduce también la posibilidad de movimientos del paciente (Patton JA, 2009).

1.3.2.4.3.2. CT con contraste

Es frecuente que los CT diagnósticos se realicen tras la administración de un contraste que facilita la visualización de algunos tejidos. El contraste endovenoso está especialmente indicado en los estudios de cabeza y cuello, en los que resulta difícil

distinguir las estructuras anatómicas sin la ayuda de este. El medio de contraste oral se usa frecuentemente en estudios PET/CT en muchos centros; sin embargo, el contraste endovenoso se usa con menor frecuencia, debido a que puede originar efectos secundarios de gran gravedad (nefropatía tóxica inducida por contrastes, reacciones alérgicas graves, etc.). Por ello su uso queda reservado a aquellos casos en los que el CT se realice no solo con fines de localización anatómica y corrección de atenuación, sino con fines diagnósticos. En el caso del SPECT/CT, el uso de medios de contraste está aun menos difundido que en el PET/CT.

El principal problema derivado del uso de medios de contraste radiológicos es que el mapa de corrección de atenuación derivado del CT puede sobreestimar los coeficientes de atenuación en las áreas en las que exista un acúmulo significativo de contraste (ya que aumenta el coeficiente de absorción de los rayos X). En este caso, este error se propaga directamente a los datos de emisión (del SPECT) y resulta en una sobrecorrección de las zonas en las que existe un intenso acúmulo de contraste que resulta en un área con un aparente aumento de la captación de radiotrazador. Este tipo de artefactos son raros y pueden ponerse de manifiesto al comparar las imágenes corregidas con las no corregidas por el mapa de coeficientes de atenuación. En estas últimas, no aparece el aumento de captación de radiotrazador visible en las imágenes corregidas.

1.3.2.4.3.3. Movimientos durante o entre los dos estudios

Es difícil suprimir por completo los movimientos voluntarios del paciente durante o entre la adquisición de los dos estudios. Es más, los movimientos involuntarios debidos a la contracción cardíaca, la respiración o los movimientos intestinales no pueden evitarse. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta los efectos de los distintos movimientos que pueden ocurrir durante la adquisición de imágenes. El movimiento del paciente entre los dos estudios da como resultado una mala fusión de imágenes que puede corregirse mediante la realineación de los dos estudios. Los sistemas híbridos, por tanto, no suprimen por completo la necesidad de una fusión de imágenes mediante programas informáticos. Cuando no es posible corregir los defectos de alineación,

aparece una serie de artefactos en los datos corregidos. Los movimientos durante la adquisición de los estudios de emisión no son raros, ya que la adquisición de los estudios de emisión es lenta y puede llevar mucho tiempo (en ocasiones hasta 40 minutos). Estos movimientos suelen tener como consecuencia un emborronamiento de las imágenes finales. El movimiento durante las imágenes de CT es menos frecuente ya que la velocidad de adquisición de las imágenes de CT (escasos segundos) hace poco probable que existan movimientos. Los artefactos de movimiento en forma de bandas o rayas en el CT afectan directamente a la calidad de las imágenes de emisión (SPECT).

1.3.2.4.3.4. Movimientos respiratorios

La corrección de los artefactos debidos a los movimientos respiratorios es un aspecto complejo en la imagen de fusión. Las imágenes tomográficas de medicina nuclear tardan en adquirirse entre 20 y 40 minutos dependiendo del tipo de estudio realizado. Por esta razón, la adquisición de imágenes se realiza mientras el paciente respira normalmente. En los primeros equipos híbridos el tiempo necesario de adquisición para las imágenes del CT era relativamente largo y más parecido al empleado en la adquisición de los estudios de medicina nuclear. Por esta razón, los artefactos por movimientos respiratorios estaban compensados en ambas pruebas. Sin embargo, con la llegada de sistemas CT más modernos, el tiempo de exploración se acortó notablemente. Por esta razón y con el fin de valorar las bases pulmonares, los estudios diagnósticos de CT se realizan habitualmente conteniendo la respiración en inspiración forzada. Cuando este protocolo respiratorio se emplea en la realización de SPECT/CT, los datos del SPECT y del CT ya no concuerdan. Esto se traduce en una falta de exactitud en la corrección de atenuación que se suma al artefacto por el propio movimiento diafragmático.

Se han realizado esfuerzos para intentar corregir los efectos de los movimientos respiratorios en las imágenes. Lo más habitual es que se realicen protocolos respiratorios para la adquisición del CT que consisten en que el paciente contenga la respiración en espiración normal mientras el CT adquiere las imágenes de la región diafragmática (generalmente menos de 15 segundos). Con la ayuda de estos protocolos,

es posible disminuir los artefactos respiratorios de una manera significativa por lo que algunos autores los consideran muy recomendables (Bockisch A, 2009).

1.3.2.4.3.5. Dosis de radiación recibidas

Existe un interés creciente por la dosis de radiación recibida por el paciente tras la realización de pruebas de imagen, especialmente debido a que en los últimos años esta ha aumentado notablemente. Los parámetros de adquisición del CT asociado a una exploración de medicina nuclear suelen estar elegidos para limitar la dosis de radiación a la que se expone al paciente, especialmente en el caso de la realización de CT no diagnósticos (únicamente para localización anatómica y corrección de atenuación). La principal medida para disminuir la dosis de radiación emitida consiste en disminuir el producto entre intensidad de la corriente del filamento catódico que produce el haz de rayos y el tiempo de exposición (es decir el miliamperaje). Algunos sistemas SPECT/CT tienen un CT de bajo coste que opera a bajo miliamperaje, pero también tiene tiempos de exploración más largos, de manera que la exposición del paciente no es tan baja como cabría pensar. La dosis de radiación de una exploración de cuerpo entero SPECT/CT con un CT diagnóstico (depende del radiotrazador usado) oscila entre 20-30 mSv y puede ser reducida a 5-15 mSv si se realiza un CT de baja dosis (Patton JA, 2009).

1.3.2.4.4. SPECT/CT en los tumores neuroendocrinos

La especificidad de los radiotrazador empleados en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos, fundamentalmente los análogos de la somatostatina, se ve reducida por el acúmulo de los radiotrazadores en tejidos no neoplásicos. Por ejemplo, existe una captación específica en la glándula hipófisis, en el tiroides o en el bazo porque en estos órganos existen células que expresan receptores de somatostatina. Además, este tipo de radiotrazadores se acumulan en el hígado, en la vesícula biliar, en el riñón y en la vejiga porque se eliminan a través de estos órganos. Puede verse también acúmulo patológico de radiotrazador en algunos procesos inflamatorios. Las imágenes híbridas SPECT/CT

permiten distinguir entre la captación tumoral y la captación fisiológica en tejidos sanos o no tumorales, lo cual supone un incremento en la exactitud diagnóstica (Perri M, 2008; Krausz Y, 2003; PfannenberG AC, 2003; Hillel PG, 2006). También se ha estudiado el impacto del SPECT/CT en el manejo de los pacientes. En aproximadamente un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos se producen cambios en el manejo clínico cuando en lugar de realizarse un SPECT se les realiza un SPECT/CT (Perri M, 2008; Krausz Y, 2003; PfannenberG AC, 2003; Hillel PG, 2006).

OBJETIVOS

2. Objetivos

Teniendo en cuenta la hipótesis anterior, los objetivos de nuestro estudio son los siguientes:

1. Valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, falsos positivos y falsos negativos del SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida en el estudio de tumores neuroendocrinos frente a la anatomía patológica en los casos en los que estuviera disponible o frente a otras técnicas de imagen o seguimiento clínico.
2. Comparar la técnica híbrida SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida en el estudio de tumores neuroendocrinos con la técnica convencional de SPECT y RCT con ^{111}In -pentetreótida.
3. Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes a los que se ha realizado un SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida para el estudio de tumores neuroendocrinos.
4. Describir las características histológicas, bioquímicas y hormonales de los tumores neuroendocrinos de los pacientes a los que se ha realizado un SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida.
5. Describir las indicaciones por las que se solicita una prueba de imagen SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida.
6. Describir la metodología, tiempos de adquisición de imágenes y problemas derivados de la adquisición de imágenes en el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida.

HIPÓTESIS

3. Hipótesis

La gammagrafía con análogos de la somatostatina es una herramienta clave en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. La introducción de las técnicas de imagen híbridas, que combinan imágenes de medicina nuclear con imágenes de radiodiagnóstico, ha supuesto una mejora en la caracterización y localización de los hallazgos gammagráficos.

La hipótesis general establecida en este trabajo es que la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida para el estudio de tumores neuroendocrinos, consistente en imágenes planares de cuerpo completo e imágenes tomográficas de SPECT, tiene una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos positivo y negativo mejores cuando se le asocian técnicas tomográficas de fusión SPECT/CT.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

4.1.1. Tipo de estudio

Hemos realizado un estudio observacional y retrospectivo, descriptivo del periodo que va desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011.

4.1.2. Ámbito

Hemos estudiado todos los pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para la realización de una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011.

4.1.3. Fuentes

Las fuentes de este estudio han sido las imágenes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y los Archivos de los Servicios de Historias Clínicas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Universitario “Río Hortega” de Valladolid, Hospital de Medina del Campo, Hospital General “Río Carrión” de Palencia, el Complejo Hospitalario de Segovia y el Complejo Asistencial de Ávila.

4.1.4. Población de estudio y selección de la muestra

Todos los pacientes, con una alta sospecha clínica de tumor neuroendocrino o con tumor neuroendocrino conocido, remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid para la realización de una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida en el periodo que va desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011. Los criterios para la solicitud o indicación de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida fueron determinados por los facultativos que seguían el proceso de los pacientes.

4.1.4.1. Criterios de inclusión

Todos pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con una alta sospecha clínica de tumor neuroendocrino o con tumor neuroendocrino conocido para la realización de una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011.

4.1.4.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes

- En los que no existía una alta sospecha clínica o diagnóstico conocido de tumor neuroendocrino,
- En los que no se realizaron imágenes tomográficas SPECT/CT durante la realización de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida,
- En los que no fue posible realizar un seguimiento clínico.

4.1.5. Tamaño de la muestra y muestreo

En el periodo comprendido desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011 se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid 118 gammagrafías con ^{111}In -pentetreótida a 105 pacientes. La muestra resultó formada finalmente por 107 estudios correspondientes a 94 pacientes.

4.2. Variables recogidas

4.2.1. Justificación de las variables seleccionadas

Se confeccionaron tres **tablas de trabajo**. En una de ellas (tabla de tumores) estaban recogidos los datos demográficos, clínicos, analíticos y patológicos de cada paciente. En

las otras dos se recogieron los hallazgos de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. En una de las dos tablas (tabla de focos) se realizó el análisis por lesiones y en la otra (tabla de pacientes) se realizó el análisis por estudios.

En la **tabla de tumores**, se recogieron, junto con los datos de filiación (nombre, número de historia clínica) y los datos demográficos (fecha de nacimiento y sexo), los datos relacionados con el tumor como la localización del mismo, la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, los datos anatomopatológicos si los hubiere, la forma en la que esos datos fueron obtenidos (cirugía o biopsia) y de qué lugar (tumor primario o metástasis). Se recogió, además, la fecha de la realización de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida y el motivo de petición de la prueba. Por último, se recogieron las determinaciones hormonales y bioquímicas. Estos datos se comprobaron revisando la historia clínica de cada paciente.

En la **tabla de focos** se recogieron los datos relacionados con los focos estudiados. Se recogió en qué tipo de imágenes era detectado cada foco, en qué localización y qué características presentaba cada foco. Se recogió si había focos nuevos en el SPECT/CT, si el SPECT/CT mejoraba la localización de algún foco visible en otros tipos de imágenes (RCT o SPECT) o confirmaba algún foco dudoso. Por último, se recogió cuál era la naturaleza definitiva de cada foco y qué técnicas confirmaban dicho diagnóstico, así como cuál era la localización exacta de cada foco.

En la **tabla de pacientes** se recogieron los datos relacionados con los estudios analizados. Se recogió en qué tipo de imágenes (RCT, SPECT o SPECT/CT) el estudio era positivo para tumor neuroendocrino, en qué estudios existía algún foco únicamente detectado por el SPECT/CT, en qué estudios existían focos en los que el SPECT/CT mejorara la localización y por último, en qué estudios el SPECT/CT confirmaba algún foco dudoso visible en el RCT o en el SPECT. Además, se recogió cuál era diagnóstico definitivo de cada estudio y qué técnicas confirmaban dicho diagnóstico.

4.2.2. Tipos de variables recogidas

4.2.2.1. Filiación

- **Dos apellidos**
- **Nombre**
- **Número de Historia Clínica**

4.2.2.2. Variables demográficas

- **Fecha de nacimiento**
- **Sexo:** Dos categorías (varón y mujer)

4.2.2.3. Variables bioquímicas y hormonales

Se recogieron los parámetros bioquímicos y hormonales según se describe a continuación:

- En los pacientes en los que se realizó un tratamiento con cirugía se recogieron las determinaciones analíticas en los 6 meses previos a la cirugía. En los casos en los que no se hubieran realizado determinaciones analíticas previas a la cirugía, se recogieron los datos bioquímicos y hormonales postquirúrgicos.
- En aquellos pacientes con tumor neuroendocrino en los que el tumor no era operable, se recogió la analítica a lo largo de la evolución del paciente.
- En los pacientes en los que no se evidenció tumor neuroendocrino se recogió la analítica en los 3 meses anteriores o posteriores a la realización del estudio con ¹¹¹In-pentetreótida.

Las determinaciones fueron realizadas en los laboratorios del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Universitario “Río Hortega” de Valladolid, Hospital de Medina del Campo, Hospital General “Río Carrión” de Palencia, el

Complejo Hospitalario de Segovia y el Complejo Asistencial de Ávila con sus respectivas metodologías y cumpliendo los estándares de calidad analítica. Se recogieron los datos analíticos correspondientes a urea, creatinina, glucosa, sodio, potasio, bilirrubina total, transaminasas, fosfatasa alcalina, calcio, calcitonina, insulina, serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, glucagón, polipéptido pancreático, péptido vasoactivo intestinal, cromogranina A, antígeno carcinoembrionario, Cyfra 21-1, enolasa específica neuronal, péptido liberador de pro-gastrina, somatostatina, gonadotropina coriónica humana, gastrina y hormona adrenocorticotropa todos ellos determinados en suero (Tabla 4.1.) así como los datos analíticos correspondientes a catecolaminas fraccionadas (noradrenalina, adrenalina, dopamina) y cortisol determinados en orina de 24h (Tabla 4.2.).

Tabla 4.1. Variables bioquímicas y hormonales (Determinaciones en suero)			
Nombre de la variable	Unidad	Método de medición	Valores de referencia
Urea	mg/dL	Espectrofotometría	10 - 50
Creatinina	mg/dL	Espectrofotometría	0,6 - 1,4
Glucosa	mg/dL	Espectrofotometría	70 - 110
Sodio	mmol/L	Potenciometría indirecta	136 - 146
Potasio	mmol/L	Potenciometría indirecta	3,5 - 5,1
Bilirrubina total	mg/dL	Espectrofotometría	0,2 - 2
Aspartato aminotransferasa	U/L	Espectrofotometría	1 - 35
Alanina aminotransferasa	U/L	Espectrofotometría	1 - 35
Gammaglutamil transferasa	U/L	Espectrofotometría	5 - 45
Fosfatasa alcalina	U/L	Espectrofotometría	35 - 104
Calcio	mg/dl	Espectrofotometría	8,4 - 10,2
Calcitonina	pg/mL	Inmunoanálisis	0 - 5
Insulina	μU/ml	Inmunoanálisis	2,40 - 12,40
Serotonina	ng/mL	Cromatografía líquida de alta eficacia - Electroquímica	50 - 200
Ácido 5-hidroxiindolacético	mg/24h	Cromatografía líquida de alta eficacia - Fluorimetría	1,0 - 9,2
Glucagón	pg/mL	Inmunoanálisis	60 - 170
Polipéptido pancreático	pmol/L	Inmunoanálisis	0 - 100
Péptido vasoactivo intestinal	ng/L	Inmunoanálisis	0 - 100
Cromogranina	ng/mL	Inmunoanálisis	19,4 - 98,1
Antígeno carcinoembrionario	ng/ml	Inmunoanálisis	0 - 5
Cyfra 21-1	ng/ml	Inmunoanálisis	0,1 - 3,3
Enolasa neuroespecífica	ng/ml	Inmunoanálisis	1 - 20
Péptido liberador de pro-gastrina	ng/ml	Inmunoanálisis	0 - 63
Somatostatina	pg/mL	Inmunoanálisis	0 - 16
Gonadotropina coriónica humana	UI/L	Inmunoanálisis	0 - 5
Gastrina	pg/mL	Inmunoanálisis	13 - 115
Corticotropina	pg/mL	Inmunoanálisis	0 - 46

Tabla 4.2. Variables bioquímicas y hormonales (Determinaciones en orina)

Nombre de la variable	Unidad	Método de medición	Valores de referencia
Noradrenalina	mcg/24 h	Cromatografía líquida de alta eficacia - Electroquímica	12,1 - 85,5
Adrenalina	mcg/24 h	Cromatografía líquida de alta eficacia - Electroquímica	1,7 - 22,5
Dopamina	mcg/24 h	Cromatografía líquida de alta eficacia - Electroquímica	190 - 450
Cortisol	µg/24h	Inmunoanálisis	75 - 270

4.2.2.4. Variables relacionadas con la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida

- **Fecha de realización de la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida**
- **Motivo de petición de la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida:** 5 categorías (sospecha de tumor neuroendocrino, extensión, control, recidiva, elección del tratamiento).

4.2.2.5. Variables tumorales

- **Localización del tumor:** 9 categorías (broncopulmonar, estómago, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, tumor de origen desconocido (TOD), glomus carotídeo, no tumor neuroendocrino, otros).
- **Presencia de metástasis en el momento de la realización de la gammagrafía:** 2 categorías (sí, no)

4.2.2.6. Variables biópsicas

- **Extracción de la muestra:** 3 categorías (no, biopsia o cirugía).
- **Tipo de muestra:** 3 categorías (tumor primario, metástasis o ambos).
- **Fecha de la biopsia**

4.2.2.7. Variables anatomopatológicas

- **Diferenciación:** 5 categorías (no especificado, no tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino bien diferenciado, tumor neuroendocrino pobremente diferenciado)
- **Grado:** 3 categorías (Grado 1, Grado 2, Grado 3)
- **Número de mitosis por 10 campos de gran aumento:** 4 categorías (broncopulmonares: no especificado, <2 mitosis, 2-10 mitosis, >10 mitosis; otros tumores: no especificado, <2 mitosis, 2-20 mitosis, >20 mitosis)
- **Presencia de necrosis:** 3 categorías (sí, no, no especificado)
- **Inmunohistoquímica:** 4 categorías (no especificado, cromogranina, sinaptofisina, cromogranina y sinaptofisina).
- **Índice Ki67:** 4 categorías (alto grado Ki67>20%, grado intermedio Ki67: 3-20%, bajo grado Ki67<3%, no especificado)

4.2.2.8. Variables relacionadas con los focos estudiados

- **Foco visible en el rastreo corporal total:** 2 categorías (sí, no)
- **Tipo de foco en el rastreo corporal total:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)
- **Foco visible en el SPECT:** 2 categorías (sí, no)
- **Tipo de foco en el SPECT:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)
- **Foco visible en el SPECT/CT:** 2 categorías (sí, no)
- **Tipo de foco en el SPECT/CT:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)

- **Localización en la gammagrafía convencional:** 6 categorías (cabeza y cuello, tórax, abdomen superior, abdomen inferior, hígado, hueso)
- **Localización en el SPECT/CT:** 6 categorías (cabeza y cuello, tórax, abdomen superior, abdomen inferior, hígado, hueso)
- **Localización definitiva:** 8 categorías (tiroides, adenopatías cervicotorácicas, pulmón, hígado, páncreas, adenopatías abdominopélvicas, captación intestinal y vesícula, otros)
- **Nuevo foco:** 2 categorías (sí, no)
- **Localización del nuevo foco:** 8 categorías (tiroides, adenopatías cervicotorácicas, pulmón, hígado, páncreas, adenopatías abdominopélvicas, captación intestinal y vesícula, otros)
- **Confirma foco dudoso:** 2 categorías (sí, no)
- **Mejora localización:** 2 categorías (sí, no)
- **Tiempo de adquisición del SPECT/CT:** 3 categorías (4, 24 y 48 horas)
- **Diagnóstico definitivo:** 3 categorías (tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino, no concluyente)
- **Tipo de diagnóstico definitivo:** 4 categorías (clínico-analítico, radiológico, anatomopatológico, varios)
- **Diagnóstico clínico-analítico:** 3 categorías (tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino, no concluyente)
- **Diagnóstico radiológico:** 3 categorías (tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino, no concluyente)
- **Diagnóstico anatomopatológico:** 3 categorías (tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino, no concluyente)

4.2.2.9. Variables relacionadas con los estudios analizados

- **Estudios con uno o más focos visibles en el rastreo corporal total:** 2 categorías (sí, no)

- **Tipo de estudio en el rastreo corporal total:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)
- **Estudio con uno o más focos visibles en el SPECT:** 2 categorías (sí, no)
- **Tipo de estudio en el SPECT:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)
- **Estudio con uno o más focos visibles en el SPECT/CT:** 2 categorías (sí, no)
- **Tipo de estudio en el SPECT/CT:** 5 categorías (no tumor neuroendocrino, probablemente no tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino)

4.3. Gammagrafía con ^{111}In pentetreótida

4.3.1. Preparación del paciente

Para la adquisición de las imágenes no se realizó ninguna preparación previa de los pacientes.

4.3.2. Radiotrazador y dosis

4.3.2.1. Descripción

La molécula de pentetreótida para marcaje con ^{111}In está disponible comercialmente como OctreoScan®. Se suministra en dos viales: el vial A que contiene ^{111}In en forma de cloruro de indio (InCl_3), con una actividad específica de 122 MBq (3.3 mCi)/1.1 ml; y el vial B que contiene 10 μg de pentetreótida liofilizada y excipientes.

4.3.2.2. Preparación

Para la preparación del radiotrazador se siguen los siguientes pasos:

Se retira el disco de plástico de los viales A y B y se frota con alcohol la parte superior del cierre de los viales para desinfectar la superficie. Se introducen ambos viales en sendas pantallas blindadas, que deben ser etiquetadas con la fecha y la hora de la preparación, el volumen y la actividad. Acto seguido, se añade, en condiciones estériles y mediante una jeringa blindada, el contenido del vial A al contenido del vial B utilizando exclusivamente la aguja Sterican (0,90 x 70) suministrada por el fabricante. Después de la adición, debe mantenerse un período de incubación de 30 minutos. La solución resultante debe ser clara e incolora. Si la solución no cumple estas condiciones debe ser desechada. Después de comprobar visualmente que la solución es clara e incolora, se extrae asépticamente, mediante una jeringa estéril protegida, el volumen que se va a administrar al paciente.

Tras la reconstitución y el marcaje, la solución final contiene ^{111}In -pentetreótida en forma de citrato trisódico, ácido cítrico, inositol, ácido gentísico, cloruro férrico y ácido clorhídrico; 0,02 N. Tras la reconstitución y el marcaje, el pH de la solución acuosa es de 3,8–4,3. El radiotrazador puede emplearse hasta 6 horas después de haberse reconstituido.

4.3.2.3. Control de calidad

La concentración de radioactividad debe ser determinada midiendo la actividad del vial en una cámara de ionización calibrada.

La pureza del radiotrazador debe confirmarse usando el método TLC siguiendo los pasos que se describen a continuación:

Se prepara una tira de fibra de vidrio impregnada de silicagel (ITLC SG por GELMAN) perfectamente seca de aproximadamente 10 cm de largo y 2,5 cm de ancho, marcando una línea de inicio a 2 cm con marcas adicionales a 6 y 9 cm. Se aplican 5 a 10

microlitros de la solución reconstituida y marcada en la línea de inicio y se desarrolla en una solución recién preparada de citrato de sodio 0,1 M, con el pH ajustado a 5 con HCl. En aproximadamente 2 - 3 minutos, el frente debe haber alcanzado la marca de 9 cm. Se corta la cinta por la marca 6 cm y se mide la actividad en ambas mitades. Teniendo en cuenta que el ^{111}In que no está unido a péptidos se desliza con el frente, el extremo inferior del cromatograma debe contener una proporción mayor o igual al 98% de la actividad aplicada.

4.3.2.4. Administración

Con el paciente sentado, se administra una dosis de 148-222 MBq (4-6 mCi) de ^{111}In -pentetreótida por vía endovenosa, a través de una vena de la fosa antecubital derecha.

4.3.2.5. Propiedades farmacocinéticas

Aproximadamente el 80% del ^{111}In -pentetreótida administrado por vía intravenosa se elimina a través del sistema urinario en 24 horas. A las 48 horas se ha excretado el 90% del radiotrazador. El ^{111}In -pentetreótida es captado principalmente por el hígado (aproximadamente el 2% a las 24 horas) y el bazo (aproximadamente el 2,5% a las 24 horas) aunque también hay captación en el tiroides y en la pituitaria, pero de forma variable. La captación en los riñones se debe en parte a la eliminación en curso del radiotrazador a través de la orina y en parte a la excreción retardada por el riñón. La eliminación a través de la vesícula biliar, y consecuentemente a través de las heces, es aproximadamente el 2% de la actividad administrada en pacientes con una función intestinal normal. Hasta 6 horas después de la administración del radiotrazador, la radiactividad en orina es predominantemente ^{111}In -pentetreótida intacto. Después, se van excretando cantidades crecientes de actividad unida a no-péptidos.

4.3.2.6. Dosimetría de la radiación

La dosis efectiva por unidad administrada es de $5,4 \cdot 10^{-02}$ mSv/MBq. Para una actividad administrada de 220 MBq la dosis efectiva es de 12 mSv (Tabla 4.3.).

Tabla 4.3. Dosis absorbida, en reposo, en adultos	
Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)
Suprarrenales	$5,8 \cdot 10^{-02}$
Vejiga	$2,0 \cdot 10^{-01}$
Superficies óseas	$2,7 \cdot 10^{-02}$
Cerebro	$9,6 \cdot 10^{-03}$
Mamas	$1,2 \cdot 10^{-02}$
Vesícula biliar	$5,2 \cdot 10^{-02}$
Tracto gastrointestinal	$4,3 \cdot 10^{-02}$
Estómago	$2,9 \cdot 10^{-02}$
Intestino delgado	$2,9 \cdot 10^{-02}$
Pared del colon ascendente	$3,0 \cdot 10^{-02}$
Pared del colon descendente	$2,7 \cdot 10^{-02}$
Corazón	$2,5 \cdot 10^{-02}$
Riñones	$4,1 \cdot 10^{-01}$
Hígado	$1,0 \cdot 10^{-01}$
Pulmones	$2,3 \cdot 10^{-02}$
Músculos	$2,0 \cdot 10^{-02}$
Esófago	$1,4 \cdot 10^{-02}$
Ovarios	$2,7 \cdot 10^{-02}$
Páncreas	$7,2 \cdot 10^{-02}$
Médula roja	$2,2 \cdot 10^{-02}$
Piel	$1,1 \cdot 10^{-02}$
Bazo	$5,7 \cdot 10^{-01}$
Testículos	$1,7 \cdot 10^{-02}$
Timo	$1,4 \cdot 10^{-02}$
Tiroides	$7,6 \cdot 10^{-02}$
Útero	$3,9 \cdot 10^{-02}$
Otros órganos	$2,3 \cdot 10^{-02}$

4.3.3. Protocolo de adquisición de la imagen

Los estudios se realizaron siguiendo las recomendaciones internacionales y de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (Bombardieri E, 2010).

A todos los pacientes se les realizaron imágenes planares en modo rastreo desde la cabeza hasta la raíz de los muslos (RCT) en proyecciones anterior y posterior a las 4 y 24 horas de la administración del radiotrazador (Figura 4.1.). Además, se adquirieron imágenes tomográficas SPECT/CT en todos los pacientes, en uno de los dos tiempos o en los dos. En ocasiones se realizaron además imágenes SPECT/CT a las 48h. Se adquirieron imágenes tomográficas de la región cervical, torácica, abdominal y/o pélvica en función de los hallazgos presentes en los estudios planares, la patología estudiada y/o el estado de salud del paciente.

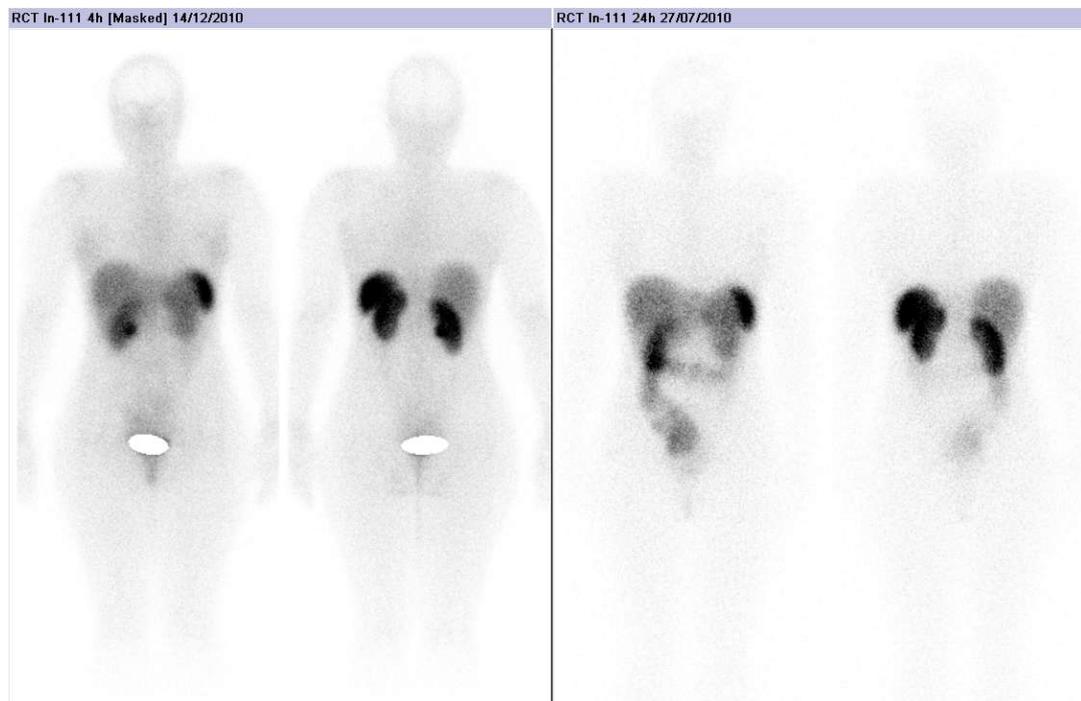


Figura 4.1. Rastreo corporal total en proyecciones anterior y posterior a las 4 y 24 horas de la administración de 5 mCi de ^{111}In -pentetreótida. Distribución fisiológica del radiotrazador (caso 38).

4.3.3.1. Instrumentación

Las imágenes se han adquirido en una gammacámara híbrida SPECT/CT (*Symbia T2 True Point SPECT/CT, Siemens Medical Solutions USA, Inc*) que consta de un CT y una gammacámara acoplados que comparten un mismo *gantry* y una misma mesa de exploraciones. El componente del CT consta de 2 detectores. El componente de la gammacámara consta de 2 detectores de campo amplio y de ángulo variable.

4.3.3.2. Parámetros de adquisición

Inmediatamente antes de la adquisición de las imágenes, se pidió a los pacientes que orinasen, con el fin de evitar la presencia de una gran cantidad de actividad en la pelvis que dificultase la valoración de esta zona. Con el paciente en decúbito supino, con la cabeza fuera del *gantry* y los brazos colocados a lo largo del cuerpo, se realizó un rastreo desde la cabeza hasta las rodillas en proyecciones anterior y posterior a las 4 y 24 horas de la administración del radiotrazador. Para la realización de las imágenes de rastreo se emplearon colimadores de energías medias con agujeros paralelos, una ventana de energía del 15% centrada en 172 keV y 247 keV, una matriz de adquisición de 256 x 1024 con una velocidad de *scan* de 10 cm/min para el rastreo realizado a las 4 horas y 8 cm/min para el rastreo realizado a las 24 horas.

Tras la adquisición del estudio planar, se realizó la adquisición de las imágenes tomográficas, con el paciente en la misma posición (variando únicamente la posición de los brazos que en las imágenes tomográficas se colocaron hacia arriba, por encima de la cabeza, salvo en los pacientes que debido a su estado de salud no podían permanecer en esta posición el tiempo necesario para completar la prueba). En primer lugar se adquirió el estudio de emisión utilizando una órbita no circular con arco de 360°, un total de 64 proyecciones en matriz de 64 x 64, con zoom de 1 y tiempo por proyección de 25 s en modo de avance y toma.

Inmediatamente después de la realización del estudio de emisión, la mesa de exploraciones se mueve automáticamente para la realización del CT. La adquisición del CT se inicia con la realización de un topograma axial que cubre una extensión ligeramente superior a la de las imágenes realizadas en el SPECT (datos de adquisición del topograma: 40 mA, 110 kV, duración 5,3 s, corte 1,0 mm, dirección craneocaudal). Sobre ese topograma se selecciona la zona del paciente de la que se realiza el CT.

El CT se realiza en la dirección craneocaudal, en modo espiral, usando una adquisición continua, con unos parámetros de adquisición de 92 mA (modo *effect CARE dose 4D*), 110 kV, colimación de 4 mm, anchura de corte de 5,0 mm, un movimiento de la mesa

de 8 mm, con una rotación de 0,8 s, un *pitch* de 1,5 y un espacio entre corte de 2,4 mm. La adquisición del CT se realizó sin contraste oral ni endovenoso y sin ningún protocolo específico de respiración.

En conjunto, el tiempo total requerido para la realización de un SPECT/CT es de aproximadamente 35 minutos.

4.3.3.3. Procesado de la imagen

Imágenes planares: Se empleó un programa de visualización general para adquisiciones de cuerpo entero con centrado y posicionamiento automático de los datos y con presentación comparativa de los rastreos realizados a las 4 y 24 h. en la mayor parte de los casos no fue necesario aplicar máscaras en las zonas fisiológicas más activas.

Imágenes tomográficas SPECT: La corrección de atenuación se realizó empleando los datos del CT. Las imágenes de SPECT se reconstruyeron mediante retroproyección iterativa (*Flash 3D*, 8 iteraciones y 4 subconjuntos). Se empleó un filtro *Butterworth* (corte 0,4 y orden 5).

Imágenes tomográficas de CT: A partir de los datos crudos del CT se realizaron varias reconstrucciones según los parámetros que se describen a continuación.

- Reconstrucción para la realización de la corrección de atenuación (AC-CT 5.0 eFoV): Filtro B08s SPECT AC, ventana de abdomen, FOV (*field of view*) expandido, FOV de 650 mm e incremento de reconstrucción de 5,0 mm.
- Reconstrucción de partes blandas (CT partes blandas 5.0): Corte 5,0 mm, filtro B30s homog media, ventana de abdomen, FOV de 500 mm e incremento de reconstrucción de 5,0 mm.
- Reconstrucción de pulmón (CT pulmón 3.0): Corte 3,0 mm, filtro B60s definición media, ventana de pulmón, FOV de 500 mm e incremento de reconstrucción de 1,5 mm.

- Reconstrucción de hueso (CT hueso 3.0): Corte 3,0 mm, filtro B90s muy definido, ventana de hueso, FOV de 500 mm e incremento de reconstrucción de 1,5 mm.

4.3.4. Interpretación de las imágenes

Se valoraron de manera independiente los tres tipos de imágenes (RCT, SPECT y SPECT/CT). Para la valoración de las imágenes se tuvieron en cuenta los datos clínicos del paciente disponibles en ese momento.

En primer lugar se valoraron las imágenes planares empleando un sistema de visualización general para estudios planares de rastreos. Se valoraron de manera simultánea y comparativa los rastreos realizados a las 4 y 24 horas, en los que podía modificarse la saturación de la imagen y el zoom.

Después se valoraron las imágenes tomográficas de emisión (SPECT), corregidas, reconstruidas y procesadas, empleando un sistema de visualización general para estudios tomográficos. Se valoraron los cortes axiales, coronales y sagitales pudiendo modificarse la saturación de la imagen, la escala de colores y el zoom.

Por último, se valoraron las imágenes tomográficas híbridas (SPECT/CT) empleando un sistema de visualización general para estudios tomográficos híbridos. Se valoraron los cortes axiales, coronales y sagitales y las imágenes volumétricas obtenidas a partir de las proyecciones de máxima intensidad (MIP: *maximum intensity projection*) pudiendo modificarse la saturación de la imagen y la escala de colores en las imágenes de SPECT, la ventana en las imágenes de CT y el zoom.

En las imágenes planares de rastreo se valoró la presencia de focos anómalos, su localización y su diagnóstico más probable (tumor neuroendocrino, probablemente tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente no tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino). En las imágenes de SPECT se valoró la presencia de focos

anómalos, su localización y su diagnóstico más probable (tumor neuroendocrino, probablemente tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente no tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino). En las imágenes de SPECT/CT se valoró la presencia de nuevos focos anómalos, la confirmación de focos dudosos del RCT y del SPECT, su localización y su diagnóstico más probable (tumor neuroendocrino, probablemente tumor neuroendocrino, indeterminado, probablemente no tumor neuroendocrino, no tumor neuroendocrino).

En los casos en los que el hígado presentó una afectación metastásica masiva con innumerables metástasis, se contabilizó como un único foco.

4.4. Confirmación de los hallazgos de la gammagrafía con ^{111}In pentetreótida

Tras la realización del estudio gammagráfico, se obtuvieron datos sobre la evolución del paciente mediante la revisión de la historia clínica y la información proporcionada por el médico remitente. Se consideró que contribuían al diagnóstico definitivo y al diagnóstico de localización los datos proporcionados por las muestras anatomopatológicas (obtenidas por biopsia o por cirugía), pruebas de imagen (la resonancia magnética, la ecografía, el CT o nuevos estudios gammagráficos con ^{111}In -pentetreótida) y el seguimiento clínico-analítico durante al menos 6 meses.

Se consideraron focos tumorales aquellos en los que existía:

- Hallazgos histopatológicos compatibles con tumor neuroendocrino
- Evidencia en las técnicas de imagen radiológicas de lesiones compatibles con tumor neuroendocrino
- Persistencia de focos anormales en las gammagrafías con ^{111}In pentetreótida sucesivas
- Evidencia clínico-analítica compatible con presencia de tumor neuroendocrino

Se consideraron focos no tumorales en los que existía:

- Hallazgos histopatológicos compatibles con ausencia de tumor o con tumor de estirpe no neuroendocrina
- La combinación de hallazgos clínico-analíticos y estudios de imagen (radiológicos o de medicina nuclear) negativos persistentes a lo largo del seguimiento del paciente.
- La resolución de focos anormales en los estudios gammagráficos con ^{111}In pentetreótida sucesivos, en ausencia de terapia ninguna entre ambos estudios de imagen.

4.5. Método estadístico

4.5.1. Aspectos generales

Las variables cuantitativas serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y su normalidad será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

La estadística analítica fue realizada según las condiciones de aplicación, utilizando las siguientes pruebas:

- Para estudiar la asociación entre variables cualitativas la chi cuadrado sin corrección o con ella (test exacto de Fisher, razón de verosimilitud).
- Para estudiar las diferencias entre medias la t de Student o la de la U de Mann-Whitney, para dos grupos, y el Análisis de la Varianza (ANOVA) o la H de Kruskal-Wallis para más de dos grupos.

El grado de concordancia entre las pruebas diagnósticas ha sido medido mediante el cálculo del índice kappa e intervalo de confianza al 95%. La concordancia se ha considerado muy débil cuando los valores del índice kappa son inferiores a 0,20, débil si estaba entre 0,21 y 0,40, moderada entre 0,41 y 0,60, buena entre 0,61 y 0,80, y muy buena si es superior a 0,81.

Con el único objetivo de comparar las áreas bajo la curva de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT, se han realizado curvas ROC, considerando las variables “tipo de foco en el SPECT” y “tipo de foco en el SPECT/CT” como variables cuantitativas (1=no tumor neuroendocrino, 2=probablemente no tumor neuroendocrino, 3=indeterminado, 4=probablemente tumor neuroendocrino, 5=tumor neuroendocrino).

El nivel de significación se consideró para una $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 15.0 con licencia de la Universidad de Valladolid y EPIDAT 3.1. cuya distribución es libre.

Se ha asegurado la calidad de los datos comprobándose al menos en dos ocasiones antes de su procesamiento definitivo para detectar datos perdidos, omisiones o errores. Se informará de los valores perdidos superiores al 15%.

4.5.2. Evaluación de pruebas diagnósticas

El estudio de pruebas diagnósticas se ha realizado calculando mediante tablas de contingencia los siguientes parámetros y sus intervalos de confianza al 95%: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa.

La calidad de una prueba diagnóstica está determinada por su validez (exactitud) y fiabilidad (precisión).

- La **validez** es el grado en que una prueba mide realmente el fenómeno objeto de estudio, es decir, que mide lo que se supone que debe medir. En este sentido, la prueba diagnóstica ideal sería aquella que sólo ofreciese resultados negativos en pacientes sanos y positivos en enfermos.
- La **fiabilidad** refleja el grado en que se obtienen los mismos resultados cuando se repite la medición en condiciones similares, esto es, el grado de concordancia entre las distintas mediciones. El que una medida sea fiable, no significa que necesariamente sea válida.

Para evaluar la validez o exactitud de una medición se comparan sus resultados con aquellos que se obtienen a través de una prueba considerada de referencia (*gold standard* o patrón oro). De esta manera, cuando se estudia una muestra de pacientes, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos en cuatro grupos según una tabla de contingencia 2x2 como la que se muestra en la Tabla 4.4. En ella, se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas) o, en su defecto, el resultado de la prueba de referencia que vayamos a utilizar. El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo (VP) y verdadero negativo (VN)) o incorrecto (falso positivo (FP) y falso negativo (FN)).

Tabla 4.4. Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermos	No enfermos
Positivo	Verdaderos positivos	Falsos positivos
Negativo	Falsos negativos	Verdaderos negativos

En el estudio de la validez de una prueba diagnóstica, las preguntas más importantes que se plantean (adaptadas al estudio de los tumores neuroendocrinos) son las siguientes:

- Si el paciente tiene un tumor neuroendocrino, ¿qué probabilidad existe de que el resultado de la prueba sea positivo? Y si no tiene un tumor neuroendocrino, ¿cuál es la probabilidad de que la prueba sea negativa?
- ¿Qué probabilidad hay de que, ante un resultado positivo (o negativo), el paciente tenga realmente un tumor neuroendocrino (o no tenga un tumor

neuroendocrino)? o ¿cuántas veces es más probable que la prueba sea positiva (o bien negativa) en los pacientes con un tumor neuroendocrino que en los pacientes que no lo tienen?

Las dos primeras cuestiones hacen referencia a la validez interna de la prueba; mientras que las otras se refieren a su validez externa, denominada también seguridad. Existen medidas que ayudan a determinar estos dos aspectos así como medidas de validez global que sirven para realizar una estimación general de la exactitud de la prueba, y son muy útiles a la hora de comparar la validez entre dos o más pruebas.

4.5.2.1. Medidas de validez interna

La **sensibilidad** (S) se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla como la que se muestra en la Tabla 4.4., la sensibilidad se estima como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como tasa de verdaderos positivos (TVP).

La **especificidad** (E) es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de una tabla como la Tabla 4.4., la especificidad se estimaría como:

$$\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

De ahí que también sea denominada “tasa de verdaderos negativos” (TVN).

La **tasa de falsos positivos** (TFP) es la probabilidad de que un sujeto sano sea clasificado como enfermo. Equivale a restar la especificidad a 1:

$$\text{Tasa de falsos positivos} = 1 - E$$

En este sentido, la tasa de falsos positivos de una prueba disminuye, cuando aumenta su especificidad. A partir de una tabla como la Tabla 4.4., la tasa de falsos positivos se estimaría como:

$$\text{Tasa de falsos positivos} = FP / (VN + FP).$$

La **tasa de falsos negativos** (TFN) es la probabilidad de que a un sujeto enfermo, se le clasifique como sano. Es igual a restar la sensibilidad a 1:

$$\text{Tasa de falsos negativos} = 1 - S$$

Así, cuando aumenta la sensibilidad de una prueba, disminuye su tasa de falsos negativos. Mediante una tabla como la Tabla 4.4., la tasa de falsos negativos puede ser definida como:

$$\text{Tasa de falsos negativos} = FN / (VP + FN).$$

Estas cuatro medidas (sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos) son características operativas intrínsecas de las pruebas diagnósticas, que se calculan de forma “vertical” en la tabla de contingencia, y así tienen la ventaja de no verse afectadas por cambios en la prevalencia (proporción de sujetos enfermos de una población en un momento determinado). Por tanto, los resultados sobre la validez de una prueba que aportan estas medidas, obtenidos en un estudio concreto, pueden ser extrapolados a poblaciones que no tengan la misma proporción de sujetos enfermos. Sin

embargo, su inconveniente es que carecen de utilidad en la práctica clínica ya que no ayudan al profesional en la toma de decisiones clínicas.

4.5.2.2. Medidas de validez externa

El **valor predictivo positivo** (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$\text{Valor predictivo positivo} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP}).$$

El **valor predictivo negativo** (VPN) es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$\text{Valor predictivo negativo} = \text{VN} / (\text{FN} + \text{VN}).$$

Los valores predictivos tienen como principal desventaja que varían cuando cambia la prevalencia y, por tanto, no son útiles a la hora de comparar dos pruebas diagnósticas realizadas en poblaciones con distinta proporción de enfermos. Sin embargo, la prevalencia no afecta de la misma manera a ambos valores predictivos:

- Si la prevalencia aumenta, entonces aumentará el valor predictivo positivo, mientras que disminuirá el valor predictivo negativo.
- Si la prevalencia disminuye, también disminuirá el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo aumentará.

Las **razones de verosimilitud**, también llamadas razones de probabilidad o cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*) a diferencia de los valores predictivos, no presentan el inconveniente de ser dependientes de la prevalencia. Éstas no sólo tienen la ventaja de no modificarse con cambios en la prevalencia, sino que además son clínicamente útiles.

Las razones de verosimilitud expresan cuántas veces es más probable un determinado resultado de la prueba (positivo o negativo) en los sujetos enfermos con respecto a los sujetos sanos:

- Por un lado, la **razón de verosimilitud positiva** (RVP) compara la probabilidad de que un sujeto enfermo tenga una prueba positiva, frente a la probabilidad de que el resultado positivo lo obtenga un sujeto sano:

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = [VP / (VP + FN)] / [FP / (VN + FP)]$$

- Por otro lado, la **razón de verosimilitud negativa** (RVN) compara la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga un resultado negativo en la prueba, frente a la probabilidad de que sea el sujeto sano quien tenga una prueba negativa:

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = [FN / (VP + FN)] / [VN / (VN + FP)]$$

En este sentido, una buena prueba diagnóstica es aquella que tiene una razón de verosimilitud positiva alta (superior a 10) y una razón de verosimilitud negativa baja (inferior a 0,1). Una prueba no tiene ningún valor cuando su razón de verosimilitud positiva oscila entre 1 y 2, y su razón de verosimilitud negativa es de 0,5-1.

4.5.2.3. Medidas de validez global

En toda prueba diagnóstica es necesario determinar el criterio de positividad o negatividad de la prueba que evaluamos, mediante la selección de un punto de corte, denominado también nivel de decisión, valor de corte o umbral de decisión.

El punto de corte se define como el valor límite que permite resumir los resultados de una escala continua en dos categorías (positiva y negativa), según sean superiores o inferiores, respectivamente, a dicho valor. En este caso, dichos resultados serían los valores obtenidos con la prueba problema, que se puede clasificar así en positiva o negativa.

Por tanto, a cada punto de corte le corresponde una sensibilidad (S) y especificidad (E) determinadas, siendo “S” la probabilidad de obtener un resultado positivo en la prueba problema, cuando el sujeto tiene la enfermedad; y “E” la probabilidad de obtener un resultado negativo en la prueba que está siendo evaluada cuando el individuo está sano.

Todos estos conceptos representan la base de un método de evaluación de la validez, que recibe el nombre de análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). La **curva ROC** se obtiene representando, para cada posible selección de punto de corte, la sensibilidad en el eje de ordenadas, y $1 -$ especificidad en el de abscisas (Figura 4.2. curva ROC en color morado). La curva simboliza así todos los pares S/E obtenidos de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de valores que resultan con la prueba en estudio.

La prueba ideal tendría una curva ROC que pasaría por el vértice superior izquierdo, donde S y E alcanzan su valor máximo, que es 1. Por tanto, cuanto más cerca esté la curva ROC de una prueba diagnóstica, a la esquina superior izquierda, mayor es la validez de dicha prueba. Por el contrario, una prueba sin ningún valor da lugar a una diagonal de 45° , desde el vértice inferior izquierdo hasta el superior derecho (en color gris en la Figura 4.2.).

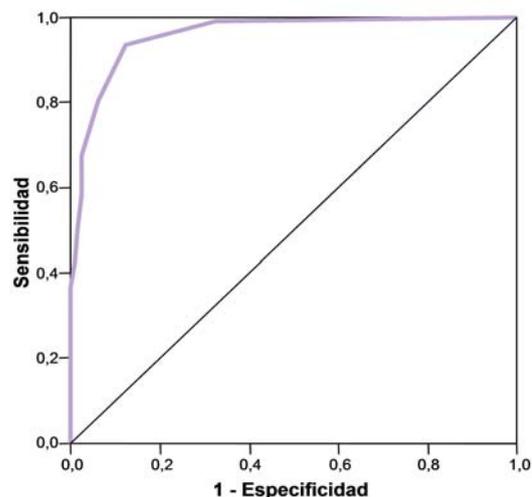


Figura 4.2. Análisis de la curva ROC.

Además, la curva ROC evidencia la relación de interdependencia negativa entre la sensibilidad y la especificidad, de modo que si aumenta una, disminuye la otra; y viceversa. De esta forma, se puede modificar el punto de corte para conseguir un test más sensible o, por el contrario, más específico.

Si se representan en un mismo gráfico las curvas ROC correspondientes a dos o más pruebas, aquella que se sitúe más cerca de la esquina superior izquierda, será la que tenga mayor validez. Así, podemos realizar una validación cualitativa de las pruebas, observando sus curvas.

Esto explica que el área bajo la curva ROC (ABC) sirva como medida de la validez global de una prueba diagnóstica. El ABC oscila entre 0 y 1 (validación cuantitativa), de forma que un valor de 1 significa validez máxima, y un ABC de 0,5 refleja validez mínima. Por tanto, cuanto más se aproxime a 1 el ABC de una prueba, más válida es ésta. Un valor inferior a 0,5 implica que habría que invertir el criterio de positividad de la prueba. Las curvas ROC, y por ende también sus ABC, tienen la ventaja de ser independientes de la prevalencia.

4.6. Financiación y permisos

El estudio no ha sido financiado y cuenta con los pertinentes permisos para la obtención y análisis de los datos teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en el año 2000. Ha sido realizado bajo la dirección de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario “Río Hortega” con el apoyo del investigador Dr. González-Sagrado.

4.7. Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos MEDLINE proporcionado por la National Library of Medicine (NLM).

Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres (como tumor neuroendocrino, neoplasia neuroendocrina, carcinoide, análogos de la somatostatina, receptores de la somatostatina, ¹¹¹In-pentetreótida, octreótido, Octreoscan, radiopéptidos, gammagrafía con receptores de somatostatina, imagen con radionúclidos, imagen molecular, tomografía de emisión de fotón único, SPECT, imagen híbrida, SPECT/CT, sensibilidad, especificidad, especificidad diagnóstica, acierto diagnóstico) y búsqueda libre de diversos campos.

La búsqueda libre ha sido completada con la utilización de vocabulario controlado (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios en los casos necesarios. Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, limitándose a los años 1995-2012, en inglés o en español, investigación en humanos y artículos con abstract. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según un criterio personal.

Se han utilizado también libros de texto, monografías y manuales actualizados o de interés relevante. Una parte de la bibliografía se ha obtenido a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

RESULTADOS

5.1. Estudio por tumores

5.1.1. Estadística descriptiva

5.1.1.1. Inclusión de pacientes

En el periodo comprendido desde enero de 2010 hasta diciembre de 2011 se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid 118 gammagrafías con ^{111}In -pentetreótida a 105 pacientes.

Se excluyeron del estudio 11 pacientes. De ellos, 9 se excluyeron porque no se realizaron imágenes tomográficas SPECT/CT durante la realización de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida y 2 porque no existía una elevada sospecha clínica o diagnóstico conocido de tumor neuroendocrino.

Finalmente, la muestra resultó formada por 107 estudios correspondientes a 94 pacientes:

- A 82 pacientes (87,2%) se les realizó un único estudio con ^{111}In -pentetreótida.
- A 11 pacientes (11,7%) se les realizaron 2 estudios con ^{111}In -pentetreótida.
- A 1 paciente (1,1%) se le realizaron 3 estudios con ^{111}In -pentetreótida.

5.1.1.2. Edad

Los pacientes estudiados presentaron una edad media de $60,6 \pm 15,6$ años y una mediana de 64,0 (Rango intercuartílico: 53,0 - 72,0) años. El paciente diagnosticado con

menor edad fue de 16 años y el de mayor edad de 87 años. La edad no se diferenci6 significativamente del modelo normal de campana de Gauss (Figura 5.1.).

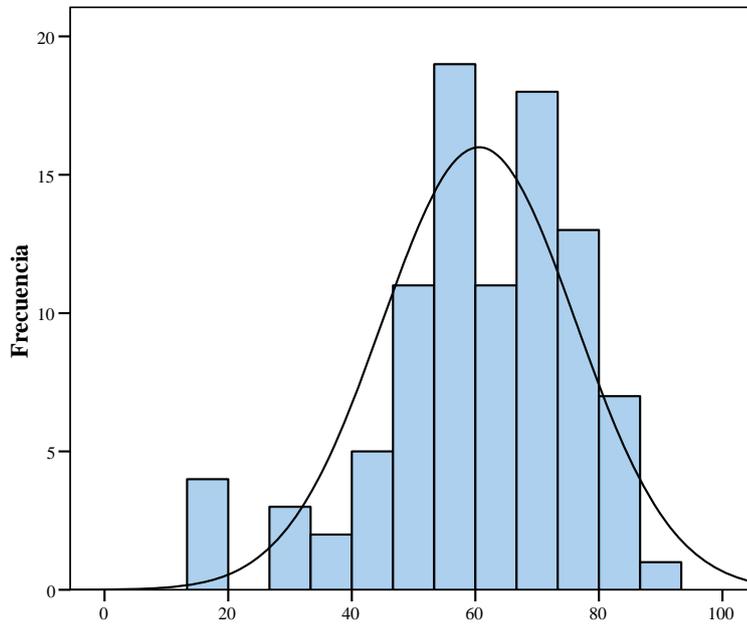


Figura 5.1. Distribuci6n de los pacientes por edad.

Los individuos con una edad inferior a 60 a1os constituyeron el 46,8% de la muestra (44 pacientes), mientras que los mayores de 61 a1os fueron un 53,2% (50 pacientes) (Figura 5.2.).

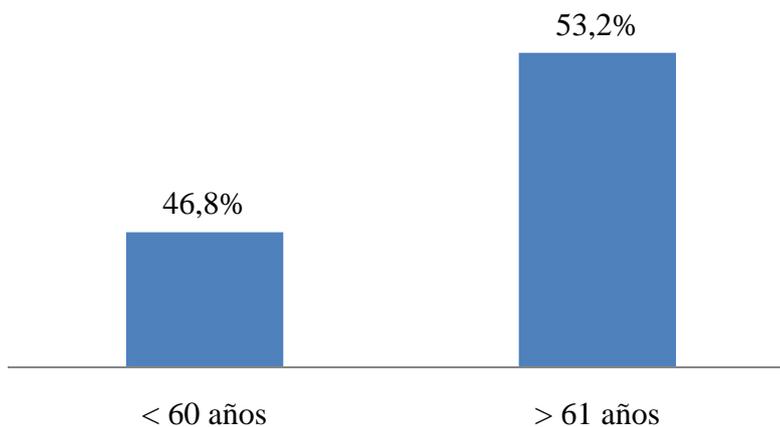


Figura 5.2. Distribuci6n por grupos de edad en mayores y menores de 60 a1os (%)

5.1.1.3. Sexo

La muestra estuvo compuesta por 46 mujeres (48,9%) y 48 hombres (51,1%). La distribución por sexo se representa en la Figura 5.3.

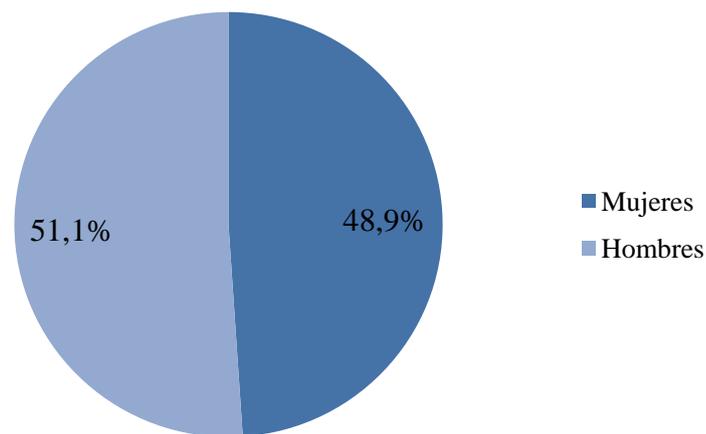


Figura 5.3. Distribución de los pacientes según el sexo.

5.1.1.4. Motivo de petición de la prueba

Las indicaciones por las que se realizaron los 107 estudios (94 pacientes) incluidos en este trabajo fueron:

- En 17 casos (15,9%) por sospecha de tumor neuroendocrino, bien por elevación de los marcadores tumorales o por manifestaciones clínicas compatibles con síndrome carcinoide (8 pacientes), bien por la existencia de lesiones sospechosas de tumor neuroendocrino en otras pruebas de imagen (7 pacientes), bien por ambas causas (2 pacientes).

- En 30 casos (28,0%) por estudio de extensión de un tumor neuroendocrino conocido.
- En 35 casos (32,7%) por estudio de seguimiento de un tumor neuroendocrino conocido.
- En 10 casos (9,3%) por elección de tratamiento en función de la densidad de expresión de receptores de somatostatina.
- En 15 casos (14,0%) por sospecha de recidiva.

La distribución según el motivo de petición de la prueba se representa en la Figura 5.4.

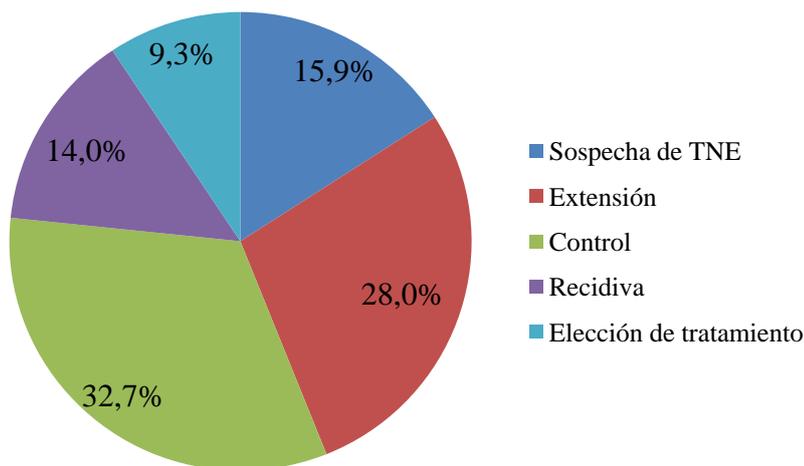


Figura 5.4. Distribución de los estudios según el motivo de petición.
(TNE: tumor neuroendocrino)

5.1.1.5. Localización del tumor

De los 94 pacientes estudiados, 17 (18,1%) no presentaron evidencia de tener un tumor neuroendocrino. En 12 (12,8%) no se evidenció ningún tipo de neoplasia, mientras que

en los 5 pacientes restantes (5,3%), 4 presentaron un adenocarcinoma de páncreas y 1 un adenocarcinoma de colon, todos ellos sin diferenciación neuroendocrina.

De los 77 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino, en 15 pacientes (16,0%) el tumor primario estaba localizado en el sistema broncopulmonar, en 41 (43,6%) en el sistema gastroenteropancreático [5 (5,3%) en el estómago, 13 (13,8%) en el intestino delgado, 6 (6,4%) en el intestino grueso y 17 (18,1%) en el páncreas], 12 (12,8%) tenían un tumor de glomus carotídeo, 6 (6,4%) tenían otras localizaciones y en 3 (3,2%) el tumor primario era de origen desconocido. Los tumores englobados en otras localizaciones eran 2 pacientes (2,1%) con paragangliomas, 3 pacientes (3,2%) con carcinoma medular de tiroides y un paciente (1,1%) con cáncer vesical con diferenciación neuroendocrina. Estos datos están representados en la Figura 5.5.

De los 17 pacientes que presentaron un tumor neuroendocrino de localización broncopulmonar, 11 pacientes (64,7%) tenían un tumor carcinoide, 4 pacientes (23,5%) un tumor de células pequeñas, 1 paciente (5,8%) un tumor de células grandes con diferenciación neuroendocrina y 1 paciente (5,8%) un tumor mixto de células grandes y pequeñas.

De los 13 pacientes con tumor neuroendocrino de localizado en intestino delgado, en 6 (46,0%) el tumor se localizó en el apéndice, en 3 (23,0%) en ileon, en 2 (15,4%) en duodeno, en 1 (7,8%) en yeyuno y en 1 (7,8%) fue de localización desconocida.

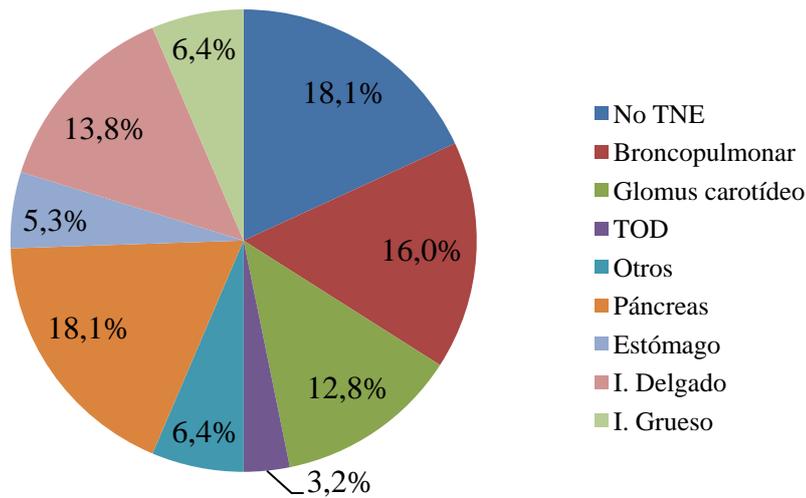


Figura 5.5. Distribución de los pacientes según la localización del tumor primario.
(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

En la Tabla 5.1. se expone la distribución de los estudios realizados en función del tipo de tumor y el motivo de petición.

Localización	Motivo de petición					Total
	Sospecha de TNE	Extensión	Control	Recidiva	Elección del tratamiento	
Broncopulmonar	0 (0,0%)	7 (6,5%)	4 (3,7%)	2 (1,9%)	4 (3,7%)	17 (15,9%)
Estómago	0 (0,0%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	5 (4,7%)
I. delgado	0 (0,0%)	11 (10,3%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	16 (15,0%)
I. grueso	0 (0,0%)	1 (0,9%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	7 (6,5%)
Glomus carotídeo	0 (0,0%)	1 (0,9%)	11 (10,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (11,2%)
TOD	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	3 (2,1%)
Otros	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	5 (4,7%)	1 (0,9%)	7 (6,5%)
Páncreas	4 (3,7%)	7 (6,5%)	9 (8,4%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)	23 (21,5%)
No NET	13 (12,1%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)	17 (15,9%)
Total	17 (15,9%)	30 (28,0%)	35 (32,7%)	15 (14,0%)	10 (9,3%)	107 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

5.1.1.6. Metástasis

De los 94 pacientes estudiados, 32 (34,0%) presentaban metástasis en el momento de la realización del ^{111}In -pentetreótida (Figura 5.6.).

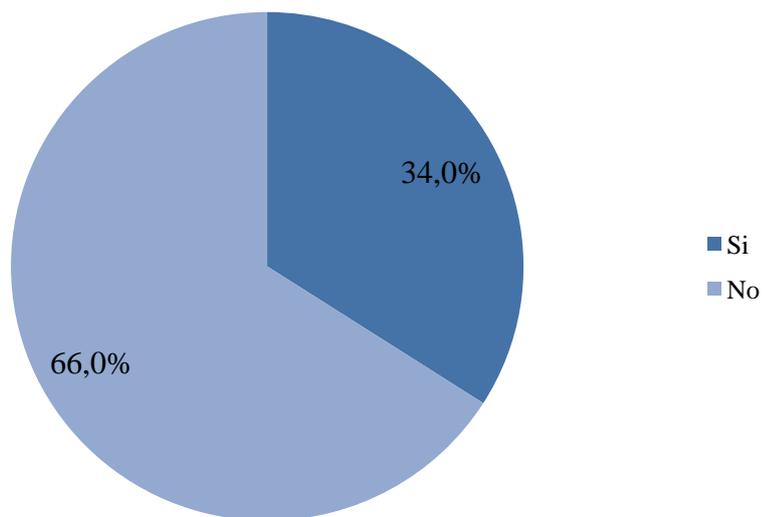


Figura 5.6. Distribución de los pacientes según la presencia de metástasis en el momento de la realización del ^{111}In -pentetreótida.

5.1.1.7. Cirugía

Se realizó tratamiento quirúrgico a 56 (59,6%) de los pacientes estudiados, que incluyó resección del tumor primario, resección de las metástasis o ambos (Figura 5.7.).

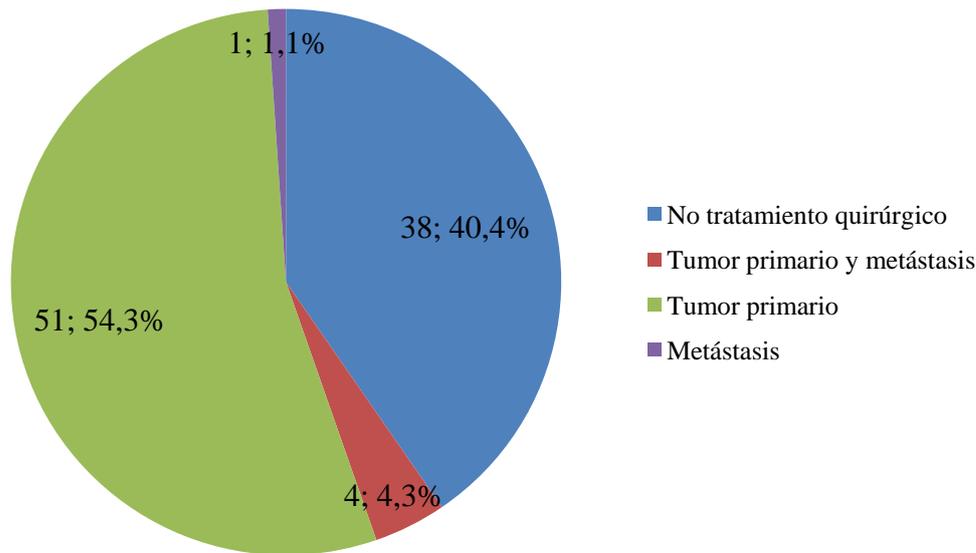


Figura 5.7. Distribución de los pacientes según el tratamiento quirúrgico recibido.

5.1.1.8. Estudio histológico de los tumores neuroendocrinos

Se obtuvieron muestras histológicas de 79 pacientes (84,0%). Como se ha indicado en el apartado anterior, en 51 casos (54,3%) mediante resección del tumor primario, en 4 casos (4,3%) mediante resección del tumor primario y de metástasis y en 1 caso (1,1%) mediante la resección quirúrgica de metástasis. De los 38 pacientes (40,4%) restantes, que no fueron sometidos a cirugía, en 23 (24,5%) se obtuvieron las muestras histológicas mediante biopsia, bien de alguna metástasis o bien del tumor primario en función de lo accesible de cada lesión. En la Tabla 5.2. se muestra la distribución de los pacientes según la diferenciación tumoral en aquellos casos en los que esta información estuvo disponible.

Tabla 5.2. Distribución de los pacientes según la diferenciación del tumor.

	Frecuencia (pacientes)	Porcentaje
No tumor neuroendocrino	6	7,6%
Tumor neuroendocrino	17	21,5%
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	45	57,0%
Tumor neuroendocrino pobremente diferenciado	11	13,9%
Total	79	100,0%

En la Tabla 5.3. se muestra la distribución de los pacientes según el grado del tumor en aquellos casos en los que esta información estuvo disponible.

Tabla 5.3. Distribución de los pacientes según el grado del tumor.

	Frecuencia (pacientes)	Porcentaje
Grado 1	35	62,5%
Grado 2	10	17,9%
Grado 3	11	19,6%
Total	56	100,0%

En las Tablas 5.4., 5.5. y 5.6. se muestran la distribución de los pacientes según el número de mitosis por 10 campos de gran aumento, el grado de expresión de Ki67 y la expresión de cromogranina y sinaptofisina del tumor en aquellos casos en los que esta información estuvo disponible.

Tabla 5.4. Distribución de los pacientes según el índice mitótico del tumor.

	Frecuencia (pacientes)	Porcentaje
Mitosis < 2	34	82,9%
Mitosis 2 – 10	2	4,9%
Mitosis 2 – 20	4	9,8%
Mitosis > 10	1	2,4%
Mitosis > 20	0	0,0%
Total	41	100,0%

Tabla 5.5. Distribución de los pacientes según la expresión tumoral de Ki67.

Índice Ki67	Frecuencia (pacientes)	Porcentaje
Ki67 < 3%	12	57,1%
Ki67 3% – 20%	5	23,8%
Ki67 > 20%	4	19,0%
Total	21	100,0%

Tabla 5.6. Distribución de los pacientes según la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina.

	Frecuencia (pacientes)	Porcentaje
Cromogranina	4	7,5%
Cromogranina y sinaptofisina	46	86,8%
Sinaptofisina	3	5,7%
Total	53	100,0%

5.1.1.9. Variables bioquímicas, hormonales y marcadores tumorales

En 70 pacientes (74,5%) se recogieron los parámetros bioquímicos, hormonales y marcadores tumorales

- previos a la cirugía del tumor en el caso de tumores operados en 23 pacientes;
- a lo largo de la progresión del mismo en el caso de tumores no operables o metastáticos en 35 pacientes;
- y en los 3 meses anteriores o posteriores a la realización del estudio con ^{111}In -pentetreótida en los 12 pacientes en los que no se evidenció tumor neuroendocrino.

Sin embargo, en 24 pacientes (25,5%) operados, las analíticas previas a la cirugía no estuvieron disponibles.

En las Tablas 5.7. y 5.8. aparecen recogidos los valores medios \pm desviación estándar de los parámetros analíticos bioquímicos, de hormonas y de marcadores tumorales en el grupo de pacientes en el que se obtuvieron muestras previas a la cirugía y del grupo de pacientes del que se obtuvieron muestras posteriores a la cirugía.

Tabla 5.7. Variables bioquímicas en analíticas.

Parámetros bioquímicos	Valores prequirúrgicos	Valores postquirúrgicos
	Media ± DE	Media ± DE
Urea	43,0 ± 20,7*	36,7 ± 18,6*
Creatinina	0,9 ± 0,3*	1,0 ± 0,3*
Glucosa	107,0 ± 33,5*	106,7 ± 20,0*
Sodio	140,3 ± 3,4*	140,8 ± 3,6*
Potasio	4,3 ± 0,5*	4,5 ± 0,4*
Bilirrubina total	0,7 ± 0,5	0,8 ± 0,7
Aspartato aminotransferasa	32,3 ± 38,0	20,1 ± 4,3*
Alanina aminotransferasa	34,9 ± 43,8	19,9 ± 7,3*
Gamma glutamiltransferasa	182,2 ± 461,0	43,5 ± 57,5
Fosfatasa alcalina	169,5 ± 270,9	78,8 ± 36,3*
Calcio	9,0 ± 0,6*	9,2 ± 0,5*

*Distribución normal (DE: Desviación estándar)

Tabla 5.8. Variables hormonales y marcadores tumorales en analíticas.

Hormonas y marcadores tumorales	Valores prequirúrgicos	Valores postquirúrgicos
	Media ± DE	Media ± DE
Calcitonina	360,9 ± 446,6*	309
Insulina	23,5 ± 30,1*	
Serotonina	237 ± 186,7*	
Ácido 5-hidroxiindolacético	32,7 ± 85,2	5,8 ± 4,4*
Glucagón	55,0	
Polipéptido pancreático	155,0	
Péptido vasoactivo intestinal	25,0 ± 26,8*	
Cromogranina A	8007,8 ± 33899,7	301,0 ± 352,1*
Antígeno carcinoembrionario	29,8 ± 118,9	2,1 ± 1,1*
Cyfra 21.1	3,6 ± 4,0*	1,8 ± 1,1*
Péptido liberador de pro-gastrina	618,8 ± 1386,8	367,4 ± 634,1*
Somatostatina	22,5 ± 10,2*	
Gonadotropina coriónica humana	0,9 ± 0,6*	
Noradrenalina	124,5 ± 200,6*	53,0
Adrenalina	8,1 ± 9,8*	3,0
Dopamina	284,0 ± 141,5*	135,1 ± 120,1*
Gastrina	4828,0 ± 13209,8	592,2 ± 628,2*
Hormona adrenocorticotropa	97,5 ± 84,5*	
Cortisol	434,7 ± 494,2*	573,0
Enolasa neuroespecífica	19,1 ± 13,9*	11,1 ± 2,5*

*Distribución normal (DE: Desviación estándar)

Considerando los valores de referencia proporcionados por el Laboratorio para nuestra población, se observaron valores anormales de hormonas o marcadores tumorales relacionados con los tumores neuroendocrinos en 42 pacientes (44,7%). Observándose valores anómalos de:

- Calcitonina en 3 pacientes
- Insulina en 3 pacientes
- Serotonina en 1 paciente
- Ácido 5-hidroxiindolacético en 3 pacientes
- Glucagón en 0 pacientes
- Polipéptido pancreático en 1 paciente
- Péptido intestinal vasoactivo en 0 pacientes
- Cromogranina en 16 pacientes
- Antígeno carcinoembrionario en 11 pacientes
- Cyfra 21-1 en 3 pacientes
- Péptido liberador de pro-gastrina en 8 pacientes
- Somatostatina en 2 pacientes
- Gonadotropina coriónica en 0 pacientes
- Noradrenalina en 1 paciente
- Adrenalina en 1 paciente
- Dopamina en 1 paciente
- Gastrina en 6 pacientes
- Hormona adrenocorticotropa en 2 pacientes

- Cortisol 2 pacientes
- Enolasa neuroespecífica en 6 pacientes.

5.1.2. Estadística inferencial

5.1.2.1. Diferencias por sexo

Atendiendo al sexo de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los mismos. Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.9.

Tabla 5.9. Sexo. Diferencias según la edad de los pacientes.			
	Grupos de edad		
Sexo	Edad < 61	Edad > 61	Total
Hombre	20 (45,5%)	28 (56,0%)	48 (51,1%)
Mujer	24 (54,5%)	22 (44,0%)	46 (48,9%)
Total	44 (100,0%)	50 (100,0%)	94 (100,0%)

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis con respecto al sexo de los pacientes. Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.10.

Tabla 5.10. Sexo. Diferencias según la presencia de metástasis.			
	Sexo		
Metástasis	Hombre	Mujer	Total
Metástasis Sí	20 (41,7%)	12 (26,1%)	32 (34,0%)
Metástasis No	28 (58,3%)	34 (73,9%)	62 (66,0%)
Total	48 (100,0%)	46 (100,0%)	94 (100,0%)

Aunque no se encontraron diferencias con respecto a la localización de los tumores entre hombres y mujeres, se observó una tendencia no significativa a una mayor frecuencia de mujeres entre los pacientes con glomus carotídeo y una tendencia no significativa a una mayor frecuencia de hombres entre los pacientes con tumores broncopulmonares (Tabla 5.11.).

Tabla 5.11. Sexo. Diferencias según la localización del tumor.		
Localización del tumor	Sexo*	
	Hombre	Mujer
Broncopulmonar	11 (22,9%)	4 (8,7%)
Gastroenteropancreáticos	22 (45,8%)	19 (41,3%)
Glomus carotídeo	2 (4,2%)	10 (21,7%)
TOD	1 (2,1%)	2 (4,3%)
Otros	4 (8,3%)	2 (4,3%)
No NET	8 (16,7%)	9 (19,6%)
Total	48 (100,0%)	46 (100,0%)

* No significativo (TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres con respecto a la diferenciación tumoral ($p = 0,031$) (Tabla 5.12.).

Tabla 5.12. Sexo. Diferencias según la diferenciación tumoral.			
Diferenciación tumoral	Sexo*		
	Hombre	Mujer	Total
No TNE	2 (4,9%)	4 (10,5%)	6 (7,6%)
TNE	5 (12,2%)	12 (31,6%)	17 (21,5%)
TNE bien diferenciado	25 (61,0%)	20 (52,6%)	45 (57,0%)
TNE pobremente diferenciado	9 (22,0%)	2 (5,3%)	11 (13,9%)
Total	41 (100,0%)	38 (100,0%)	79 (100,0%)

* $p = 0,031$ (TNE: Tumor neuroendocrino)

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres con respecto al grado tumoral (Tabla 5.13.).

Tabla 5.13. Sexo. Diferencias según el grado tumoral.			
Grado	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Grado 1	20 (58,8%)	15 (68,2%)	35 (62,5%)
Grado 2	5 (14,7%)	5 (22,7%)	10 (17,9%)
Grado 3	9 (26,5%)	2 (9,1%)	11 (19,6%)
Total	34 (100,0%)	22 (100,0%)	56 (100,0%)

Atendiendo al sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al índice Ki67 ni a la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina (Tablas 5.14. y 5.15.).

Tabla 5.14. Sexo. Diferencias según el índice Ki67.			
Ki67 (%)	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Ki67 < 3%	6 (60,0%)	6 (54,5%)	12 (57,1%)
Ki67 3% - 20%	1 (10,0%)	4 (36,4%)	5 (23,8%)
Ki67 > 20%	3 (30,0%)	1 (9,1%)	4 (19,0%)
Total	10 (100,0%)	11 (100,0%)	21 (100,0%)

Tabla 5.15. Sexo. Diferencias según la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina.			
Expresión de marcadores tumorales	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Cromogranina	3 (10,7%)	1 (4,0%)	4 (7,5%)
Cromogranina y sinaptofisina	22 (78,6%)	24 (96,0%)	46 (86,8%)
Sinaptofisina	3 (10,7%)	0 (0,0%)	3 (5,7%)
Total	28 (100,0%)	25 (100,0%)	53 (100,0%)

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres con respecto al motivo de petición ni al tipo de cirugía (Tablas 5.16. y 5.17.).

Tabla 5.16. Sexo. Diferencias según el tipo de cirugía.			
Tipo de cirugía	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Resección del tumor primario	24 (50,0%)	27 (58,7%)	51 (54,3%)
Resección de metástasis	0 (0,0%)	1 (2,2%)	1 (1,1%)
Resección del tumor primario y metástasis	3 (6,3%)	1 (2,2%)	4 (4,3%)
No cirugía	21 (43,8%)	17 (37,0%)	38 (40,4%)
Total	48 (100,0%)	46 (100,0%)	94 (100,0%)

Tabla 5.17. Sexo. Diferencias según el motivo de petición.			
Motivo de petición	Sexo		
	Hombre	Mujer	Total
Sospecha de tumor neuroendocrino	8 (15,4%)	9 (16,4%)	17 (15,9%)
Extensión	15 (28,8%)	15 (27,3%)	30 (28,0%)
Control	13 (25,0%)	22 (40,0%)	35 (32,7%)
Elección de tratamiento	9 (17,3%)	1 (1,8%)	10 (9,3%)
Sospecha de recidiva	7 (13,5%)	8 (14,5%)	15 (14,0%)
Total	52 (100,0%)	55 (100,0%)	107 (100,0%)

5.1.2.2. Diferencias por edad

Atendiendo a la localización de los tumores, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad (Tabla 5.18.).

Tabla 5.18. Edad. Diferencias según la localización del tumor.

Grupos de edad			
Localización del tumor	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Broncopulmonar	8 (18,2%)	7 (14,0%)	15 (16,0%)
Estómago	1 (2,3%)	4 (8,0%)	5 (5,3%)
I. delgado	9 (20,5%)	4 (8,0%)	13 (13,8%)
I. grueso	3 (6,8%)	3 (6,0%)	6 (6,4%)
Glomus carotídeo	3 (6,8%)	9 (18,0%)	12 (12,8%)
TOD	1 (2,3%)	2 (4,0%)	3 (3,2%)
Otros	4 (9,1%)	2 (4,0%)	6 (6,4%)
Páncreas	9 (20,5%)	8 (16,0%)	17 (18,1%)
No NET	6 (13,6%)	11(22,0%)	17 (18,1%)
Total	44 (100,0%)	50 (100,0%)	94 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad con respecto a la presencia de metástasis (Tabla 5.19.).

Tabla 5.19. Edad. Diferencias según la presencia de metástasis.

Grupos de edad			
Metástasis	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Metástasis no	28 (63,6%)	34 (68,0%)	62 (66,0%)
Metástasis sí	16 (36,4%)	16 (32,0%)	32 (34,0%)
Total	44 (100,0%)	50 (100,0%)	94 (100,0%)

Atendiendo a la edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la diferenciación tumoral, ni tampoco con respecto al grado tumoral (Tablas 5.20. y 5.21).

Tabla 5.20. Edad. Diferencias según la diferenciación tumoral.

Grupos de edad			
Diferenciación tumoral	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
No TNE	3 (7,3%)	3 (7,9%)	6 (7,6%)
TNE	12 (29,3%)	5 (13,2%)	17 (21,5%)
TNE bien diferenciado	21 (51,2%)	24 (63,2%)	45 (57,0%)
TNE pobremente diferenciado	5 (12,2%)	6 (15,8%)	11 (13,9%)
Total	41 (100,0%)	38 (100,0%)	79 (100,0%)

(TNE: Tumor neuroendocrino)

Tabla 5.21. Edad. Diferencias según el grado tumoral.

Grupos de edad			
Grado	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Grado 1	18 (69,2%)	17 (56,7%)	35 (62,5%)
Grado 2	3 (11,5%)	7 (23,3%)	10 (17,9%)
Grado 3	5 (19,2%)	6 (20,0%)	11 (19,6%)
Total	26 (100,0%)	30 (100,0%)	56 (100,0%)

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de edad en función del índice Ki67 y la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina (Tablas 5.22. y 5.23.).

Tabla 5.22. Edad. Diferencias según el índice Ki67.

Grupos de edad			
Ki67 (%)	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Ki67 < 3%	6 (60,0%)	6 (54,5%)	12 (57,1%)
Ki67 3% - 20%	2 (20,0%)	3 (27,3%)	5 (23,8%)
Ki67 > 20%	2 (20,0%)	2 (18,2%)	4 (19,0%)
Total	10 (100,0%)	11 (100,0%)	21 (100,0%)

Tabla 5.23. Edad. Diferencias según la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina.

Grupos de edad			
Expresión de marcadores tumorales	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Cromogranina	2 (7,7%)	2 (7,4%)	4 (7,5%)
Cromogranina y sinaptofisina	22 (84,6%)	24 (88,9%)	46 (86,8%)
Sinaptofisina	2 (7,7%)	1 (3,7%)	3 (5,7%)
Total	26 (100,0%)	27 (100,0%)	53 (100,0%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad con respecto al motivo de petición ni al tipo de cirugía (Tablas 5.24. y 5.25.).

Tabla 5.24. Edad. Diferencias según el tipo de cirugía.			
Tipo de cirugía	Grupos de edad		
	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Resección del tumor primario	24 (54,5%)	27 (54,0%)	51 (54,3%)
Resección de metástasis	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)
Resección del tumor primario y metástasis	2 (4,5%)	2 (4,0%)	4 (4,3%)
No cirugía	17 (38,6%)	21 (42,0%)	38 (40,4%)
Total	44 (100,0%)	50 (100,0%)	94 (100,0%)

Tabla 5.25. Edad. Diferencias según el motivo de petición.			
Motivo de petición	Grupos de edad		
	Edad < 61 años	Edad > 61 años	Total
Sospecha de TNE	7 (13,2%)	10 (18,5%)	17 (15,9%)
Extensión	17 (32,1%)	13 (24,1%)	30 (28,0%)
Control	15 (28,3%)	20 (37,0%)	35 (32,7%)
Elección de tratamiento	5 (9,4%)	5 (9,3%)	10 (9,3%)
Sospecha de recidiva	9 (17,0%)	6 (11,1%)	15 (14,0%)
Total	53 (100,0%)	54 (100,0%)	107 (100,0%)

(TNE: tumor neuroendocrino)

5.1.2.3. Diferencias según la localización del tumor

Atendiendo a la localización de los tumores, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes ($p = 0,038$). Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.26.

Tabla 5.26. Localización del tumor. Diferencias según la edad.

Localización del tumor	Edad media (años)*	Desviación estándar
Broncopulmonar	56,3	20,4
Estómago	70,6	11,5
I. delgado	48,4	18,9
I. grueso	62,1	12,7
Glomus carotídeo	67,5	11,5
TOD	67,3	8,6
Otros	55,5	13,2
Páncreas	62,4	12,4
No NET	64,1	12,5

* p = 0,038 (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Por otro lado, la localización del tumor presentó diferencias estadísticamente significativas en relación con la presencia de metástasis ($p = 0,002$), siendo más frecuente la presencia de metástasis en los tumores de origen desconocido y en los tumores neuroendocrinos de páncreas y menos frecuente en los pacientes con glomus carotídeo. Estos datos se representan en la Tabla 5.27. En esta tabla se ha separado en dos el grupo de pacientes que no tenían tumor neuroendocrino, ya que mientras que 5 pacientes sí tenían otros tipos de neoplasia, en 12 pacientes no hubo evidencia de que presentaran ningún tipo de tumor. Esto hace muy improbable la presencia de metástasis en este grupo.

Tabla 5.27. Localización del tumor. Diferencias según la presencia de metástasis.

Localización del tumor	Metástasis*		Total
	Metástasis No	Metástasis Sí	
Broncopulmonar	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100,0%)
Estómago	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
I. delgado	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13 (100,0%)
I. grueso	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
Glomus carotídeo	12 (100,0%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)
TOD	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Otros	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100,0%)
Páncreas	7 (41,2%)	10 (58,8%)	17 (100,0%)
No NET maligno	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)
No NET benigno	12 (100,0%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)
Total	62 (66,0%)	32 (34,0%)	94 (100,0%)

* p = 0,002 (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la diferenciación tumoral ni en el grado tumoral entre las distintas localizaciones tumorales (Tablas 5.28. y 5.29.).

Tabla 5.28. Localización del tumor. Diferencias según la diferenciación tumoral.

Localización del tumor	Diferenciación tumoral		Total
	TNE bien diferenciado	TNE pobremente diferenciado	
Broncopulmonar	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)
Estómago	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
I. delgado	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100,0%)
I. grueso	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
Glomus carotídeo	7 (100,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
TOD	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Otros	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Páncreas	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)
Total	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Tabla 5.29. Localización del tumor. Diferencias según el grado tumoral.

Localización del tumor	Grado tumoral			Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	
Broncopulmonar	6 (46,2%)	2 (15,4%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)
Estómago	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
I. delgado	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	11 (100,0%)
I. grueso	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
Glomus carotídeo	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
TOD	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Otros	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
Páncreas	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)
Total	35 (62,5%)	10 (17,9%)	11 (19,6%)	56 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Así mismo, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al índice Ki67 ni a la expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina (Tablas 5.30. y 5.31.)

Tabla 5.30. Localización del tumor. Diferencias según el índice Ki67.

Localización del tumor	Índice Ki67			Total
	Ki67 < 3	Ki67 3% - 20%	Ki67 > 20%	
Broncopulmonar	1 (20,0%)	2 (40,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
Estómago	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
I. delgado	2 (40,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
I. grueso	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
TOD	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Otros	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Páncreas	4 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
Total	12 (57,1%)	5 (23,8%)	4 (19,0%)	21 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Tabla 5.31. Localización del tumor. Diferencias según la expresión de cromogranina y sinaptofisina.

Localización del tumor	Expresión tumoral de marcadores			
	Cromogranina	Cromogranina y sinaptofisina	Sinaptofisina	Total
Broncopulmonar	1 (9,1%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)
Estómago	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
I. delgado	0 (0,0%)	9 (100,0%)	0 (0,0%)	9 (100,0%)
I. grueso	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
Glomus carotídeo	0 (0,0%)	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
TOD	0 (0,0%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Otros	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Páncreas	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
Total	4 (7,5%)	46 (86,8%)	3 (5,7%)	53 (100,0%)

(I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Atendiendo a la localización de los tumores, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de cirugía ($p < 0,001$). Estos datos se hallan reflejados en la Tabla 5.32.

Tabla 5.32. Localización del tumor. Diferencias según el tipo de cirugía.

Localización del tumor	Tipo de cirugía*				Total
	Tumor primario	Tumor primario y metástasis	Metástasis	No cirugía	
Broncopulmonar	8 (53,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (46,7%)	15 (100,0%)
Estómago	4 (80,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
I. delgado	11 (84,6%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	13 (100,0%)
I. grueso	4 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	6 (100,0%)
Glomus carotídeo	11 (91,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)
TOD	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Otros	6 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
Páncreas	6 (35,3%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	9 (52,9%)	17 (100,0%)
No NET	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (94,1%)	17 (100,0%)
Total	51 (54,3%)	4 (4,3%)	1 (1,1%)	38 (40,4%)	94 (100,0%)

* $p < 0,001$ (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

Atendiendo al motivo de petición de los estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la localización de los tumores ($p < 0,001$). (Tabla 5.33.)

Tabla 5.33. Localización. Diferencias según el motivo de petición.

Localización del tumor	Motivo de petición*					Total
	Sospecha de TNE	Extensión	Control	Elección de tratamiento	Recidiva	
Broncopulmonar	0 (0,0%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	15 (100,0%)
Estómago	0 (0,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
I. delgado	0 (0,0%)	9 (69,2%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	13 (100,0%)
I. grueso	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
Glomus carotídeo	0 (0,0%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)
TOD	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
Otros	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)
Páncreas	2 (11,8%)	7 (41,2%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)
No NET	13 (76,5%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)
Total	15 (16,0%)	28 (29,8%)	28 (29,8%)	10 (10,6%)	13 (13,8%)	94 (100,0%)

* p < 0,001 (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TNE: Tumor neuroendocrino; TOD: Tumor de origen desconocido)

5.1.2.4. Diferencias según la diferenciación del tumor

Atendiendo a la diferenciación tumoral se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis ($p = 0,002$), observándose una mayor proporción de metástasis en los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que en los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados. Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.34.

Tabla 5.34. Diferenciación tumoral. Diferencias según la presencia de metástasis.

Metástasis	Diferenciación tumoral*		Total
	TNE bien diferenciado (Grados 1-2)	TNE pobremente diferenciado (Grado 3)	
Metástasis No	32 (71,1%)	2 (18,2%)	34 (60,7%)
Metástasis Sí	13 (28,9%)	9 (81,8%)	22 (39,3%)
Total	45 (100,0%)	11 (100,0%)	56 (100,0%)

* p = 0,002 (TNE: Tumor neuroendocrino)

También se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis según el grado tumoral ($p = 0,004$), observándose una mayor proporción de pacientes sin metástasis entre los pacientes con tumores neuroendocrinos de grado 1

o 2 que entre los pacientes con tumores neuroendocrinos de grado 3. Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.35.

Tabla 5.35. Grado tumoral. Diferencias según la presencia de metástasis.

Metástasis	Grado tumoral*			Total
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	
Metástasis No	24 (68,6%)	8 (80,0%)	2 (18,2%)	34 (60,7%)
Metástasis Sí	11 (31,4%)	2 (20,0%)	9 (81,8%)	22 (39,3%)
Total	35 (100,0%)	10 (100,0%)	11 (100,0%)	56 (100,0%)

* p = 0,004

Así mismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis según el grado de expresión de Ki67 ($p = 0,021$), observándose una menor proporción de pacientes con metástasis en aquellos pacientes cuyos tumores mostraron un índice Ki67 más bajo y una mayor proporción de pacientes con metástasis en aquellos tumores en los que el índice Ki67 era más alto. Estos datos se ven reflejados en la Tabla 5.36.

Tabla 5.36. Índice Ki67. Diferencias según la presencia de metástasis.

Metástasis	Índice Ki67*			Total
	Ki67 < 3%	Ki67 3% - 20%	Ki67 > 20%	
Metástasis No	7 (58,3%)	4 (80,0%)	0 (0,0%)	11 (52,4%)
Metástasis Sí	5 (41,7%)	1 (20,0%)	4 (100,0%)	10 (47,6%)
Total	12 (100,0%)	5 (100,0%)	4 (100,0%)	21 (100,0%)

* p = 0,021

Así mismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de metástasis según el grado de expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina ($p = 0,023$) observándose una menor proporción de metástasis en aquellos pacientes con una mayor expresión de cromogranina y/o sinaptofisina (Tabla 5.37.).

Tabla 5.37. Expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina. Diferencias según la presencia de metástasis.

Expresión tumoral de cromogranina y sinaptofisina*				
Metástasis	Cromogranina	Cromogranina y sinaptofisina	Sinaptofisina	Total
Metástasis No	0 (0,0%)	29 (63,0%)	2 (66,7%)	31 (58,5%)
Metástasis Sí	4 (100,0%)	17 (37,0%)	1 (33,3%)	22 (41,5%)
Total	4 (100,0%)	46 (100,0%)	3 (100,0%)	53 (100,0%)

* p = 0,023

5.2. Estudio por lesiones

5.2.1. Focos estudiados

De los 107 estudios analizados, 33 (30,8%) fueron completamente negativos y no mostraron ningún acúmulo anómalo de ^{111}In -pentetreótida ni en el RCT, ni en el SPECT, ni en el SPECT/CT.

En los 74 estudios restantes (69,2%) se observaron un total de 160 áreas que presentaban un acúmulo anormal de ^{111}In -pentetreótida. Estos datos se representan en la Figura 5.8.

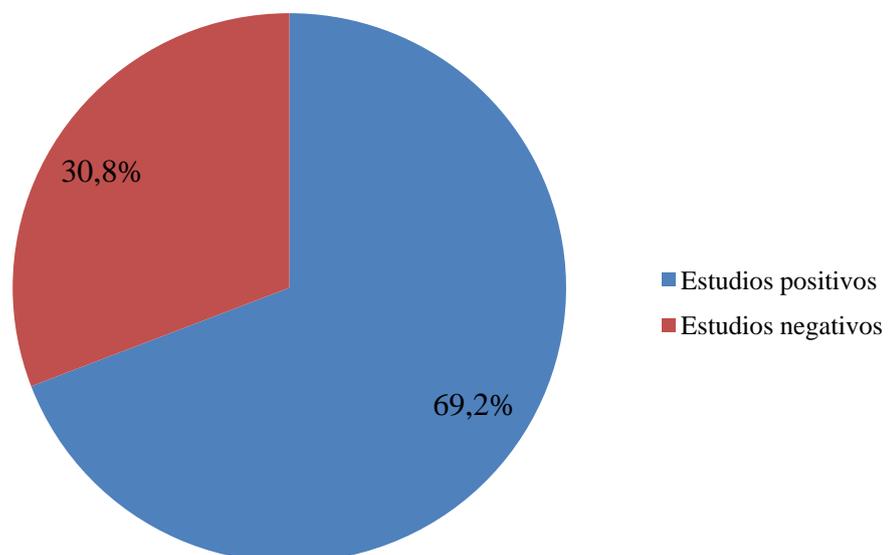


Figura 5.8. Distribución de los estudios en función de la presencia o no de focos anómalos de radiotrazador.

En conjunto, se han estudiado 193 lesiones de las cuales 160 fueron áreas que presentaban un acúmulo anormal de ^{111}In -pentetreótida visible en el RCT, SPECT o

SPECT/CT, y 33 correspondieron a estudios negativos en los que no se observó ningún acúmulo anómalo de ^{111}In -pentetreótida ni en el RCT ni en el SPECT ni en el SPECT/CT.

De las 160 áreas que presentaban un acúmulo anormal de ^{111}In -pentetreótida, el RCT detectó 110 (68,8%), el SPECT 143 (89,4%) y el SPECT/CT 160 (100,0%). En la Tabla 5.38. se muestra comparativamente la distribución de los focos detectados por el RCT el SPECT y el SPECT/CT en función del tipo de foco.

Tabla 5.38. Distribución de los focos detectados por el RCT, el SPECT y el SPECT/CT en función del tipo de foco.

Tipo de foco	RCT	SPECT	SPECT/CT
No tumor neuroendocrino	1 (0,9%)	1 (0,7%)	35 (21,9%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	3 (2,7%)	16 (11,2%)	10 (6,3%)
Indeterminado	29 (26,4%)	31 (21,7%)	2 (1,3%)
Probablemente tumor neuroendocrino	21 (19,1%)	28 (19,6%)	6 (3,8%)
Tumor neuroendocrino	56 (50,9%)	67 (46,9%)	107 (66,9%)
Total	110 (100,0%)	143 (100,0%)	160 (100,0%)

(RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.39. se muestra la distribución de los focos detectados por la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (RCT y SPECT) y el SPECT/CT en función del tipo de foco.

Tabla 5.39. Distribución de los focos detectados por la gammagrafía convencional y el SPECT/CT en función del tipo de foco.

Tipo de foco	Gammagrafía convencional	SPECT/CT
No tumor neuroendocrino*	1 (0,7%) (IC95%: 0,0 – 3,8)	35 (21,9%) (IC95%: 15,2 – 28,6)
Probablemente no tumor neuroendocrino	16 (11,2%) (IC95%: 5,7 – 16,7)	10 (6,3%) (IC95%: 2,2 – 10,3)
Indeterminado*	31 (21,7%) (IC95%: 14,6 – 28,8)	2 (1,3%) (IC95%: 0,2 – 4,4)
Probablemente tumor neuroendocrino*	28 (19,6%) (IC95%: 12,7 – 26,4)	6 (3,8%) (IC95%: 0,5 – 7,0)
Tumor neuroendocrino*	67 (46,9%) (IC95%: 38,3 – 55,4)	107 (66,9%) (IC95%: 59,3 – 74,5)
Total	143 (100,0%)	160 (100,0%)

*p<0,05 (IC: Intervalo de confianza; RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.2.2. Diagnóstico definitivo

La naturaleza exacta de cada lesión se definió:

- En 75 casos (38,9%) mediante el análisis histológico de las muestras obtenidas por cirugía o mediante biopsia.
- En 118 casos (61,1%) mediante técnicas de imagen (que incluyen imágenes como CT, RM o gammagrafías con ^{111}In -pentetreótida) o mediante datos de seguimiento clínico.

De las 193 lesiones estudiadas, 112 (58,5%) fueron consideradas en el diagnóstico final como tumores neuroendocrinos (primarios o metástasis) y 81 (41,5%) como no tumores neuroendocrinos.

Atendiendo al diagnóstico final de las lesiones, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los focos positivos y negativos en el RCT ($p < 0,001$), el SPECT ($p = 0,001$) y el SPECT/CT ($p < 0,001$), siendo más frecuente en las tres técnicas que los focos positivos tuvieran un diagnóstico de tumor neuroendocrino y los focos negativos no. La Tabla 5.40. muestra la distribución de las lesiones detectadas por las tres técnicas en función del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.40. Distribución de las lesiones detectadas por cada técnica en función del diagnóstico definitivo.

Diagnóstico definitivo	RCT**		SPECT*		SPECT/CT**	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
No tumor neuroendocrino	30 (15,5%)	51 (26,4%)	50 (25,9%)	31 (16,1%)	52 (26,9%)	29 (15,0%)
Tumor neuroendocrino	80 (41,5%)	32 (16,6%)	93 (48,2%)	19 (9,8%)	108 (56,0%)	4 (2,1%)
Total	110 (57,0%)	83 (43,0%)	143 (74,1%)	50 (25,9%)	160 (82,9%)	33 (17,1%)

* $p = 0,001$; ** $p < 0,001$ (RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Así mismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de foco y el diagnóstico final de las lesiones tanto en la gammagrafía convencional ($p < 0,001$) como en el SPECT/CT ($p < 0,001$). En la Tabla 5.41. se presenta la distribución de las lesiones detectadas en la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida en función del tipo de foco y del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.41. Distribución de las lesiones visibles en la gammagrafía convencional (RCT y SPECT) en función del tipo de foco y del diagnóstico definitivo.

Tipo de foco	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	15 (10,5%)	1 (0,7%)	16 (11,2%)
Indeterminado	23 (16,1%)	8 (5,6%)	31 (21,7%)
Probablemente tumor neuroendocrino	9 (6,3%)	19 (13,3%)	28 (19,6%)
Tumor neuroendocrino	3 (2,1%)	64 (44,8%)	67 (46,9%)
Total	50 (35,0%)	93 (65,0%)	143 (100,0%)

* $p < 0,001$ (RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único)

En la Tabla 5.42. se presenta la distribución de las lesiones detectadas en el SPECT/CT en función del tipo de foco y del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.42. Distribución de los focos visibles en el SPECT/CT en función del tipo de foco y del diagnóstico definitivo.

Tipo de foco	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No tumor neuroendocrino	33 (20,6%)	2 (1,3%)	35 (21,9%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	10 (6,3%)	0 (0,0%)	10 (6,3%)
Indeterminado	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Probablemente tumor neuroendocrino	2 (1,3%)	4 (2,5%)	6 (3,8%)
Tumor neuroendocrino	5 (3,1%)	102 (63,8%)	107 (66,9%)
Total	52 (32,5%)	108 (65,5%)	160 (100,0%)

* $p < 0,001$ (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.2.3. Nuevos focos

De los 193 focos estudiados, el SPECT/CT detectó 17 (8,8%) nuevos focos con respecto a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida. La Figura 5.9. muestra cómo se distribuyen los nuevos focos en función de la localización anatómica, observándose que la mayor parte de los focos se localizan en el páncreas (35,3%) y en las adenopatías abdominopélvicas (23,5%).

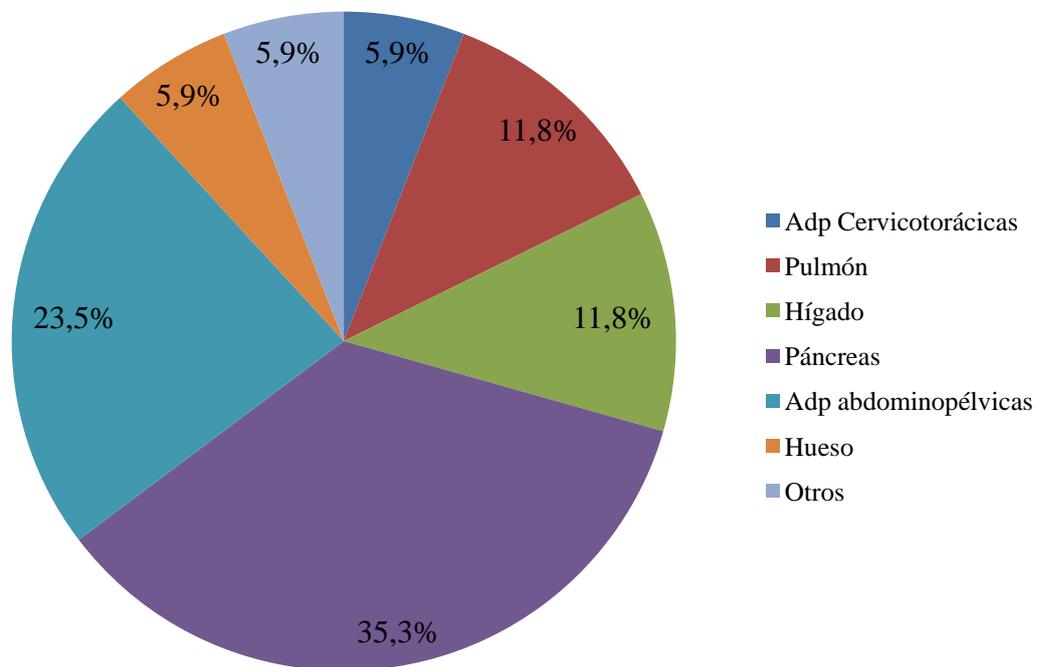


Figura 5.9. Distribución de los nuevos focos en función de la localización anatómica.
(Adp: Adenopatías)

La Tabla 5.43. muestra la distribución de los nuevos focos en función de la localización y el diagnóstico definitivos. Se observa que 2 nuevos focos (11,6%) fueron no tumor neuroendocrino y 15 (88,2%) fueron tumores neuroendocrinos. Atendiendo a la localización y al diagnóstico definitivo de los nuevos focos, se observó que el páncreas y las adenopatías abdominales eran las localizaciones más frecuentes de los nuevos focos con diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5.43. Distribución de los nuevos focos según la localización y el diagnóstico definitivo.

Localización	Diagnóstico definitivo		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Adenopatías cervicotorácicas	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Pulmón	1 (50,0%)	1 (6,7%)	2 (11,8%)
Hígado	0 (0,0%)	2 (13,3%)	2 (11,8%)
Páncreas	0 (0,0%)	6 (40,0%)	6 (35,3%)
Adenopatías abdominopélvicas	0 (0,0%)	4 (26,7%)	4 (23,5%)
Hueso	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (5,9%)
Otras localizaciones	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (5,9%)
Total	2 (100,0%)	15 (100,0%)	17 (100,0%)

La distribución de los nuevos focos en función del tipo de foco y el diagnóstico definitivo se muestra en la Tabla 5.44. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

Tabla 5.44. Distribución de los nuevos focos según el tipo de foco y el diagnóstico definitivo.

Tipo de foco	Diagnóstico definitivo		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No tumor neuroendocrino	1 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Indeterminado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Probablemente tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	3 (17,6%)	3 (17,6%)
Tumor neuroendocrino	1 (5,9%)	12 (70,6%)	13 (76,5%)
Total	2 (11,8%)	15 (88,2%)	17 (100,0%)

Los nuevos focos cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor neuroendocrino correspondieron a 2 metástasis en el hígado (focos 17 y 23), 6 tumores primarios de localización pancreática (focos 78, 83, 86, 121, 124 y 129), 1 nódulo pulmonar (foco 144), 1 nódulo suprarrenal (foco 46), 1 metástasis en hueso iliaco (foco 182) y 4 adenopatías abdominopélvicas (focos 87, 158, 183 y 184). Los nuevos focos cuyo diagnóstico definitivo fue de no tumor neuroendocrino correspondieron a 1 foco pulmonar relacionado con un área de inflamación local post-cirugía (foco 9), que fue tipificado por el SPECT/CT como no tumor neuroendocrino, y 1 adenopatía cervicotorácica localizada en la carina (foco 12), que resultó ser una lesión inflamatoria

compatible con tuberculosis. Este último foco fue clasificado erróneamente por el SPECT/CT como tumor neuroendocrino.

Hay que puntualizar que algunos de los focos corresponden al mismo paciente al cual se realizaron varios estudios SPECT/CT en fechas diferentes todos ellos incluidos en este estudio. Este es el caso de los focos 17 y 23, los focos 78 y 83 y los focos 121 y 124.

5.2.4. Focos indeterminados o dudosos de la gammagrafía convencional

De los 193 focos estudiados, la gammagrafía convencional clasificó 31 (16,1%) como focos indeterminados o dudosos (focos 2, 3, 5, 28, 34, 57, 59, 60, 63, 64, 66, 67, 68, 82, 89, 103, 105, 114, 125, 127, 130, 138, 141, 142, 145, 160, 161, 162, 185, 187 y 190). De estos focos, el SPECT/CT clasificó 29 (93,5%) decantándose por un diagnóstico bien como tumor neuroendocrino o probablemente tumor neuroendocrino, bien como no tumor neuroendocrino o probablemente no tumor neuroendocrino. Los 2 focos restantes (6,5%, focos número 161 y 162) fueron clasificados como indeterminados también por el SPECT/CT.

En la Figura 5.10. se presenta la relación entre los focos dudosos que clasifica el SPECT/CT y el resto de los focos en función del diagnóstico definitivo, observándose que la mayor parte de los focos dudosos clasificados por el SPECT/CT fueron no tumores neuroendocrinos ($p < 0,001$).

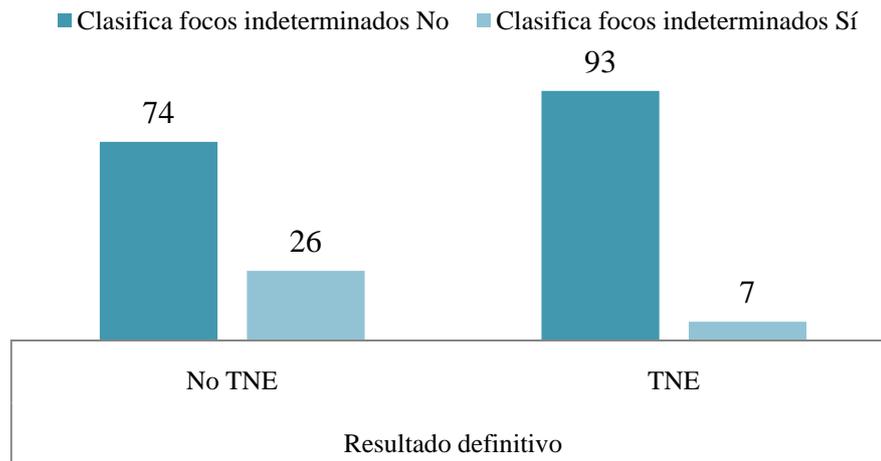


Figura 5.10. Relación entre los focos indeterminados que clasifica el SPECT/CT y el resto de los focos en función del diagnóstico definitivo ($p < 0,001$) (TNE: tumor neuroendocrino).

En la Figura 5.11. se muestra la distribución de los focos dudosos o indeterminados de la gammagrafía convencional según la clasificación del SPECT/CT y con respecto al resto de los focos estudiados, observándose que una proporción significativamente mayor de los focos clasificados como indeterminados por la gammagrafía convencional fueron clasificados por el SPECT/CT como no tumor neuroendocrino o probablemente no tumor neuroendocrino (44,4%; 20/45), frente al 7,9% (9/113) de los focos clasificados como tumor neuroendocrino o probablemente tumor neuroendocrino ($p < 0,001$).

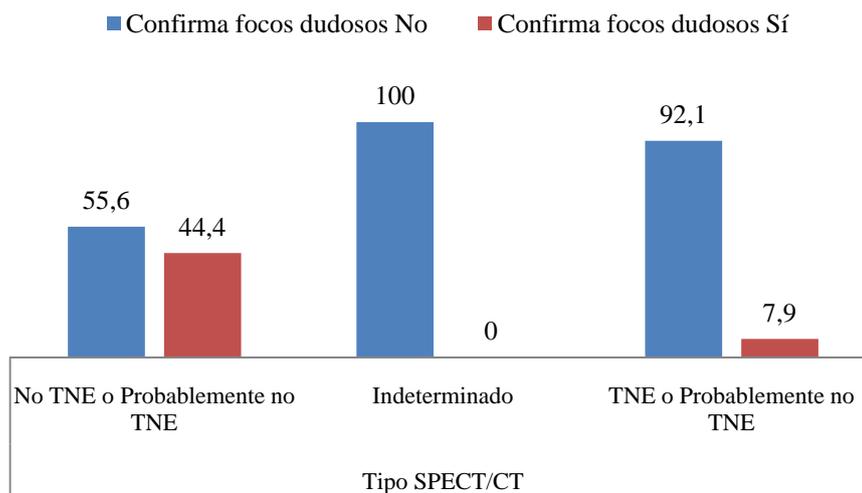


Figura 5.11. Distribución de los focos dudosos que confirma el SPECT/CT según la clasificación del SPECT/CT y con respecto al resto de los focos estudiados ($p < 0,001$) (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: tumor neuroendocrino).

La Tabla 5.45. muestra la distribución de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional según el diagnóstico definitivo y la clasificación otorgada por el SPECT/CT. Se observa que existe una proporción significativamente mayor de focos con diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino entre aquellos focos que el SPECT/CT clasificó como tumor neuroendocrino, y con diagnóstico definitivo de no tumor neuroendocrino entre los que el SPECT/CT clasificó como no tumor neuroendocrino ($p < 0,001$).

Tabla 5.45. Distribución de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional según el diagnóstico definitivo y la clasificación otorgada por el SPECT/CT.

Tipo de foco	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No tumor neuroendocrino	13 (41,9%)	0 (0,0%)	13 (41,9%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	7 (22,6%)	0 (0,0%)	7 (22,6%)
Indeterminado	2 (6,5%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)
Probablemente tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tumor neuroendocrino	1 (3,2%)	8 (25,8%)	9 (29,0%)
Total	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (100,0%)

* $p < 0,001$ (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Sin embargo, en la Tabla 5.45. puede observarse que existen 2 focos que se clasifican como indeterminados (focos 161 y 162) y 1 que se clasifica erróneamente por el SPECT/CT como tumor neuroendocrino cuando el resultado definitivo fue de no tumor neuroendocrino (caso 141). Este foco correspondió a un teratoma ovárico. Los focos 161 y 162 fueron clasificados por la gammagrafía convencional y por el SPECT/CT como focos indeterminados en un paciente con sospecha de recurrencia de glomus carotídeo. Se consideró que dichos focos podían ser una recurrencia de su tumor que, sin embargo, no se confirmó a lo largo del seguimiento clínico ni mediante otras técnicas de imagen (en este caso resonancia magnética cervical).

En la Figura 5.12. se muestra la distribución de los focos dudosos en función de la localización anatómica determinada en la gammagrafía convencional. La mayor parte de los focos dudosos se localizan en abdomen superior, en cabeza y cuello y en tórax.

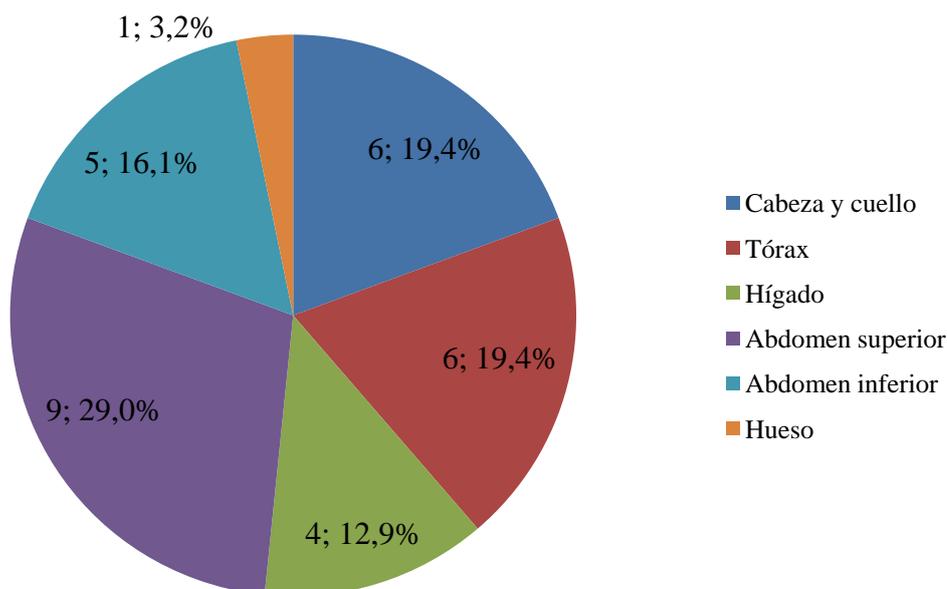


Figura 5.12. Distribución de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional en función de la localización determinada en la gammagrafía convencional (n = 31).

En la Tabla 5.46. se muestra la distribución de los focos dudosos en función de la localización determinada en la gammagrafía convencional y el diagnóstico definitivo, observándose que una proporción significativamente mayor de los focos indeterminados cuyo diagnóstico definitivo fue de no tumor neuroendocrino se localizó en abdomen superior y en cabeza y cuello, y que una proporción significativamente mayor de los focos indeterminados cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor neuroendocrino se localizó en hígado y abdomen superior ($p = 0,037$).

Tabla 5.46. Distribución de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional según la localización determinada por la gammagrafía convencional y el diagnóstico definitivo.

Localización anatómica	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Cabeza y cuello	6 (19,4%)	0 (0,0%)	6 (19,4%)
Tórax	4 (12,9%)	2 (6,5%)	6 (19,4%)
Hígado	1 (3,2%)	3 (9,7%)	4 (12,9%)
Abdomen superior	6 (19,4%)	3 (9,7%)	9 (29,0%)
Abdomen inferior	5 (16,1%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)
Hueso	1 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
Total	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (100,0%)

* $p = 0,037$

La Tabla 5.47. muestra la distribución de los focos indeterminados en función de la localización anatómica y del diagnóstico definitivos. Se observa que la mayor parte de los focos indeterminados cuyo diagnóstico definitivo fue de no tumor neuroendocrino resultaron ser acúmulos fisiológicos de radiotrazador en el intestino o en la vesícula biliar (22,6%). Sin embargo, la mayor parte (16,1%) de los focos indeterminados cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor neuroendocrino se localizaron en el hígado ($p < 0,001$).

Tabla 5.47. Distribución de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional según la localización anatómica y el diagnóstico definitivos.

Localización definitiva	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Tiroides	4 (12,9%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)
Adp. Cervicotorácicas	2 (6,5%)	1 (3,2%)	3 (9,7%)
Pulmón	1 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
Hígado	0 (0,0%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)
Páncreas	3 (9,7%)	1 (3,2%)	4 (12,9%)
Adp. Abdominopélvicas	0 (0,0%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Captación intestinal y vesícula	7 (22,6%)	0 (0,0%)	7 (22,6%)
Otros	6 (19,4%)	0 (0,0%)	6 (19,4%)
Total	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (100,0%)
* $p < 0,001$. (Adp: Adenopatías)			

Los focos correspondientes a cada localización, así como su diagnóstico definitivo, fueron:

- Tiroides: focos 63, 64, 89 y 114 (todos ellos con diagnóstico definitivo benigno).
- Adenopatías cervicotorácicas: foco 59 (adenopatía metastásica localizada en la carina) y focos 161 y 162 (captaciones benignas).
- Pulmón: foco 57 (captación secundaria a un proceso neumónico).
- Hígado: focos 190, 127, 66, 67 y 68 (todos ellos metástasis).

- Páncreas: foco 138 (tumor neuroendocrino pancreático) y focos 185, 142 y 2 (captaciones benignas en el proceso uncinado).
- Adenopatías abdominopélvicas: foco 160 (adenopatía metastásica).
- Luz intestinal y/o vesícula: focos 187, 125, 105, 103, 34, 28 y 5 (todos ellos captaciones fisiológicas).
- Riñón: foco 145 (riñón desplazado por una hepatomegalia).
- Ovario: foco 141 (teratoma maduro).
- Articulaciones: focos 130 y 82 (procesos inflamatorios articulares benignos).
- Mama: foco 60 (captación fisiológica).
- Pared torácica: foco 3 (foco inflamatorio post-cirugía).

5.2.5. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT con ¹¹¹In-pentetreótida

El estudio de pruebas diagnósticas se ha realizado de dos maneras diferentes. En primer lugar se han considerado los focos indeterminados como tumor neuroendocrino y en segundo lugar se han considerado los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino tanto para la gammagrafía convencional como para el SPECT/CT.

En la Tabla 5.48. se muestra la distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función del diagnóstico definitivo, considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.48. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función del diagnóstico definitivo considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	12 (6,2%)	83 (43,0%)	95 (49,2%)
No tumor neuroendocrino	69 (35,8%)	29 (15,0%)	98 (50,8%)
Total	81 (42,0%)	112 (58,0%)	193 (100,0%)

En la Tabla 5.49. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para la gammagrafía convencional, considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.49. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	74,1%	65,6 – 82,7
Especificidad	85,2%	76,8 - 93,5
Índice de validez	78,8%	72,7 - 84,8
Valor predictivo positivo	87,4%	80,2 - 94,6
Valor predictivo negativo	70,4%	60,9 – 80,0
Prevalencia	58,0%	50,8 - 65,3
Razón de verosimilitud positiva	5,0	2,9 - 8,5
Razón de verosimilitud negativa	0,3	0,2 - 0,4

En la Tabla 5.50. se muestra la distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función del diagnóstico definitivo, considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.50. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función del diagnóstico definitivo considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	35 (18,1%)	91 (47,2%)	126 (65,3%)
No tumor neuroendocrino	46 (23,8%)	21 (10,9%)	67 (34,7%)
Total	81 (42,0%)	112 (58,0%)	193 (100,0%)

En la Tabla 5.51. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para la gammagrafía convencional, considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.51. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	81,3%	73,6 - 88,9
Especificidad	56,8%	45,4 - 68,2
Índice de validez	71,0%	64,3 - 77,6
Valor predictivo positivo	72,2%	64,0 - 80,4
Valor predictivo negativo	68,7%	56,8 - 80,5
Prevalencia	58,0%	50,8 - 65,3
Razón de verosimilitud positiva	1,9	1,4 - 2,5
Razón de verosimilitud negativa	0,3	0,2 - 0,5

En la Tabla 5.52. se muestra la distribución de los focos detectados en el SPECT/CT en función del diagnóstico definitivo, considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.52. Distribución de los focos detectados en el SPECT/CT en función del diagnóstico definitivo considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Tumor neuroendocrino	7 (3,6%)	106 (54,9%)	113 (58,5%)
No tumor neuroendocrino	74 (38,3%)	6 (3,1%)	80 (41,5%)
Total	81 (42,0%)	112 (58,0%)	193 (100,0%)

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.53. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para el SPECT/CT, considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.53. Estudio de pruebas diagnósticas del SPECT/CT considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	94,6%	90,0 - 99,3
Especificidad	91,4%	84,6 - 98,1
Índice de validez	93,3%	89,5 - 97,1
Valor predictivo positivo	93,8%	88,9 - 98,7
Valor predictivo negativo	92,5%	86,1 - 98,9
Prevalencia	58,0%	50,8 - 65,3
Razón de verosimilitud positiva	11,0	5,4 - 22,3
Razón de verosimilitud negativa	0,1	0,0 - 0,1

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.54. se muestra la distribución de los focos detectados en el SPECT/CT en función del diagnóstico definitivo, considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.54. Distribución de los focos detectados en el SPECT/CT en función del diagnóstico definitivo considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	9 (4,7%)	106 (54,9%)	115 (59,6%)
No tumor neuroendocrino	72 (37,3%)	6 (3,1%)	78 (40,4%)
Total	81 (42,0%)	112 (58,0%)	193 (100,0%)

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.55. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para el SPECT/CT, considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.55. Estudio de pruebas diagnósticas del SPECT/CT considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	94,6%	90,0 - 99,3
Especificidad	88,9%	81,4 - 96,4
Índice de validez	92,2%	88,2 - 96,3
Valor predictivo positivo	92,2%	86,8 - 97,5
Valor predictivo negativo	92,3%	85,8 - 98,9
Prevalencia	58,0%	50,8 - 65,3
Razón de verosimilitud positiva	8,5	4,6 - 15,8
Razón de verosimilitud negativa	0,1	0,0 - 0,1

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.56. se presenta un resumen de las tablas anteriores.

Tabla 5.56. Tabla resumen de las Tablas 5.49. 5.51. 5.53. y 5.55.

	Gammagrafía convencional				SPECT/CT			
	Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE		Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
Sensibilidad	74,1%	65,6 – 82,7	81,3%	73,6 - 88,9	94,6%	90,0 - 99,3	94,6%	90,0 - 99,3
Especificidad	85,2%	76,8 - 93,5	56,8%	45,4 - 68,2	91,4%	84,6 - 98,1	88,9%	81,4 - 96,4
Índice de validez	78,8%	72,7 - 84,8	71,0%	64,3 - 77,6	93,3%	89,5 - 97,1	92,2%	88,2 - 96,3
VPP	87,4%	80,2 - 94,6	72,2%	64,0 - 80,4	93,8%	88,9 - 98,7	92,2%	86,8 - 97,5
VPN	70,4%	60,7 – 80,0	68,7%	56,8 - 80,5	92,5%	86,1 - 98,9	92,3%	85,8 - 98,9
Prevalencia	58,0%	50,8 - 65,3	58,0%	50,8 - 65,3	58,0%	50,8 - 65,3	58,0%	50,8 - 65,3
RVP	5,0	2,9 - 8,5	1,9	1,4 - 2,5	11,0	5,4 - 22,3	8,5	4,6 - 15,8
RVN	0,3	0,2 - 0,4	0,3	0,2 - 0,5	0,1	0,0 - 0,1	0,1	0,0 - 0,1

(IC: Intervalo de confianza; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: Tumor neuroendocrino; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; RVP: Razón de verosimilitud positiva; RVN: Razón de verosimilitud negativa)

5.2.6. Tasas de falsos positivos y falsos negativos

Se han comparado las tasas de falsos positivos y falsos negativos en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT considerando los focos indeterminados como no tumor

neuroendocrino y como tumor neuroendocrino de manera consecutiva, observándose las siguientes diferencias:

- La tasa de falsos positivos considerando los focos indeterminados como TNE fue significativamente mayor en la gammagrafía convencional (18,1% vs 4,6%; $p < 0,05$).
- La tasa de falsos negativos fue significativamente mayor en la gammagrafía convencional, tanto cuando los focos indeterminados se consideraron TNE (15,0% vs 3,1%; $p < 0,05$), como cuando se consideraron no TNE (10,9% vs 3,1%; $p < 0,05$).

Estos datos se muestran en la Tabla 5.57.

Tabla 5.57. Tasas de falsos positivos y falsos negativos de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT considerando alternativamente los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino y como tumor neuroendocrino.

	Gammagrafía convencional				SPECT/CT			
	Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE		Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
Falsos positivos	6,2% (n: 12)	2,6 – 9,9	18,1% (n:35)	12,4 – 23,8	3,6% (n: 7)	0,7 – 6,5	4,6% (n:9)	1,4 – 7,9
Falsos negativos	15,0% (n:29)	9,7 – 20,3	10,9 (n:21)	6,2 – 15,5	3,1% (n:6)	0,4 – 5,8	3,1% (n:6)	0,4 – 5,8

(IC: Intervalo de confianza; TNE: tumor neuroendocrino)

5.2.7. Curvas ROC

El SPECT/CT mostró mejores resultados que la gammagrafía convencional en la detección de tumores neuroendocrinos en el análisis por curvas ROC (Figura 5.13. y Tabla 5.58.).

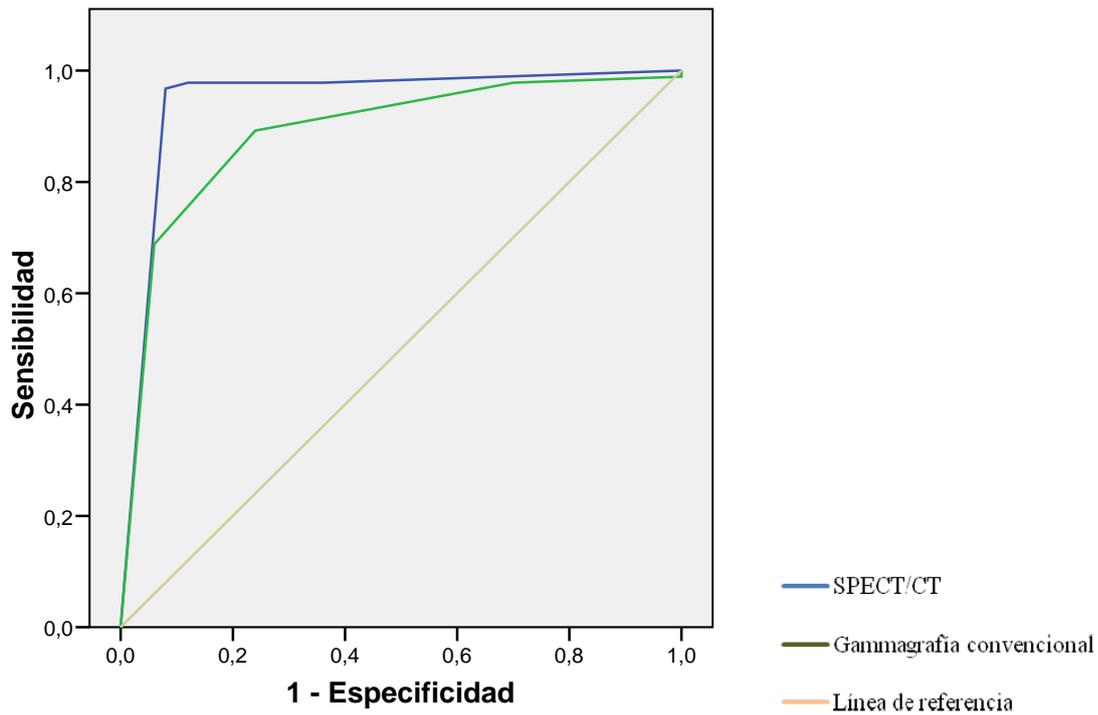


Figura 5.13. Curva ROC generada a partir del análisis por lesiones.
(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Tabla 5.58. Curva ROC generada a partir del análisis por lesiones.		
	Área bajo la curva	Intervalo de confianza
Gammagrafía convencional	0,88	0,83 – 0,95
SPECT/CT	0,95	0,90 – 0,99

5.2.8. Localización anatómica

La Tabla 5.59. muestra la distribución de los focos estudiados en función de la localización y del diagnóstico definitivos.

Tabla 5.59. Distribución de los focos estudiados en función de la localización y el diagnóstico definitivos.

Localización definitiva	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Tiroides	8 (15,4%)	0 (0,0%)	8 (5,0%)
Adp. Cervicotorácicas	4 (7,7%)	16 (14,8%)	20 (12,5%)
Pulmón	3 (5,8%)	10 (9,3%)	13 (8,1%)
Hígado	0 (0,0%)	44 (40,7%)	44 (27,5%)
Páncreas	3 (5,8%)	15 (13,9%)	18 (11,3%)
Adp. Abdominopélvicas	0 (0,0%)	10 (9,3%)	10 (6,3%)
Captación intestinal	23 (44,2%)	1 (0,9%)	24 (15,0%)
Hueso	0 (0,0%)	9 (8,3%)	9 (5,6%)
Otros	11 (21,2%)	3 (2,8%)	14 (8,8%)
Total	52 (100,0%)	108 (100,0%)	160 (100,0%)

* p < 0,001 (Adp: Adenopatías; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En cuanto a la localización anatómica, la Tabla 5.60. y la Figura 5.14. muestran la distribución de los 143 focos detectados por la gammagrafía convencional en función de la localización en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT.

Tabla 5.60. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función de la localización en la gammagrafía convencional y la localización en el SPECT/CT.

Localización	Gammagrafía convencional	SPECT/CT
Cabeza y cuello	11 (7,7%)	11 (7,7%)
Tórax	31 (21,7%)	38 (26,6%)
Hígado	55 (38,5%)	46 (32,2%)
Abdomen superior	23 (16,1%)	30 (21,0%)
Abdomen inferior	13 (9,1%)	13 (9,1%)
Hueso	10 (7,0%)	5 (3,5%)
Total	143 (100,0%)	143 (100,0%)

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

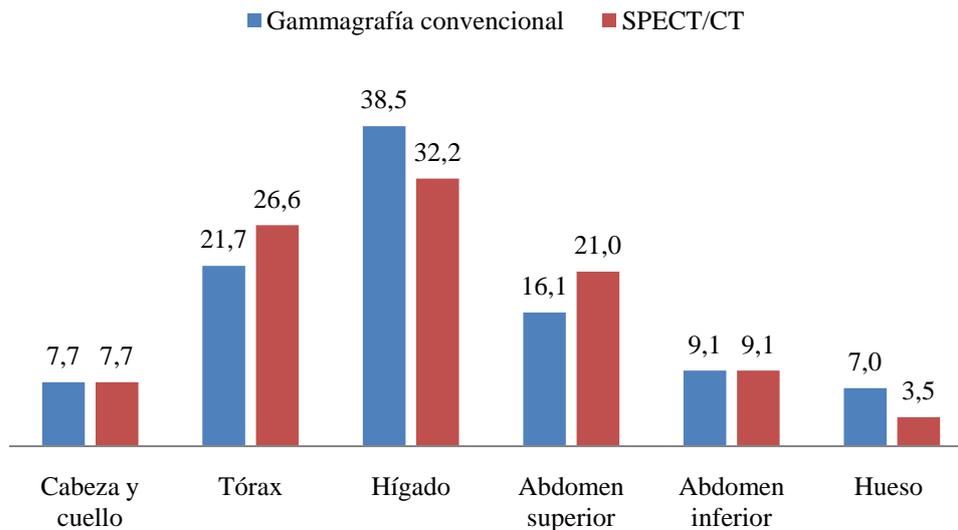


Figura 5.14. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función de la localización en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT. (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Se ha analizado la concordancia entre la gammagrafía convencional y el SPECT/CT en la localización de los focos, observándose que la máxima concordancia se da en los focos localizados en cabeza y cuello y abdomen inferior, y la mínima en hueso. Estos datos se muestran en la Tabla 5.61.

Localización	Índice Kappa	Sig.	Intervalo de confianza
Cabeza y cuello	1,0	0,0000	1,0 – 1,0
Tórax	0,8	0,0000	0,7 – 0,9
Hígado	0,8	0,0000	0,7 – 0,9
Abdomen superior	0,8	0,0000	0,7 – 0,9
Abdomen inferior	0,9	0,0000	0,8 – 1,0
Hueso	0,5	0,0000	0,2 – 0,8

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Puede observarse que existen una serie de focos cuya distribución cambia al ser valorados con el SPECT/CT. Estos cambios son los descritos a continuación y se muestran también en la Tabla 5.62.

Tabla 5.62. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función de la localización de la gammagrafía convencional y de la localización del SPECT/CT.

G. Convencional	SPECT/CT						Total
	C. y cuello	Tórax	Hígado	A. superior	A. inferior	Hueso	
Cabeza y cuello	11 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (7,7%)
Tórax	0 (0,0%)	30 (21,0%)	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,8%)	38 (26,6%)
Hígado	0 (0,0%)	1 (0,7%)	44 (30,8%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	46 (32,2%)
A. superior	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (4,9%)	22 (15,4%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	30 (21,0%)
A. inferior	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (8,4%)	1 (0,7%)	13 (9,1%)
Hueso	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	5 (3,5%)
Total	11 (7,7%)	31 (21,7%)	55 (38,5%)	23 (16,1%)	13 (9,1%)	10 (7,0%)	143 (100,0)

(C. y cuello: Cabeza y cuello; A. superior: Abdomen superior; A. inferior: Abdomen inferior; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; G. convencional: Gammagrafía convencional)

- 4 focos localizados en el tórax en la gammagrafía convencional están localizados en el hígado en el SPECT/CT (focos 169, 172, 175 y 67).
- 4 focos localizados en el tórax en la gammagrafía convencional están localizados en el hueso en el SPECT/CT (focos 82, 51, 115 y 151).
- 1 foco localizado en el hígado en la gammagrafía convencional está localizado en el tórax en el SPECT/CT (foco 44).
- 1 foco localizado en el hígado en la gammagrafía convencional está localizado en el abdomen superior en el SPECT/CT (foco 32).
- 7 focos localizados en el abdomen superior en la gammagrafía convencional están localizados en el hígado en el SPECT/CT (focos 135, 123, 120, 109, 31, 148 y 68).
- 1 foco localizado en el abdomen superior en la gammagrafía convencional está localizado en el hueso en el SPECT/CT (foco 52).
- 1 foco localizado en el abdomen inferior en la gammagrafía convencional está localizado en el hueso en el SPECT/CT (foco 156).

- 1 foco localizado en el hueso en la gammagrafía convencional está localizado en el abdomen inferior en el SPECT/CT (foco 150).

En la Tabla 5.63. se muestra la distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función de la localización en la gammagrafía convencional y de la localización definitiva.

Tabla 5.63. Distribución de los focos detectados en la gammagrafía convencional en función de la localización en la gammagrafía convencional y de la localización definitiva.

Localización definitiva	Localización en la gammagrafía convencional						Total
	C. y cuello	Tórax	Hígado	A. superior	A. inferior	Hueso	
Tiroides	8 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (5,6%)
Adp. Cervicotorácicas	2 (1,4%)	17 (11,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (13,3%)
Pulmón	0 (0,0%)	10 (7,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (7,7%)
Hígado	0 (0,0%)	4 (2,8%)	31 (21,7%)	7 (4,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	42 (29,4%)
Páncreas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	11 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (8,4%)
Adp. Abdominopélvicas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,8%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	6 (4,2%)
Captación intestinal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (9,1%)	7 (4,9%)	4 (2,8%)	0 (0,0%)	24 (16,8%)
Hueso	0 (0,0%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	8 (5,6%)
Otros	1 (0,7%)	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (4,9%)	1 (0,7%)	13 (9,1%)
Total	11 (7,7%)	38 (26,6%)	46 (32,2%)	30 (21,0%)	13 (9,1%)	5 (3,5%)	143 (100,0%)

(C. y cuello: Cabeza y cuello; A. superior: Abdomen superior; A. inferior: Abdomen inferior; Adp: Adenopatías)

5.2.9. Mejora de la localización

El SPECT/CT mejoró la localización de 100 focos (69,9%) de los 143 focos detectados en la gammagrafía convencional. Si tenemos en cuenta las 193 lesiones estudiadas, el SPECT/CT mejoró la localización del 51,8% de las lesiones estudiadas.

La Figura 5.15. muestra la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional. Se observa

que el SPECT/CT mejora la localización fundamentalmente en aquellos focos claramente patológicos y muy sugestivos de ser tumores neuroendocrinos.

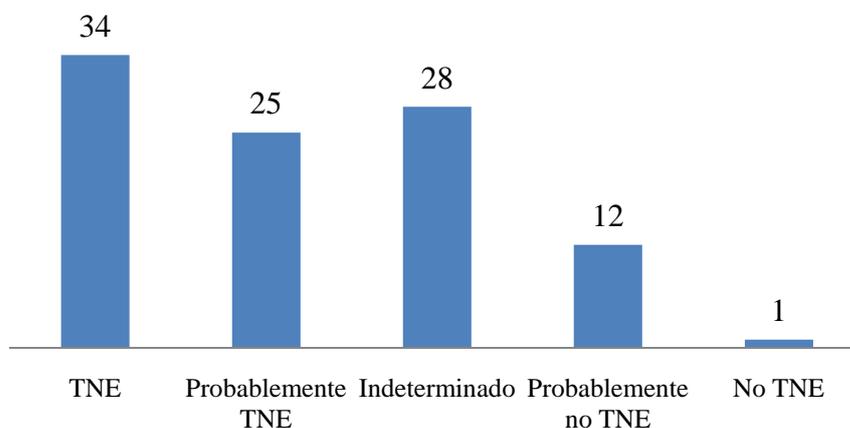


Figura 5.15. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional.
(TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Sin embargo, cuando los focos se analizan teniendo en cuenta el diagnóstico definitivo, si este es de no tumor neuroendocrino el tipo de foco que más se beneficia de la mejora de la localización del SPECT/CT es el de foco indeterminado ($p = 0,001$). Estos datos se recogen en la Tabla 5.64. y se representan en la Figura 5.16.

Tabla 5.64. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional y el diagnóstico definitivo.

Tipo de foco en la G. convencional	Diagnóstico definitivo		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (1,0%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	11 (25,0%)	1 (1,8%)	12 (12,0%)
Indeterminado	22 (50,0%)	6 (10,7%)	28(28,0%)
Probablemente tumor neuroendocrino	8 (18,2%)	17 (30,4%)	25 (25,0%)
Tumor neuroendocrino	3 (6,8%)	31 (55,4%)	34 (34,0%)
Total	44 (100,0%)	56 (100,0%)	100 (100,0%)

(G. convencional: gammagrafía convencional; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

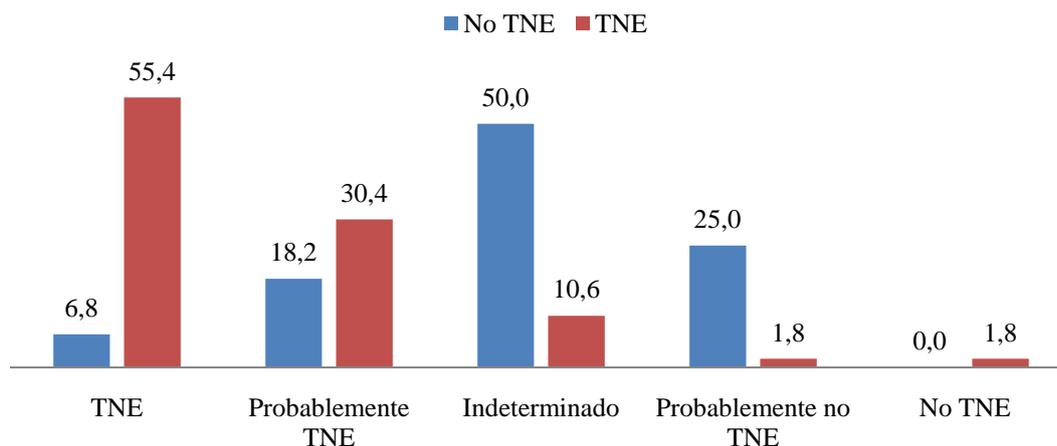


Figura 5.16. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional y del diagnóstico definitivo. (TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Figura 5.17. se muestra la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización en la gammagrafía convencional y del SPECT/CT, observándose que los focos localizados en el tórax son aquellos que más se benefician de una mejora en la localización gracias al SPECT/CT ($p < 0,001$). Por otro lado, se observa que existen importantes variaciones de localización entre el SPECT/CT y la gammagrafía convencional en las regiones del hígado y del abdomen superior.

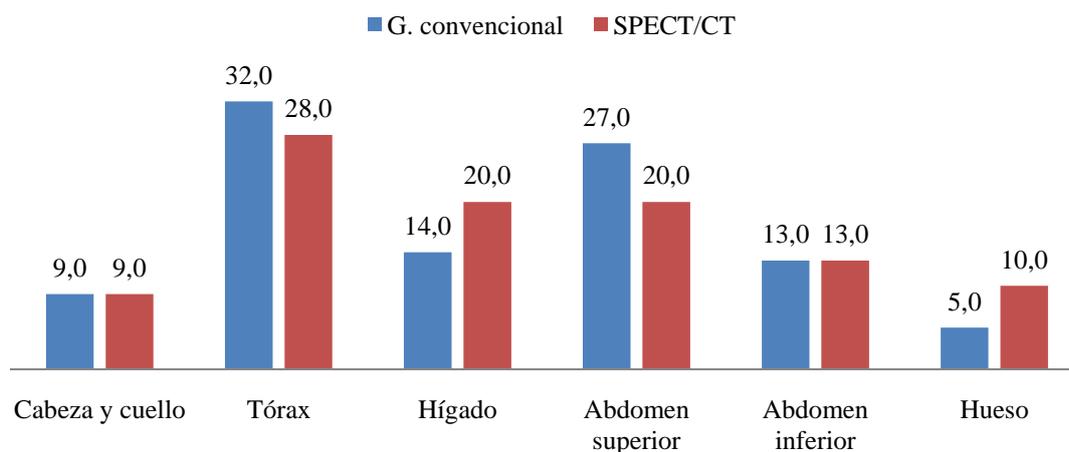


Figura 5.17. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización del SPECT/CT la gammagrafía convencional. (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.65. se presenta la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización y el diagnóstico definitivos. Se observa que cuando el diagnóstico definitivo es de tumor neuroendocrino los focos localizados en el tórax son los que más se benefician de la localización del SPECT/CT, mientras que cuando el diagnóstico definitivo es de no tumor neuroendocrino la localización más beneficiada es el abdomen superior y, en menor medida, en abdomen inferior, hígado y cabeza y cuello ($p < 0,001$). Estos datos se muestran en la Tabla 5.65. y se representan en las Figura 5.18.

Tabla 5.65. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización en la gammagrafía convencional y el diagnóstico definitivo.

Localización en la G. convencional	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Cabeza y cuello	9 (20,5%)	0 (0,0%)	9 (9,0%)
Tórax	5 (13,6%)	26 (46,4%)	32 (32,0%)
Hígado	9 (20,5%)	5 (8,9%)	14 (14,0%)
Abdomen superior	10 (22,7%)	17 (30,4%)	27 (27,0%)
Abdomen inferior	9 (20,5%)	4 (7,1%)	13 (13,0%)
Hueso	1 (2,3%)	4 (7,1%)	5 (5,0%)
Total	44 (100,0%)	56 (100,0%)	100 (100,0%)

p > 0,001 (G. convencional: gammagrafía convencional; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

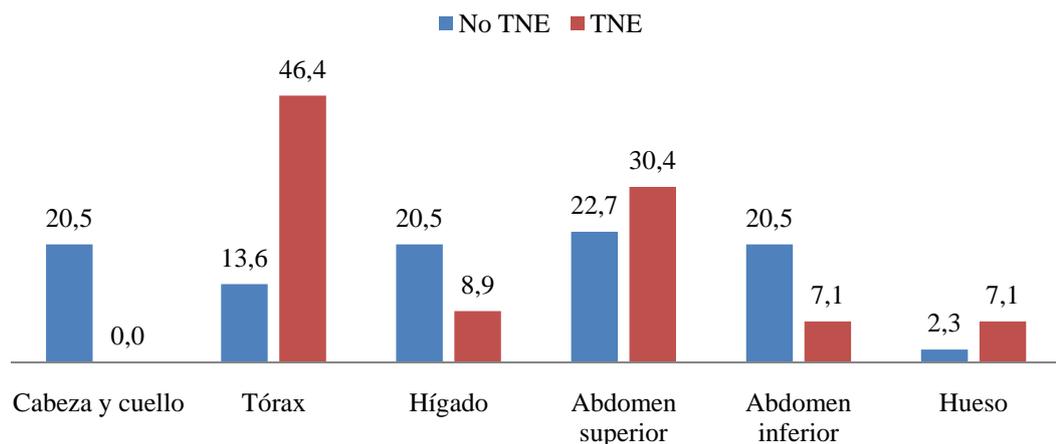


Figura 5.18. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización de la gammagrafía convencional y en función del diagnóstico definitivo. (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: Tumor neuroendocrino)

La Figura 5.19. muestra la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización definitiva, observándose que la mayoría de estos focos se localiza en las adenopatías cervicotorácicas o son acúmulos fisiológicos de radiotrazador en el intestino o en la vesícula biliar.

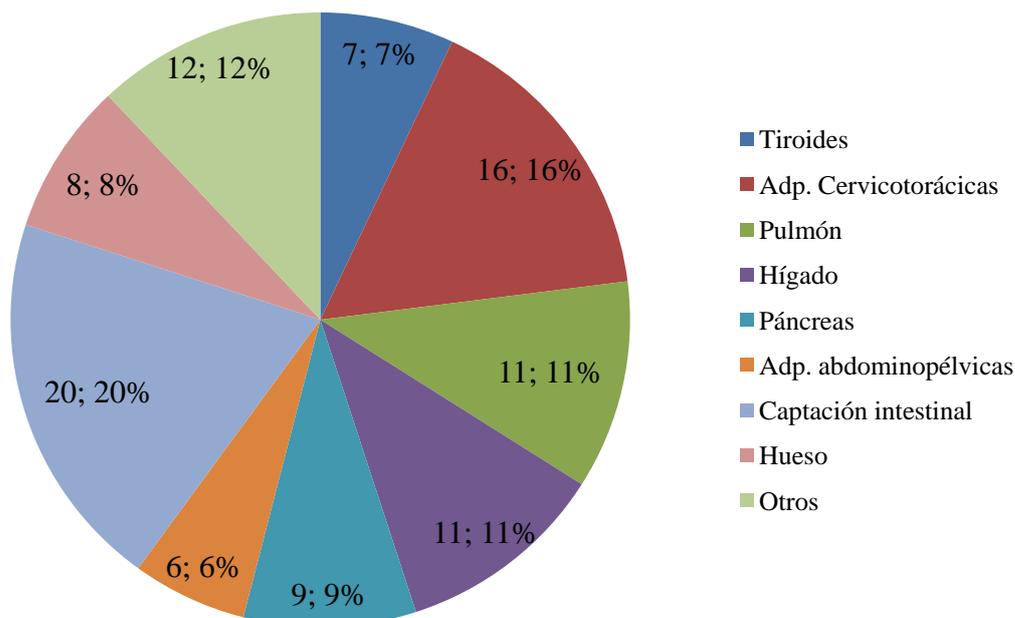


Figura 5.19. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejora la localización en función de la localización definitiva (Adp: Adenopatías; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT).

La Tabla 5.66. y la Figura 5.20. muestran la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejora la localización en función de la localización y del diagnóstico definitivos. Si tenemos en cuenta la distribución de los focos en función del diagnóstico definitivo, cuando este es de no tumor neuroendocrino los focos que más se benefician de la mejora de la localización son los focos de captación intestinal y vesicular fisiológicas. Sin embargo, cuando el diagnóstico definitivo es de tumor neuroendocrino los focos que más se benefician de la mejora en la localización son los que se localizan en las adenopatías cervicotorácicas ($p < 0,001$).

Tabla 5.66. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en función de la localización y el diagnóstico definitivos.

Localización definitiva	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Tiroides	7 (15,9%)	0 (0,0%)	7 (7,0%)
Adp. Cervicotorácicas	2 (4,5%)	14 (25,0%)	16 (16,0%)
Pulmón	2 (4,5%)	9 (16,1%)	11 (11,0%)
Hígado	0 (0,0%)	11 (19,6%)	11 (11,0%)
Páncreas	3 (6,8%)	6 (10,7%)	9 (9,0%)
Adp. Abdominopélvicas	0 (0,0%)	6 (10,7%)	6 (6,0%)
Captación intestinal	19 (43,2%)	1 (1,8%)	20 (20,0%)
Hueso	0 (0,0%)	8 (14,3%)	8 (8,0%)
Otros	11 (25,0%)	1 (1,8%)	12 (12,0%)
Total	44 (100,0%)	56 (100,0%)	100 (100,0%)

* p < 0,001 (Adp: Adenopatías; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

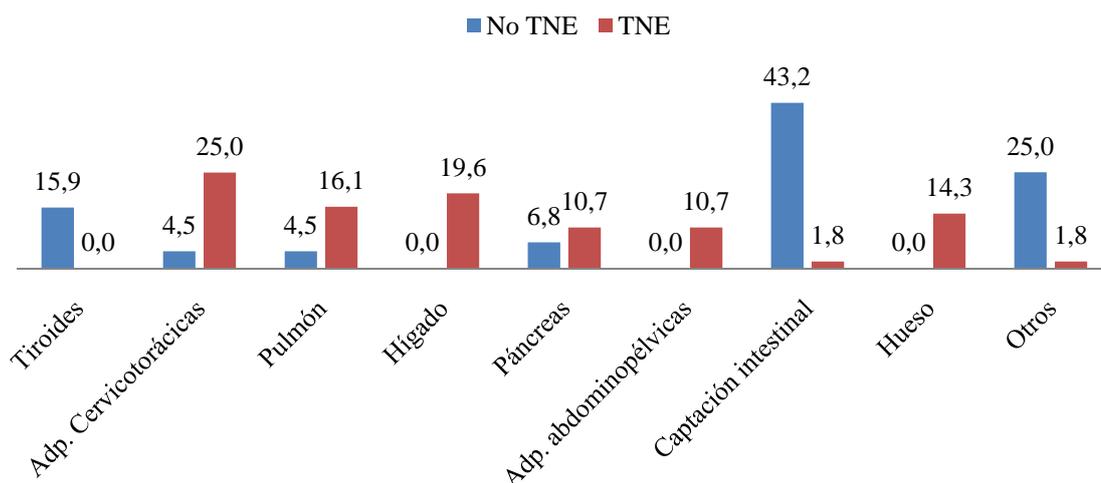


Figura 5.20. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejora la localización en función de la localización y el diagnóstico definitivos (Adp: Adenopatías; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: tumor neuroendocrino)

5.2.10. Aporte global del SPECT/CT

El SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional en 120 focos que correspondieron a 65 estudios (59,8%), bien porque detectó algún foco

nuevo, bien porque confirmó algún foco indeterminado o bien porque mejoró la localización de algún foco. La Tabla 5.67. muestra estos resultados.

Tabla 5.67. Distribución de los estudios en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional.			
	Detecta focos nuevos	Confirma focos dudosos	Mejora la localización
No	50 (76,9%)	41 (63,1%)	4 (6,2%)
Sí	15 (23,1%)	24 (36,9%)	61 (98,8%)
Total	65 (100,0%)	65 (100,0%)	65 (100,0%)

Los 120 focos (62,2% del total de focos estudiados) en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de la gammagrafía convencional se localizaron con mayor frecuencia en el tórax. No obstante, si consideramos los focos localizados en el hígado, el abdomen superior y el abdomen inferior, todos ellos como focos abdominales, la localización que más se benefició de la mejora de la interpretación de las imágenes por el SPECT/CT fue el abdomen. Estos resultados se muestran en la Tabla 5.68.

Tabla 5.68. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional en función de su localización por regiones.		
Localización	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza y cuello	9	7,5%
Tórax	31	25,8%
Hígado	25	20,8%
Abdomen superior	30	25,0%
Abdomen inferior	15	12,5%
Hueso	10	8,3%
Total	120	100,0%

La Tabla 5.69. muestra la localización de estos mismos focos en función de su localización definitiva.

Tabla 5.69. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional en función de su localización por regiones.

Localización definitiva	Frecuencia	Porcentaje
Tiroides	7	5,8%
Adp. Cervicotorácicas	17	14,2%
Pulmón	13	10,8%
Hígado	15	12,5%
Páncreas	15	12,5%
Adp. Abdominopélvicas	10	8,3%
Captación intestinal y vesícula	21	17,5%
Hueso	9	7,5%
Otros	13	10,8%
Total	120	100,0%

(Adp: Adenopatías)

La Tabla 5.70. muestra la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT.

Tabla 5.70. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional en función del tipo de foco en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT.

Localización	G. convencional	SPECT/CT
No tumor neuroendocrino	1 (1,0%)	31 (25,8%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	12 (11,7%)	10 (8,3%)
Indeterminado	31 (30,1%)	2 (1,7%)
Probablemente tumor neuroendocrino	25 (24,3%)	6 (5,0%)
Tumor neuroendocrino	34 (33,0%)	71 (59,2%)
Total	103 (100,0%)	120 (100,0%)

La Tabla 5.71. muestra la distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación en función del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.71. Distribución de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional en función del diagnóstico definitivo.

Diagnóstico definitivo	Frecuencia	Porcentaje
No tumor neuroendocrino	47	39,2%
Tumor neuroendocrino	73	60,8%
Total	120	100,0%

5.2.11. Diferencias según la localización del tumor

Hemos analizado si existen diferencias estadísticamente significativas atendiendo a la localización de los tumores con respecto a la aparición de nuevos focos en el SPECT/CT, a la confirmación de focos dudosos y a la mejora de la localización.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de nuevos focos en función de la localización del tumor, el p valor se acercó a los niveles de significación ($p = 0,071$), observándose que la proporción de nuevos focos entre los tumores localizados en el páncreas tenía una tendencia a ser mayor que en los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones (Tabla 5.72.).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la confirmación de focos dudosos en función de la localización del tumor.

Finalmente, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la mejora de la localización y la localización del tumor, el p valor se acercó a los niveles de significación ($p = 0,060$), observándose que la proporción de focos cuya localización mejoraba entre los tumores localizados en el páncreas tenía una tendencia a ser mayor que en los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones (Tabla 5.72.).

Tabla 5.72. Distribución de los nuevos focos, de los focos dudosos y de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización según la localización del tumor.

Localización del tumor	Nuevo foco*	Confirma focos dudosos	Mejora la localización**
Broncopulmonar	3 (17,6%)	7 (24,1%)	23 (23,0%)
Estómago	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (1,0%)
I. delgado	3 (17,6%)	2 (6,9%)	12 (12,0%)
I. grueso	0 (0,0%)	3 (10,3%)	11 (11,0%)
Glomus carotídeo	0 (0,0%)	2 (6,9%)	5 (5,0%)
TOD	0 (0,0%)	1 (3,4%)	9 (9,0%)
Otros	3 (17,6%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Páncreas	7 (41,2%)	8 (27,6%)	29 (29,0%)
No TNE	1 (5,9%)	4 (13,8%)	9 (9,0%)
Total	17 (100,0%)	29 (100,0%)	100 (100,0%)

* p = 0,071; ** p= 0,060 (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TOD: tumor de origen desconocido; TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.2.12. Diferencias según la diferenciación tumoral

Hemos analizado si existen diferencias estadísticamente significativas atendiendo a la diferenciación tumoral con respecto a la aparición de nuevos focos en el SPECT/CT, a la confirmación de focos dudosos y a la mejora de la localización.

Atendiendo a la diferenciación tumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de nuevos focos.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la confirmación de focos dudosos en función de la diferenciación tumoral, el p valor se acercó a los niveles de significación ($p = 0,075$), observándose que la proporción de los focos dudosos confirmados por el SPECT/CT entre los tumores neuroendocrinos bien diferenciados tenía una tendencia a ser mayor que en el resto de los grupos (Tabla 5.73.).

Atendiendo a la diferenciación tumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización y en los que no (Tabla 5.73.).

Tabla 5.73. Distribución de los nuevos focos, de los focos dudosos y de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización según la diferenciación tumoral.

Diferenciación tumoral	Nuevo foco	Confirma focos dudosos*	Mejora la localización
No TNE	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
TNE	2 (14,3%)	3 (12,5%)	13 (15,5%)
TNE bien diferenciado	6 (42,9%)	19 (79,2%)	56 (66,7%)
TNE pobremente diferenciado	5 (35,7%)	2 (8,3%)	14 (16,7%)
Total	14 (100,0%)	24 (100,0%)	84 (100,0%)

* p = 0,075 (TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Por último, al considerar únicamente los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres casos; sin embargo, los p valores se acercaron más a los valores de significación (Tabla 5.74.).

Tabla 5.74. Distribución de los nuevos focos, de los focos dudosos y de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización según la diferenciación tumoral.

Diferenciación tumoral	Nuevo foco *	Confirma focos dudosos**	Mejora la localización***
TNE bien diferenciado	6 (54,5%)	19 (90,5%)	56 (80,0%)
TNE pobremente diferenciado	5 (45,5%)	2 (9,5%)	14 (20,0%)
Total	11 (100,0%)	25 (100,0%)	70 (100,0%)

*p = 0,096; **p=0,066; ***p = 0,095 (TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.2.13. Diferencias según el grado tumoral

Hemos analizado si existen diferencias estadísticamente significativas atendiendo al grado tumoral con respecto a la aparición de nuevos focos en el SPECT/CT, a la confirmación de focos dudosos y a la mejora de la localización. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres casos (Tabla 5.75.).

Tabla 5.75. Distribución de los nuevos focos, de los focos dudosos y de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización según el grado tumoral.

Grado tumoral	Nuevo foco	Confirma focos dudosos	Mejora la localización
Grado 1	5 (45,5%)	15 (71,4%)	51 (72,9%)
Grado 2	1 (9,1%)	4 (19,0%)	5 (7,1%)
Grado 3	5 (45,5%)	2 (9,5%)	14 (20,0%)
Total	11 (100,0%)	21 (100,0%)	70 (100,0%)

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.3. Estudio por pacientes

5.3.1. Pacientes

De los 107 estudios analizados, 33 (30,8%) fueron completamente negativos y no mostraron ningún acúmulo anómalo de ^{111}In -pentetreótida ni en el RCT, ni en el SPECT, ni en el SPECT/CT. Los 74 estudios restantes (69,2%) mostraron algún tipo de acúmulo anormal de ^{111}In -pentetreótida en alguna de las tres técnicas.

De los 74 estudios que presentaban algún acúmulo anómalo de ^{111}In -pentetreótida, el RCT fue positivo en 56 (75,7%), el SPECT en 73 (98,6%) y el SPECT/CT en 74 (100,0%). En la Tabla 5.76. se muestra comparativamente la distribución de los estudios positivos en cada una de las tres técnicas en función de lo probable o no que fuera el diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Tabla 5.76. Distribución de los estudios positivos en el RCT, el SPECT y el SPECT/CT en función del tipo de estudio.

Tipo de estudio	RCT	SPECT	SPECT/CT
No tumor neuroendocrino	1 (1,8%)	1 (1,4%)	20 (27,0%)
Probablemente no TNE	1 (1,8%)	12 (16,4%)	8 (10,8%)
Indeterminado	20 (35,7%)	21 (28,8%)	1 (1,4%)
Probablemente TNE	6 (10,7%)	10 (13,7%)	1 (1,4%)
Tumor neuroendocrino	28 (50,0%)	29 (39,7%)	44 (59,5%)
Total	56 (100,0%)	73 (100,0%)	74 (100,0%)

RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: tumor neuroendocrino.

En la Tabla 5.77. se muestra la distribución de los estudios positivos en la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (RCT y SPECT) y por el SPECT/CT en función de lo probable que fuera el diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Tabla 5.77. Distribución de los estudios positivos en la gammagrafía convencional y el SPECT/CT en función del tipo de estudio.

Tipo de estudio	Gammagrafía convencional	SPECT/CT
No tumor neuroendocrino	1 (1,4%)	20 (27,0%)
Probablemente no TNE	12 (16,4%)	8 (10,8%)
Indeterminado	21 (28,8%)	1 (1,4%)
Probablemente TNE	10 (13,7%)	1 (1,4%)
Tumor neuroendocrino	29 (39,7%)	44 (59,5%)
Total	73 (100,0%)	74 (100,0%)

RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: tumor neuroendocrino.

5.3.2. Diagnóstico definitivo

De los 107 estudios analizados, 49 (45,8%) fueron considerados en el diagnóstico final como positivos para tumor neuroendocrino (tumores primarios o metástasis) y 58 (54,2%) como negativos para tumor neuroendocrino (no tumor neuroendocrino).

Atendiendo al diagnóstico final de las lesiones, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios positivos y negativos en el RCT ($p < 0,001$), el SPECT ($p < 0,001$) y el SPECT/CT ($p < 0,001$), siendo más frecuente en las tres técnicas que los estudios positivos tuvieran un diagnóstico de tumor neuroendocrino y los estudios negativos no. La Tabla 5.78. muestra la distribución de los estudios positivos y negativos en las tres técnicas en función del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.78. Distribución de los estudios positivos y negativos de cada técnica en función del diagnóstico definitivo.

Diagnóstico definitivo	RCT*		SPECT*		SPECT/CT*	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
No tumor neuroendocrino (n: 58)	17 (15,9%)	41 (38,3%)	29 (27,1%)	29 (27,1%)	29 (27,1%)	29 (27,1%)
Tumor neuroendocrino (n: 49)	39 (36,4%)	10 (9,3%)	44 (41,1%)	5 (4,7%)	45 (42,1%)	4 (3,7%)
Total (n: 107)	56 (52,3%)	51 (47,7%)	73 (68,2%)	34 (31,8%)	74 (69,2%)	33 (30,8%)

* $p < 0,001$ (RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Así mismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de estudio y el diagnóstico final, tanto en la gammagrafía convencional ($p < 0,001$) como en el SPECT/CT ($p < 0,001$). En la Tabla 5.79. se presenta la distribución de los estudios positivos en la gammagrafía convencional en función del tipo de estudio y del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.79. Distribución de los estudios positivos en la gammagrafía convencional en función del tipo de estudio y del diagnóstico definitivo.

Tipo de estudio	Diagnóstico definitivo*		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
No tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	11 (15,1%)	1 (1,4%)	12 (16,4%)
Indeterminado	16 (21,9%)	5 (6,8%)	21 (28,8%)
Probablemente tumor neuroendocrino	2 (2,7%)	8 (11,0%)	10 (13,7%)
Tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	29 (39,7%)	29 (39,7%)
Total	29 (39,7%)	44 (60,3%)	73 (100,0%)

* $p < 0,001$ (RCT: Rastreo corporal total; SPECT: Tomografía de emisión de fotón único)

En la Tabla 5.80. se presenta la distribución de los estudios positivos en el SPECT/CT en función del tipo de estudio y del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.80. Distribución de los estudios positivos en el SPECT/CT en función del tipo de estudio y del diagnóstico definitivo.

Tipo de estudio	Diagnóstico definitivo*		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
No tumor neuroendocrino	18 (24,3%)	2 (2,7%)	20 (27,0%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	8 (10,8%)	0 (0,0%)	8 (10,8%)
Indeterminado	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Probablemente tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Tumor neuroendocrino	2 (2,7%)	42 (56,8%)	44 (59,5%)
Total	29 (39,2%)	45 (60,8%)	74 (100,0%)

* p < 0,001 (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.3.3. Nuevos focos

El SPECT/CT detectó en 15 estudios (14,0%) 17 nuevos focos con respecto a la gammagrafía convencional. En 14 estudios, encontró 1 nuevo foco en cada estudio, mientras que en 1 estudio encontró 3 nuevos focos (caso 100).

Atendiendo al diagnóstico definitivo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios con nuevos focos con respecto a los estudios sin nuevos focos, observándose que la proporción de pacientes cuyo diagnóstico final era de tumor neuroendocrino era mayor entre los estudios con nuevos focos ($p < 0,001$). Estos datos se muestran en la Tabla 5.81. y están representados en la Figura 5.21.

No obstante, solamente en un paciente (caso 182) el nuevo foco que mostró el SPECT/CT fue el único foco visible. El resto de los pacientes en los que el SPECT/CT mostró focos nuevos, tenían ya numerosos focos que mostraban la presencia de lesiones sugestivas de tumor neuroendocrino.

Sin embargo, en 6 pacientes (casos 77, 81, 85, 119, 122, 129) el foco nuevo detectado únicamente en el SPECT/CT fue el tumor primario y en todos ellos estuvo localizado en el páncreas.

Tabla 5.81. Distribución de los estudios con nuevos focos según el diagnóstico definitivo.

Estudios con nuevos focos	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No	56 (96,6%)	36 (73,5%)	92 (86,0%)
Sí	2 (3,4%)	13 (26,5%)	15 (14,0%)
Total	58 (100,0%)	49 (100,0%)	107 (100,0%)

* p < 0,001

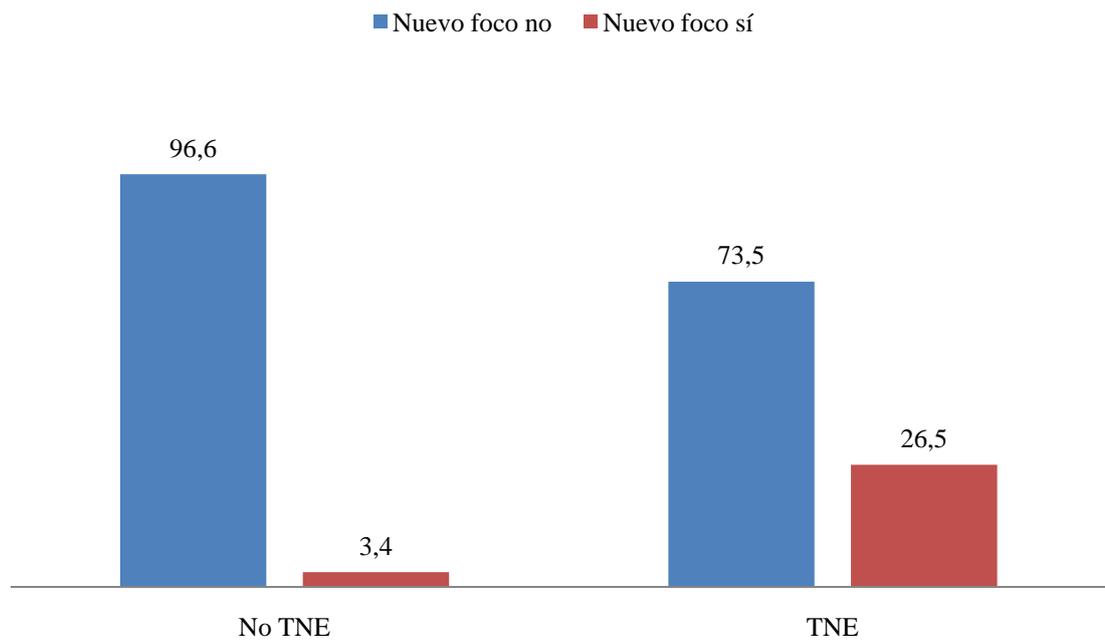


Figura 5.21. Distribución de los estudios con nuevos focos según el diagnóstico definitivo. (TNE: tumor neuroendocrino)

La Tabla 5.82. muestra la distribución de los nuevos focos en función del tipo de estudio y del diagnóstico definitivo.

Tabla 5.82. Distribución de los estudios que presentaron algún nuevo foco en función del tipo de estudio y el diagnóstico definitivo.

Tipo de estudio	Diagnóstico definitivo		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
No tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Probablemente no tumor neuroendocrino	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Indeterminado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Probablemente tumor neuroendocrino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tumor neuroendocrino	1 (50,0%)	13 (100,0%)	14 (93,3%)
Total	2 (100,0%)	13 (100,0%)	15 (100,0%)

5.3.4. Estudios dudosos

De los 107 estudios analizados, el SPEC/CT no confirmó ningún foco dudoso en 83 estudios (77,6%). Sin embargo, en 24 estudios (22,4%) confirmo 1, 2 o 3 focos dudosos por estudio. Estos datos se muestran en la Tabla 5.83.

Tabla 5.83. Distribución de los estudios según el número de focos dudosos confirmados por el SPEC/CT

Número de focos dudosos	Frecuencia (estudios)	Porcentaje
0 focos dudosos	83	77,6%
1 foco dudoso	19	17,8%
2 focos dudosos	3	2,8%
3 focos dudosos	2	1,9%
Total	107	100,0%

En la Tabla 5.84. se muestra la distribución de los estudios en función de si confirman o no algún foco dudoso y del diagnóstico definitivo. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la confirmación de focos dudosos y el diagnóstico definitivo.

Tabla 5.84. Distribución de los estudios según la confirmación o no de focos dudosos y el diagnóstico definitivo.

Confirma focos dudosos	Diagnóstico definitivo		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
No	44 (53,0%)	39 (47,0%)	83 (100,0%)
Sí	14 (58,3%)	10 (41,7%)	24 (100,0%)
Total	58 (54,2%)	49 (45,8%)	107 (100,0%)

5.3.5. Estudios en los que mejora la localización

De los 107 estudios analizados, el SPEC/CT no mejoró la localización de ningún foco en 46 estudios (43,0%). Sin embargo, en 61 estudios (57,0%) mejoró la localización de 1, 2, 3, 4 o 5 focos por estudio. Estos datos se muestran en la Tabla 5.85.

Tabla 5.85. Distribución de los estudios según el número de focos en los que el SPECT/CT mejora la localización.

Número de focos en los que mejora la localización	Frecuencia (estudios)	Porcentaje
0 focos	12	16,4%
1 foco	40	54,8%
2 focos	9	12,3%
3 focos	8	11,0%
4 focos	2	2,7%
5 focos	2	2,7%
Total	73	100,0%

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT)

En la Tabla 5.86. se muestra la distribución de los estudios en función de si mejora o no la localización de algún foco y del diagnóstico definitivo observándose diferencias estadísticamente significativas entre los estudios en los que mejoraba la localización de algún foco y el diagnóstico definitivo. Estos datos están representados en la Figura 5.22.

Tabla 5.86. Distribución de los estudios en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco según el diagnóstico definitivo.

Diagnóstico definitivo*			
Mejora la localización	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
No	34 (58,6%)	12 (24,5%)	46 (43,0%)
Sí	24 (41,4%)	37 (75,5%)	61 (57,0%)
Total	58 (100,0%)	49 (100,0%)	107 (100,0%)

* p < 0,001 (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT)

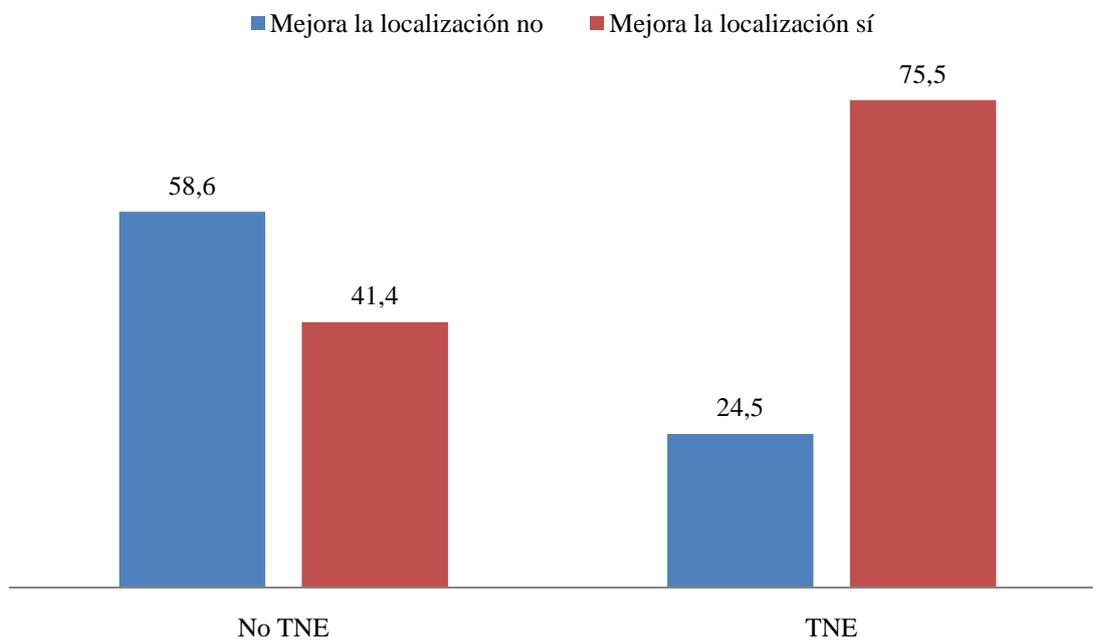


Figura 5.22. Distribución de los estudios en los que el SPECT/CT mejora la localización de algún foco según el diagnóstico definitivo (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT; TNE: tumor neuroendocrino).

5.3.6. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT con ¹¹¹In-pentetreótida

El estudio de pruebas diagnósticas se ha realizado de dos maneras diferentes. En primer lugar, se han considerado los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino y,

en segundo lugar, se han considerado los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino, tanto para la gammagrafía convencional como para el SPECT/CT.

En la Tabla 5.87. se muestra la detección de tumores neuroendocrinos en la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.87. Detección de tumores neuroendocrinos en la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo*		Total
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	
Tumor neuroendocrino	2 (1,9%)	37 (34,6%)	39 (36,4%)
No tumor neuroendocrino	56 (52,3%)	12 (11,9%)	68 (63,6%)
Total	58 (54,2%)	49 (45,8%)	107 (100,0%)

* p < 0,001

En la Tabla 5.88. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.88. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	75,5%	62,5 - 88,6
Especificidad	96,6%	91,0 - 100,0
Índice de validez	86,9%	80,0 - 93,8
Valor predictivo positivo	94,9%	86,7 - 100,0
Valor predictivo negativo	82,4%	72,6 - 92,1
Prevalencia	45,8%	35,9 - 55,7
Razón de verosimilitud positiva	21,9	5,6 - 86,3
Razón de verosimilitud negativa	0,3	0,2 - 0,4

En la Tabla 5.89. se muestra la detección de tumores neuroendocrinos en la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.89. Detección de tumores neuroendocrinos en la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

Diagnóstico definitivo*			
Gammagrafía convencional	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	18 (16,8%)	42 (39,3%)	60 (56,1%)
No tumor neuroendocrino	40 (37,4%)	7 (6,5%)	47 (43,9%)
Total	58 (54,2%)	49 (45,8%)	107 (100,0%)

* p < 0,001

En la Tabla 5.90. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.90. Estudio de pruebas diagnósticas de la gammagrafía convencional considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	85,7%	74,9 - 96,5
Especificidad	69,0%	56,2 - 81,7
Índice de validez	76,6%	68,1 - 85,1
Valor predictivo positivo	70,0%	57,6 - 82,4
Valor predictivo negativo	85,1%	73,9 - 96,4
Prevalencia	45,8%	35,9 - 55,7
Razón de verosimilitud positiva	2,8	1,9 - 4,1
Razón de verosimilitud negativa	0,2	0,1 - 0,4

En la Tabla 5.91. se muestra la detección de tumores neuroendocrinos en el SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.91. Detección de tumores neuroendocrinos en el SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo*		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	2 (1,9%)	43 (40,2%)	45 (42,1%)
No tumor neuroendocrino	56 (52,3%)	6 (5,6%)	62 (57,9%)
Total	58 (54,2%)	49 (45,8%)	107 (100,0%)

* $p < 0,001$ (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.92. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para el SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como no tumor neuroendocrino.

Tabla 5.92. Estudio de pruebas diagnósticas del SPECT/CT considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino.

	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	87,8%	77,6 - 98,0
Especificidad	96,6%	91,0 - 100,0
Índice de validez	92,5%	87,0 - 98,0
Valor predictivo positivo	95,6%	88,4 - 100,0
Valor predictivo negativo	90,3%	82,2 - 98,5
Prevalencia	45,8%	35,9 - 55,7
Razón de verosimilitud positiva	25,5	6,5 - 99,7
Razón de verosimilitud negativa	0,1	0,1 - 0,3

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.93. se muestra la detección de tumores neuroendocrinos en el SPECT/CT considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.93. Detección de tumores neuroendocrinos en el SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

Gammagrafía convencional	Diagnóstico definitivo*		
	No tumor neuroendocrino	Tumor neuroendocrino	Total
Tumor neuroendocrino	3 (2,8%)	43 (40,2%)	46 (43,0%)
No tumor neuroendocrino	55 (51,4%)	6 (5,6%)	61 (57,0%)
Total	58 (54,2%)	49 (45,8%)	107 (100,0%)

* $p < 0,001$ (SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.94. se muestran los resultados del estudio de pruebas diagnósticas para el SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.

Tabla 5.94. Estudio de pruebas diagnósticas del SPECT/CT considerando los estudios indeterminados como tumor neuroendocrino.		
	Valor	Intervalo de confianza
Sensibilidad	87,8%	77,6 - 98,0
Especificidad	94,8%	88,3 - 100,0
Índice de validez	91,6%	85,9 - 97,3
Valor predictivo positivo	93,5%	85,3 - 100,0
Valor predictivo negativo	90,2%	81,9 - 98,5
Prevalencia	45,8%	36,9 - 55,7
Razón de verosimilitud positiva	17,0	5,6 - 51,3
Razón de verosimilitud negativa	0,1	0,1 - 0,3

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

En la Tabla 5.95. se presenta un resumen de las Tablas 5.88. 5.90. 5.92. y 5.94.

Tabla 5.95. Tabla resumen de las Tablas 5.88. 5.90. 5.92. y 5.94.								
	Gammagrafía convencional				SPECT/CT			
	Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE		Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
Sensibilidad	75,5%	62,5 - 88,6	85,7%	74,9 - 96,5	87,8%	77,6 - 98,0	87,8%	77,6 - 98,0
Especificidad	96,6%	91,0 - 100,0	69,0%	56,2 - 81,7	96,6%	91,0 - 100,0	94,8%	88,3 - 100,0
Índice de validez	86,9%	80,0 - 93,8	76,6%	68,1 - 85,1	92,5%	87,0 - 98,0	91,6%	85,9 - 97,3
VPP	94,9%	86,7 - 100,0	70,0%	57,6 - 82,4	95,6%	88,4 - 100,0	93,5%	85,3 - 100,0
VPN	82,4%	72,6 - 92,1	85,1%	73,9 - 96,4	90,3%	82,2 - 98,5	90,2%	81,9 - 98,5
Prevalencia	45,8%	35,9 - 55,7	45,8%	35,9 - 55,7	45,8%	35,9 - 55,7	45,8%	36,9 - 55,7
RVP	21,9	5,6 - 86,3	2,8	1,9 - 4,1	25,5	6,5 - 99,7	17,0	5,6 - 51,3
RVN	0,3	0,2 - 0,4	0,2	0,1 - 0,4	0,1	0,1 - 0,3	0,1	0,1 - 0,3

(IC: Intervalo de confianza; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT; TNE: Tumor neuroendocrino; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; RVP: Razón de verosimilitud positiva; RVN: Razón de verosimilitud negativa)

5.3.7. Tasas de falsos positivos y falsos negativos

Se han comparado las tasas de falsos positivos y falsos negativos en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT considerando los focos indeterminados como no tumor neuroendocrino y como tumor neuroendocrino de manera consecutiva, observándose que la tasa de falsos positivos considerando los focos indeterminados como tumor neuroendocrino fue significativamente mayor en la gammagrafía convencional (15,9% vs 2,8%; $p < 0,05$). Estos datos se muestran en la Tabla 5.96.

Tabla 5.96. Tasas de falsos positivos y falsos negativos de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT considerando los focos indeterminados alternativamente como no tumor neuroendocrino y como tumor neuroendocrino.

	Gammagrafía convencional				SPECT/CT			
	Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE		Indeterminados: no TNE		Indeterminados: TNE	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
Falsos positivos	1,9% (n = 2)	0,2 - 6,6	16,8% (n = 18)	9,3 - 24,4	1,9% (n = 2)	0,2 - 6,6	2,8% (n = 3)	0,6 - 8,0
Falsos negativos	11,2% (n = 12)	4,8 - 17,7	6,5% (n = 7)	1,4 - 11,7	5,6% (n = 6)	0,8 - 10,4	5,6% (n = 6)	0,8 - 10,4

(IC: Intervalo de confianza; TNE: Tumor neuroendocrino)

5.3.8. Diferencias según la localización del tumor

Hemos analizado si existen diferencias estadísticamente significativas atendiendo a la localización de los tumores con respecto a la aparición de nuevos focos en el SPECT/CT, a la confirmación de focos dudosos y a la mejora de la localización.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios que presentaban nuevos focos y los estudios que no presentaban nuevos focos en función de la localización del tumor, el p valor se acercó a los niveles de significación ($p = 0,086$), observándose que la proporción de nuevos focos entre los tumores localizados en el páncreas presentaba una tendencia a ser mayor que en los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones (Tabla 5.97.).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios en los que se confirmaba algún foco dudoso y la localización del tumor.

Por el contrario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios en los que el SPECT/CT mejoraba la localización de algún foco y la localización del tumor ($p = 0,007$), observándose que la proporción de estudios en los que existía algún foco cuya localización mejoraba entre los tumores de páncreas y broncopulmonares era mayor que en los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones (Tabla 5.97.).

Tabla 5.97. Distribución de los estudios con nuevos focos, con focos dudosos confirmados por el SPECT/CT y en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco según la localización del tumor.

Localización del tumor	Nuevo foco**	Confirma focos dudosos	Mejora la localización*
Broncopulmonar	3 (20,0%)	5 (20,8%)	14 (23,0%)
Estómago	0 (0,0%)	2 (8,3%)	1 (1,6%)
I. delgado	3 (20,0%)	2 (8,3%)	9 (14,8%)
I. grueso	0 (0,0%)	3 (12,5%)	6 (9,8%)
Glomus carotídeo	0 (0,0%)	3 (12,5%)	4 (6,6%)
TOD	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)
Otros	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Páncreas	7 (46,7%)	6 (25,0%)	16 (26,2%)
No TNE	1 (6,7%)	3 (12,5%)	8 (13,1%)
Total	15 (100,0%)	24 (100,0%)	61 (100,0%)

* $p = 0,007$; ** $p = 0,086$ (I. delgado: Intestino delgado; I. grueso: Intestino grueso; TOD: tumor de origen desconocido; TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.3.9. Diferencias según la diferenciación tumoral

Atendiendo a la diferenciación tumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios que presentaban nuevos focos y los estudios que no presentaban nuevos focos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la confirmación de focos dudosos en función de la diferenciación tumoral ($p = 0,037$), observándose que la proporción de los focos dudosos confirmados por el SPECT/CT entre los tumores neuroendocrinos bien diferenciados era mayor que en el resto de los grupos (Tablas 5.98. y 5.99.).

Atendiendo a la diferenciación tumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco y en los que no. No obstante, el p valor se acercó al nivel de significación (0,076), observándose que la proporción de los estudios en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco mostraba una tendencia a ser mayor entre los tumores neuroendocrinos bien diferenciados que en el resto de los grupos (Tablas 5.98. y 5.99.).

Tabla 5.98. Distribución de los estudios con nuevos focos, con focos dudosos confirmados por el SPECT/CT y en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco según la diferenciación tumoral.

Diferenciación tumoral	Nuevo foco	Confirma focos dudosos*	Mejora la localización**
No TNE	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
TNE	2 (16,7%)	2 (10,5%)	8 (16,0%)
TNE bien diferenciado	6 (50,0%)	16 (84,2%)	34 (68,0%)
TNE pobremente diferenciado	3 (25,0%)	1 (5,3%)	7 (14,0%)
Total	12 (100,0%)	19 (100,0%)	50 (100,0%)

* $p = 0,037$; ** $p = 0,076$ (TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

Por último, al considerar únicamente los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados, se observó la misma diferencia en la confirmación de focos dudosos y la misma tendencia no significativa en la mejora de la localización (Tabla 5.99.).

Tabla 5.99. Distribución de los estudios con nuevos focos, con focos dudosos confirmados por el SPECT/CT y en los que el SPECT/CT mejoró la localización de algún foco según la diferenciación tumoral.

Diferenciación tumoral	Nuevo foco	Confirma focos dudosos*	Mejora la localización**
TNE bien diferenciado	6 (66,7%)	16 (94,1%)	34 (82,9%)
TNE pobremente diferenciado	3 (33,3%)	1 (5,9%)	7 (17,1%)
Total	9 (100,0%)	17 (100,0%)	41 (100,0%)

*p = 0,068 (TNE: tumor neuroendocrino; SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

5.3.10. Diferencias según el grado tumoral

Atendiendo al grado tumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los estudios en los que el SPECT/CT mostraba un nuevo foco, confirmaba algún foco dudoso o mejoraba la localización de algún foco y entre los que no; sin embargo, existió una mayor proporción de estudios en los que el SPECT/CT mostraba un nuevo foco, confirmaba algún foco dudoso o mejoraba la localización de algún foco entre los estudios en los que el tumor era de grado 1 que en los que el tumor era de grado 2 o 3 (Tabla 5.100.).

Tabla 5.100. Distribución de los estudios con nuevos focos, de los focos dudosos y de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización según el grado tumoral.

Grado tumoral	Nuevo foco	Confirma focos dudosos	Mejora la localización
Grado 1	5 (55,6%)	12 (70,6%)	28 (68,3%)
Grado 2	1 (11,1%)	4 (23,5%)	6 (14,6%)
Grado 3	3 (33,3%)	1 (5,9%)	7 (17,1%)
Total	9 (100,0%)	17 (100,0%)	41 (100,0%)

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

La Tabla 5.101. muestra el número de estudios SPECT/CT positivos en los pacientes con tumores de grado 1, 2 y 3. El SPECT/CT mostró una buena detección de las lesiones en los tumores de bajo grado. Por el contrario, la sensibilidad del SPECT/CT disminuyó en las lesiones de los tumores más agresivos o más desdiferenciados. Sin embargo, esta disminución no alcanzó niveles de significación.

Tabla 5.101. Número de estudios positivos en el SPECT/CT en función del grado tumoral en pacientes con diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino.

Grado tumoral	Estudios con diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino	Estudios con SPECT/CT positivo
Grado 1	19	19 (100,0%)
Grado 2	4	3 (75,0%)
Grado 3	10	9 (90,0%)
Total	33	

(SPECT/CT: Imagen híbrida de SPECT y CT)

DISCUSIÓN

6.1. Pacientes

6.1.1. Edad y sexo

La **edad** media de nuestros pacientes (60,6 años) es similar, aunque ligeramente superior a la que reflejan otros estudios (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Moreira AP, 2005; Perri M, 2008; Wong KK, 2010), que se sitúa entre 51,4 y 58 años, con un rango de edades entre 14 y 88 años. Así mismo, la proporción de **mujeres y varones** observada en nuestra muestra fue cercana al 50%, siendo esta muy similar a la descrita en otras series (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Perri M, 2008). Otros autores, en cambio, mostraron una mayor proporción de mujeres (Krausz Y, 2003; Wong KK, 2011; Moreira AP, 2005) entre la muestra estudiada.

6.1.2. Motivo de petición de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida

El motivo de petición más frecuente de un estudio con ^{111}In -pentetreótida en las series revisadas es el de seguimiento o control de un tumor neuroendocrino conocido; en segundo lugar, el de determinación de la extensión del tumor; en tercer lugar, el de sospecha de tumor neuroendocrino (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Moreira AP, 2005; Perri M, 2008). Estos datos son compatibles con los observados por nosotros. Cada vez es más frecuente que el motivo de petición de un estudio con ^{111}In -pentetreótida sea el de elección de tratamiento (Apostova I, 2010; Pfannenber AC, 2003), especialmente si el tratamiento consiste en análogos de la somatostatina. A diferencia de los datos obtenidos en nuestra muestra, según los datos reflejados en otras series, es poco frecuente que la petición de un estudio con ^{111}In -pentetreótida sea debida a una sospecha de recidiva. Esta discrepancia puede ser debida a que el motivo de petición de

sospecha de recidiva sea considerado como parte del motivo de petición control o seguimiento de un tumor neuroendocrino conocido.

6.1.3. Pacientes estudiados

Al igual que en nuestro estudio, en la mayor parte de las series revisadas, los **pacientes incluidos** son pacientes no pediátricos, con tumor neuroendocrino conocido o con una alta sospecha clínica de tumor neuroendocrino. En algunas de las series revisadas, todos los pacientes incluidos han tenido o tienen un tumor neuroendocrino (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Moreira AP, 2005). Sin embargo, en estas series se describen pacientes que presentan estudios en los que no se observan acúmulos anormales de radiotrazador. Esto ocurre porque el tumor neuroendocrino ha sido totalmente resecado antes de la adquisición de las imágenes, o bien porque el tumor neuroendocrino no muestra captación en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. No obstante, existen otras series en las que, a pesar de una alta sospecha clínica de tumor neuroendocrino a lo largo del seguimiento, algunos pacientes no presentan evidencia alguna de haber tenido nunca un tumor neuroendocrino (Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Perri M, 2008; Wong KK, 2011). Este último caso es similar a lo observado en nuestra serie. Es posible que esto esté relacionado con la manera en la que se incluyen los pacientes en el estudio. En nuestro estudio, al igual que en otros (Pfannenber AC, 2003; Perri M, 2008), se incluyeron todos los pacientes con una alta sospecha clínica de tumor neuroendocrino y con un gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida realizada durante un periodo determinado.

6.1.4. Localización del tumor primario

En la mayor parte de los estudios revisados que comparan la gammagrafía convencional con el SPECT/CT en el estudio de los tumores neuroendocrinos existe una inclusión de

pacientes con un abanico muy heterogéneo de tumores neuroendocrinos. La **localización** más frecuente de los tumores neuroendocrinos en las series revisadas es el tracto gastroenteropancreático. En segundo lugar, por orden de frecuencia, están los tumores neuroendocrinos broncopulmonares (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Moreira AP, 2005). Estos datos son consistentes con los observados en nuestra serie.

Son menos frecuentes los tumores de origen desconocido, los cánceres medulares de tiroides y los paragangliomas, no obstante, este tipo de tumores están presentes en muchas de las series revisadas en una proporción similar a la observada en nuestra serie (Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Perri M, 2008). En cambio, en la mayoría de los estudios revisados, la proporción de tumores glómicos incluidos es prácticamente inexistente. En nuestro estudio, a pesar de tratarse de un tipo de paraganglioma, hemos decidido otorgarle una clasificación aparte dado el elevado número de pacientes con este tipo de tumor que componen nuestra muestra. Es posible que dicho hallazgo sea debido, en gran medida, a que nuestro hospital cuenta con un Servicio de Cirugía Vascular que, en ocasiones, especialmente a lo largo del seguimiento, solicita un estudio con ^{111}In -pentetreótida en los pacientes operados de tumor glómico, lo cual introduce un sesgo de selección. En nuestra serie hemos incluido un paciente con un tumor vesical con diferenciación neuroendocrina. En las series revisadas no se ha incluido ningún tumor similar a este probablemente debido a que se trata de un tumor poco frecuente (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Moreira AP, 2005).

Aunque en nuestra serie no se han observado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la localización de los tumores neuroendocrinos entre hombres y mujeres, se ha observado una tendencia a una mayor frecuencia de mujeres entre los pacientes con glomus carotídeos y una tendencia a una mayor frecuencia de hombres entre los pacientes con tumores neuroendocrinos broncopulmonares. Estos hallazgos son similares a los descritos por otros autores que refieren que los tumores glómicos son

mucho más frecuentes en mujeres que en hombres. Boedeker et al. describieron que los tumores glómicos hereditarios o familiares afectan al 54% de las mujeres y al 46% de los hombres y que los tumores glómicos esporádicos afectan al 71% de las mujeres y al 29% de los hombres (Boedeker CC, 2007).

En cuanto a los tumores neuroendocrinos broncopulmonares es conocido que los carcinoides bronquiales son más frecuentes en mujeres que en hombres (Yao JC, 2008; Modlin IM, 2003). Sin embargo, en nuestra muestra, en el grupo de pacientes con tumores carcinoides bronquiales hubo un mayor porcentaje de hombres. Por otro lado, se ha descrito que los tumores pulmonares de célula pequeña y de célula grande con diferenciación neuroendocrina son más frecuentes en hombres (Veronesi G, 2006; Govindan R, 2006). Al igual que en lo descrito por otros autores, en nuestra serie, de los pacientes que presentaron tumores neuroendocrinos broncopulmonares que no fuesen carcinoides bronquiales, todos ellos fueron hombres.

En nuestra serie se observó que los tumores del intestino delgado se presentan en los pacientes más jóvenes. Probablemente esto se deba a que casi la mitad de los pacientes dentro de este grupo presentaba tumores apendiculares. Estrozi et al., en su serie de 773 pacientes, describieron, al igual que nosotros, que los tumores apendiculares se presentaron en los pacientes más jóvenes (Estrozi B, 2011). En nuestra serie los tumores neuroendocrinos de estómago se presentaron con más frecuencia en los pacientes más añosos.

6.1.5. Presencia de metástasis

En el momento de la realización de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida más de la mitad de los pacientes estudiados presentaban **metástasis**. En las series revisadas relacionadas con el estudio de la detección de tumores neuroendocrinos con ^{111}In -

pentetreótida SPECT/CT no se hace mención a este tipo de datos de una manera directa (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Pfannenber AC, 2003; Moreira AP, 2005; Perri M, 2008). No obstante, en la mayor parte de los estudios, los pacientes incluidos presentan en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida numerosas captaciones que posteriormente el seguimiento confirma como lesiones metastásicas. Por otro lado, se sabe que los tumores neuroendocrinos presentan con frecuencia metástasis en el momento del diagnóstico (Kaltsas GA, 2004; Modlin IM, 2005). Yao et al. mostraron, en un estudio retrospectivo que incluyó 35.825 casos de tumores neuroendocrinos, que el 21% de los tumores neuroendocrinos presentaban metástasis en el momento del diagnóstico (Yao JC, 2008). Nuestra serie presenta un mayor número de pacientes con metástasis en el momento de la gammagrafía que lo descrito por Yao et al. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en una gran proporción de los pacientes estudiados los tumores estudiados no son tumores neuroendocrinos de reciente diagnóstico sino tumores remitidos para valorar la extensión, para control, para elección de tratamiento o por sospecha de recidiva de un tumor neuroendocrino conocido. En gran medida el porcentaje de pacientes que presentan metástasis en el momento de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida depende mucho del tipo de población estudiada. Existen estudios en los que el 100% de los pacientes presentan metástasis en el momento de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida (Srirajaskanthan R, 2010; Krausz Y, 2011). Esta diferencia entre la proporción de pacientes con y sin metástasis puede depender del tipo de criterio que se use en la selección de los pacientes.

En nuestra serie se observó que los tumores que con más frecuencia presentaban metástasis en el momento de la realización de la gammagrafía fueron los tumores de origen desconocido. Los tumores de origen desconocido se han definido como lesiones de etiología maligna (establecida mediante biopsia) en las que se desconoce la localización del tumor primario a pesar de haber examinado al paciente con una exploración física y con técnicas de imagen convencionales como el CT, la resonancia magnética o la ecografía (Prasad V, 2010a). Dada esta definición parece lógico que los tumores de origen desconocido estén relacionados con una alta frecuencia de metástasis.

Otra localización que en nuestra serie se asoció con la presencia de metástasis en el momento de la realización de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida fue el páncreas. Sin embargo, de manera similar a lo descrito por otros autores, los tumores neuroendocrinos de localización pancreática fueron en su mayor parte tumores neuroendocrinos de grado 1 y 2 (Estrozi B, 2011). Aunque no se ha estudiado específicamente si los tumores incluidos en nuestro estudio eran tumores funcionantes o no funcionantes, a través de los datos de la historia clínica podemos decir que de los 10 pacientes con tumores neuroendocrinos de localización pancreática que presentaron metástasis en el momento de la gammagrafía, 6 pacientes tuvieron sintomatología únicamente debida a síntomas compresivos y solo un paciente presentó episodios intensos de sudoración y fiebre acompañados de diarrea que mejoraron tras la instauración del tratamiento con octreótido. De los tres pacientes restantes no tenemos datos relativos a este aspecto.

Por el contrario, de los 7 pacientes con tumor neuroendocrino pancreático que en el momento de la gammagrafía no presentaban metástasis, 3 pacientes presentaron tumores secretores de péptidos (1 insulinoma y 2 gastrinomas) y en 2 casos los tumores eran no funcionantes. Sin embargo, en uno de estos dos casos, aunque el tumor era un tumor no funcionante, el paciente era un paciente con un MEN-1 seguido periódicamente en la consulta de endocrinología. De los 2 pacientes restantes, no tenemos datos relativos a este aspecto.

Es conocido que aquellos tumores que producen y secretan péptidos y neuroaminas suelen causar síndromes clínicos diversos que hacen sospechar la presencia de un tumor neuroendocrino. Por el contrario, los tumores no funcionantes, aun sin presentar características histológicas que permitan predecir un curso clínico agresivo, presentan un comportamiento silente y se diagnostican tarde en situación avanzada. Esto puede explicar el caso de nuestros pacientes con tumores de localización pancreática. Estos tumores, aun sin presentar características histológicas compatibles con tumores

agresivos, al no secretar ningún tipo de péptido, han crecido de manera silente y ello ha supuesto un diagnóstico tardío en situación avanzada. A diferencia de los tumores funcionantes, los síntomas que alertaron de la presencia de una tumoración fueron síntomas derivados del efecto masa. Otros autores como Modlin et al. han descrito previamente un comportamiento de este tipo en tumores neuroendocrinos no funcionantes (Modlin I, 2008).

6.1.6. Estudio histológico de los tumores

En nuestra serie se obtuvieron muestras histológicas de una gran proporción de los pacientes. En los artículos revisados, el número de pacientes en los cuales la confirmación de los hallazgos gammagráficos se realizó mediante técnicas histológicas fue ligeramente inferior al observado en la nuestra. En uno de los estudios revisados se confirmaron los hallazgos gammagráficos con estudios histológicos en 20 pacientes (de un total de 72 pacientes): en 10 pacientes mediante resección quirúrgica del tumor y en los otros 10 mediante biopsia (Krausz Y, 2003). En el estudio llevado a cabo por Moreira et al. se confirmaron histológicamente los hallazgos gammagráficos en 2 pacientes (de un total de 12 pacientes estudiados): en 1 mediante la cirugía y en otro mediante un lavado broncoalveolar (Moreira AP, 2005). Por último, en el estudio de Pfannenberget al. y en el de Wong et al., los resultados gammagráficos se confirmaron mediante técnicas histológicas en 13/54 y 6/24 pacientes respectivamente sin que en ninguno de los dos estudios se precisase si la obtención de las muestras histológicas se había realizado mediante cirugía o biopsia (Pfannenberget al., 2003; Wong KK, 2011).

En nuestro estudio algunas muestras histológicas fueron tomadas antes de la realización de la gammagrafía (razón por la cual se indica la gammagrafía: localización de tumor neuroendocrino, estudio de extensión, elección del tratamiento). En otros casos, las muestras se tomaron tras la realización de la gammagrafía y sirvieron para confirmar los hallazgos de la esta. En los casos en los que la muestra histológica fue tomada

previamente a la realización de las imágenes, hubo ocasiones en las que la gammagrafía fue completamente negativa indicando una resección total de la masa tumoral (al menos desde el punto de vista macroscópico).

En cuanto al estudio histológico de los tumores (y con esto nos referimos fundamentalmente a la diferenciación y al grado tumoral), en muchos de los artículos revisados no se hace mención de este tipo de datos (Amthauer H, 2005; Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Moreira AP, 2005; Perri M, 2008; Wong KK, 2010). Esto puede deberse, en gran medida, a que en todos estos estudios la muestra de tumores incluidos es muy heterogénea y por tanto cabe esperar que la histología lo sea también. Por esta razón, dado el escaso número de pacientes estudiado en algunas series (Moreira AP, 2005; Wong KK, 2011), no parece apropiado segregar los pacientes en función de la histología de los tumores. Sin embargo, varios estudios (Reubi JC, 1990; Kaemmerer D, 2011; Kayani I, 2008; Srirajaskanthan R, 2010; Reidy-Lagunes DL, 2011) señalan, por un lado, que la captación del radiotrazador está relacionada con la diferenciación tumoral y, por otro, que, aunque la mayor parte de los tumores neuroendocrinos expresan mayoritariamente receptores de somatostatina de tipo 2A, en un mismo individuo coexisten lesiones con distintos tipos de expresión de receptores de somatostatina. Por estas razones nos ha parecido de gran interés recoger la información relacionada con el grado y la diferenciación tumoral siempre que esta estuviese disponible, ya que estos resultados serían muy novedosos en la literatura internacional.

En nuestra serie se obtuvieron muestras histológicas de una gran proporción de los pacientes. De los múltiples y diversos datos que se han recogido referentes al estudio histológico de los tumores se han seleccionado y expuesto aquellos que según la clasificación de la OMS tienen interés para determinar la diferenciación y el grado tumoral, como son el índice mitótico de las células tumorales y el índice Ki67. Además, se recogió la expresión, medida mediante técnicas de inmunohistoquímica, de determinados marcadores tumorales específicos de las células de estirpe neuroendocrina

como la cromogranina y la sinaptofisina. A pesar de que se obtuvieron muestras histológicas de un gran número de pacientes, solo en un número mucho menor se obtuvieron datos relacionados con el índice mitótico de las células tumorales, el índice Ki67 o la expresión de marcadores tumorales específicos de las células de estirpe neuroendocrina. Como ya han señalado otros autores previamente (Modlin IM, 2008), esta ausencia de uniformidad y reproductibilidad en los diagnósticos entre los distintos patólogos y las distintas instituciones puede deberse bien a una falta de adhesión a los criterios de la clasificación de la OMS (en ocasiones no siempre fácilmente reproducibles) o bien al cambio que estos criterios han sufrido recientemente (Rindi G, 2010).

En nuestra serie de pacientes se observó que era más frecuente la presencia de metástasis en los tumores pobremente diferenciados (tumores de grado 3 y tumores con un índice Ki67 > 20%). Por otro lado, en nuestra serie de pacientes se observó que eran menos frecuentes las metástasis en el momento de la realización de la gammagrafía en los pacientes con una mayor expresión de cromogranina y/o sinaptofisina. Estos resultados concuerdan con lo descrito por otros autores como Yao et al. que afirman que tanto los tumores desdiferenciados (es decir, aquellos que presentan una escasa expresión de cromogranina y sinaptofisina) como los tumores de alto grado (es decir con un índice Ki67 elevado) suelen mostrar una evolución más agresiva y presentan metástasis con más frecuencia. En su serie de pacientes se observó una fuerte correlación entre el grado histológico y el estadio, de manera que el 21% de los pacientes con tumores bien diferenciados (grado 1) y el 30% de los moderadamente diferenciados (grado 2) tenían metástasis a distancia en el diagnóstico, mientras que este porcentaje ascendía al 50% entre los pacientes con tumores pobremente diferenciados (grado 3) (Yao JC, 2008).

6.1.7. Parámetros analíticos

En nuestra serie de pacientes recogimos una serie de **parámetros analíticos** relacionados con el tumor, como son los marcadores tumorales, o con el estado general del paciente, como son las enzimas hepáticas o la fosfatasa alcalina. Todos aquellos parámetros bioquímicos que suelen realizarse rutinariamente en el laboratorio central de un hospital, estuvieron disponibles en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los parámetros analíticos directamente relacionados con los tumores neuroendocrinos, estuvieron mucho menos disponibles y en muchas ocasiones nos resultó imposible obtener estos parámetros en analíticas previas a la cirugía. Es posible que esto se deba a que, en muchos casos, antes del tratamiento quirúrgico no se había considerado el diagnóstico de tumor neuroendocrino y solo tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica se puso de manifiesto la naturaleza neuroendocrina del tumor. Por otro lado, no todos los tumores neuroendocrinos secretan los mismos tipos de aminas biógenas y por lo tanto no en todos los casos resulta oportuno realizar determinaciones analíticas que incluyan determinados marcadores tumorales u hormonas.

Dado que se trata de determinaciones en ocasiones costosas (que con frecuencia se realizan en laboratorios externos al hospital) y dada la naturaleza poco agresiva de los tumores neuroendocrinos que hace que estos parámetros no suelen variar con rapidez, hemos incluido en nuestro estudio determinaciones analíticas de los 3 meses anteriores o posteriores a la realización de las imágenes con ^{111}In -pentetreótida.

En las series revisadas, Perri et al. observaron que los marcadores tumorales presentaban valores elevados en 50 pacientes (61,7%). Estos valores podrían considerarse ligeramente superiores a los hallados en nuestra serie de pacientes. En la serie de Perri et al. se observa una importante proporción de pacientes con la cromogranina A elevada en comparación con los hallados en nuestra serie. Esta

diferencia podría deberse a que es un marcador que se determina con mayor frecuencia en el ámbito en el que Perri et al. desarrollaron su estudio que en el nuestro, o bien a que la indicación para la realización de la gammagrafía incluye la elevación de este marcador. Es decir que los pacientes remitidos para la realización de una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida tienen una alta sospecha de tumor neuroendocrino y por lo tanto se han realizado todas las técnicas básicas de estudio de los tumores neuroendocrinos.

6.2. Focos

6.2.1. Estudios normales

En las series revisadas es frecuente que exista una **proporción de estudios normales** en los que no se observa ningún acúmulo anormal de radiotrazador. En estos casos el SPECT/CT no añade ninguna información a los hallazgos de la gammagrafía convencional. En las muestras de Krausz et al. y de Wong et al. la proporción de estudios normales fue muy similar a la nuestra (30,8%) ya que en el primer caso se describen 28 estudios normales de 72 estudios (38,9%) y en el segundo 17 de 49 (34,7%) (Krausz Y, 2003; Wong KK, 2010). El estudio de Castaldi et al. mostró una proporción de estudios negativos menor que la observada en nuestra serie ya que mostró 9 estudios normales de 54 (16,6%) (Castaldi P, 2008). Sin embargo, en las series de Hillel et al. y de Moreira et al. la proporción de estudios normales es ligeramente superior a la observada por nosotros ya que en el primer caso se observaron 14 estudios normales de 29 (48,3%) y en el segundo 6 estudios de 12, es decir el 50,0% (Moreira AP, 2005; Hillel PG, 2006).

6.2.2. Focos estudiados

La proporción de focos valorados en nuestro estudio es similar a la descrita por otros autores como Perri et al. que valoraron en su estudio un total de 169 focos (Perri M, 2008). Sin embargo, esta proporción es superior a la descrita por otros autores. Por ejemplo, los estudios de Apostolova et al. y Wong et al., que valoraron un total de 50 y 86 focos respectivamente, muestran un número inferior de focos estudiados (Apostolova I, 2010; Wong KK, 2010).

En nuestro estudio, de acuerdo con lo descrito por otros autores, en ningún caso las imágenes planares de cuerpo completo mostraron más información que las imágenes de SPECT (Hillel PG, 2006).

6.2.3. Localización anatómica de las lesiones

Según las series revisadas, la **localización más frecuente** de los focos tumorales es el hígado. En los estudios de Perri et al. y Amthauer et al. la frecuencia con la que los focos tumorales están localizados en el hígado es de 40/138 y 32/87 respectivamente y podemos considerarla concordante con la observada por nosotros. La segunda localización más frecuente de los focos tumorales son los ganglios linfáticos para Perri et al., o el hueso para Amthauer et al. Otras localizaciones frecuentes, aunque en menor medida, son el pulmón y el páncreas. En general, podemos considerar compatibles con nuestros hallazgos los descritos en las series revisadas; sin embargo, la proporción de lesiones óseas descritas tanto en el estudio de Perri et al. como en el de Amthauer et al. es muy superior a la descrita en nuestro estudio. A su vez, en nuestra serie, el número de lesiones observado localizadas en el páncreas es superior al descrito tanto en la serie de Perri et al. como en la de Amthauer et al. (Perri M, 2008; Amthauer H, 2005). Es

posible que esto sea debido a que en nuestro estudio, cuando un paciente presenta una diseminación metastásica ósea, se recurre a otros métodos diagnósticos para hacer el seguimiento, como por ejemplo el CT. En nuestro estudio, los pacientes seleccionados son pacientes que vienen no solo de la provincia de Valladolid, sino también de otras provincias vecinas, como Palencia, Ávila y Segovia. Por lo tanto, si es posible realizar un seguimiento de la enfermedad metastásica por otros medios, es muy probable que no se recurra a la gammagrafía (especialmente si esto requiere el traslado del paciente a otra provincia). Por el contrario, es posible que en los centros en los que se han desarrollado los estudios de Perri et al. y Amthauer et al. se ofrezcan posibilidades terapéuticas para las cuales sea necesario (o muy útil) hacer un seguimiento por gammagrafía como, por ejemplo, los tratamientos con análogos de la somatostatina marcados con isótopos radiactivos.

En cuanto a la localización de las lesiones benignas, según Perri et al. la localización más frecuente para los focos no tumorales fueron los acúmulos fisiológicos de radiotrazador en el intestino y la vesícula biliar y los acúmulos relacionados con enfermedades benignas del tiroides coincidiendo con los resultados observados por nosotros (Perri M, 2008).

En nuestro estudio la mayor parte de las lesiones se localizaron en el hígado y en el tórax independientemente de su diagnóstico final. Es difícil comparar estos resultados con los observados en otros estudios ya que no es frecuente que se detalle la localización exacta de cada una de las lesiones.

De manera similar a lo descrito por otros autores, en nuestra serie hubo un conjunto de lesiones cuya **localización se vio modificada** tras su valoración con el SPECT/CT (Krausz Y, 2003; Wong KK, 2010; Castaldi P, 2008). Por esta razón existe cierta discrepancia entre la localización de las lesiones en la gammagrafía convencional y en el SPECT/CT. En nuestra serie de pacientes, la localización en la que hubo más

discrepancia entre ambas técnicas fue el hueso. De manera análoga a lo descrito en nuestro estudio, Perri et al. describen que el SPECT/CT modifica principalmente la localización anatómica de las adenopatías y en segundo lugar la de las metástasis óseas (Perri M, 2008). En nuestro caso, esta discrepancia puede estar ligeramente infravalorada debido al escaso número de lesiones óseas estudiadas especialmente en comparación con el elevado número de lesiones óseas estudiado por Perri et al.

En nuestro estudio la gran mayoría de los pacientes no presentaron metástasis óseas, de ahí el bajo número de lesiones recogidas en este territorio en comparación con otros estudios (Perri M, 2008; Amthauer H, 2005). En ocasiones, las lesiones óseas se localizan en territorios en los que es difícil confundirlas con otro tipo de metástasis, como por ejemplo las extremidades o las articulaciones. Sin embargo, en nuestra muestra, la mayor parte de las lesiones se hallaban en la columna vertebral donde es más fácil que sean confundidas con otro tipo de metástasis debido a la gran cantidad de estructuras que se superponen tanto en el tórax como en el abdomen. Por otro lado, los focos óseos presentan un acúmulo característico de radiotrazador que va aumentando con el transcurso del tiempo de manera que su intensidad es superior en la imágenes tardías (24 horas) con respecto a las imágenes precoces (4 horas). Esta característica permite, en ocasiones, una mejor localización de estas lesiones incluso sin la necesidad de una correlación con imágenes radiológicas. Sin embargo, no parece que esto haya sido de gran ayuda en las lesiones valoradas por nosotros.

Por el contrario, Apostolova et al. describen en su estudio que el SPECT/CT mejoró la localización de 3 lesiones localizadas en el tórax y 6 lesiones localizadas en el abdomen. En este estudio, a pesar del escaso número de lesiones estudiadas, los cambios predominan en las regiones torácica y abdominal (Apostolova I, 2010). En nuestro trabajo, aunque la localización en la que más discrepancias hubo entre ambas técnicas fue el hueso, al analizar caso por caso, una parte no desdeñable de los cambios de localización ocurren entre las lesiones localizadas en el abdomen superior, el hígado y la base del tórax. Probablemente debido al mayor número de lesiones localizadas en esta

región y a que en parte estos cambios se han analizado con un índice Kappa, la discrepancia de localización en el abdomen superior está probablemente infraestimada. La Figura 6.1. es un ejemplo de cambio de localización de una lesión gracias al SPECT/CT. La Figura 6.6. muestra un ejemplo similar.

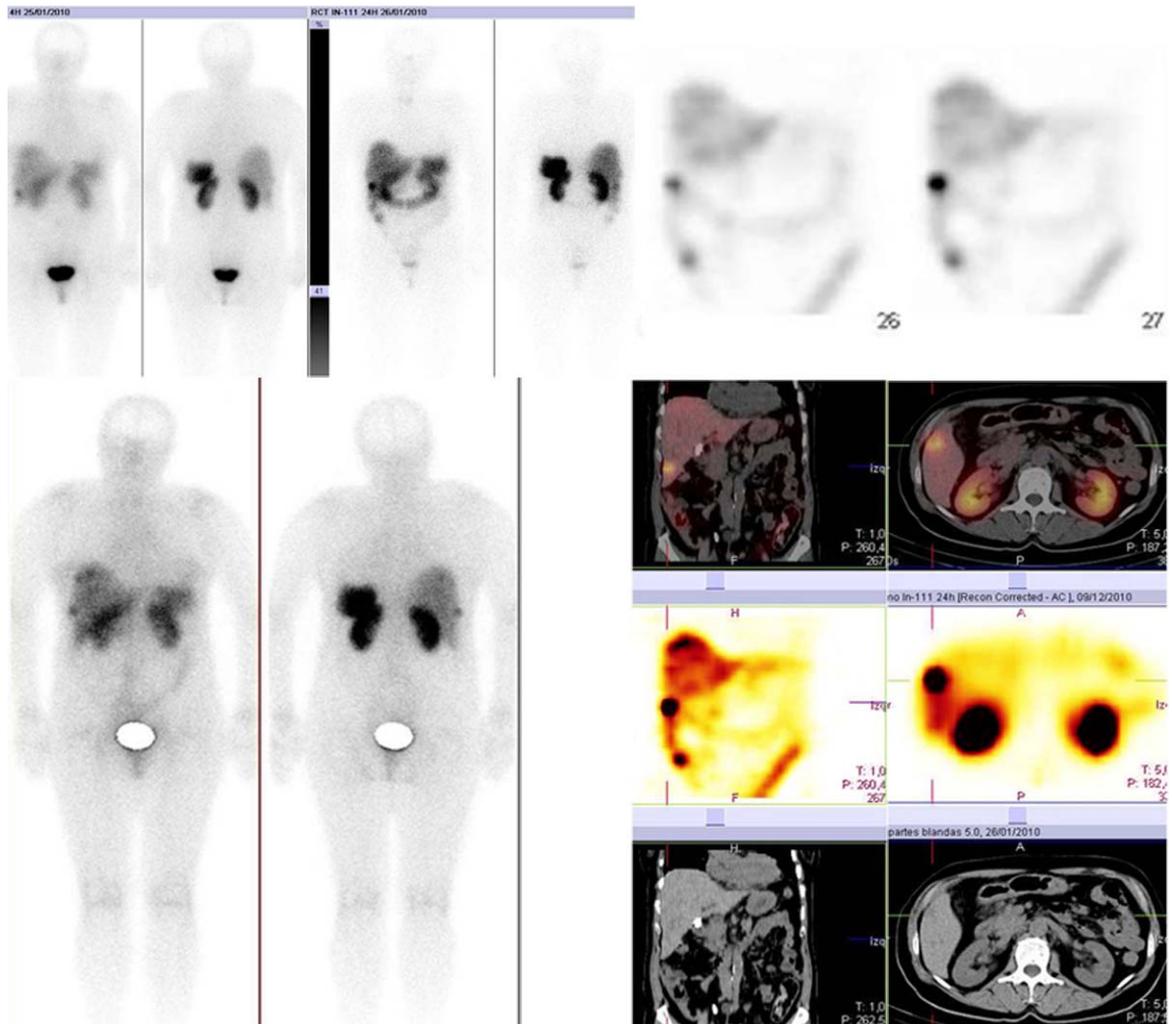


Figura 6.1. Mujer con tumor neuroendocrino de intestino delgado que en las imágenes planares (4 y 24h) y de SPECT (24h) muestra un foco hipercaptador en el abdomen superior probablemente localizado en el ángulo derecho del colon que se clasifica como no tumor neuroendocrino (fila superior). Las imágenes del SPECT/CT muestran que dicho foco se halla localizado en el hígado y corresponde a una metástasis (foco 135). El rastreo de control realizado unos meses después muestra nuevas metástasis hepáticas (fila inferior).

6.2.4. Focos nuevos del SPECT/CT

A diferencia de lo descrito por algunos autores que no refieren que el SPECT/CT identificara ningún **foco nuevo** con respecto a la gammagrafía convencional (Apostolova I, 2010; Castaldi P, 2008; Krausz Y, 2003; Moreira AP, 2005) en nuestra serie se observó mayor número de focos en el SPECT/CT que en la gammagrafía convencional.

Existen estudios en los que sí se menciona la aparición de nuevos focos en el SPECT/CT. En los estudios en los que no se hace un análisis por focos independientemente del análisis por pacientes y no se detalla con claridad si existen nuevos focos en el SPECT/CT, se muestran casos de los que puede deducirse que sí existen nuevos focos en diferentes tablas y descripciones. Hillel et al. describen un paciente con múltiples metástasis hepáticas visibles tanto en la gammagrafía convencional como en el SPECT/CT. Las imágenes de SPECT/CT mostraron un nuevo foco localizado en el páncreas o el duodeno. Dado que el CT empleado en la realización del SPECT/CT no es un CT diagnóstico, no les fue posible determinar la localización exacta de este foco. Para ello fue necesario realizar un CT diagnóstico que localizó definitivamente el foco en el duodeno (Hillel PG, 2006).

De manera similar, en su estudio, Wong et al. describen el caso de un paciente en el que se observa un foco localizado en la cabeza del páncreas detectado únicamente en el SPECT/CT (Wong KK, 2011).

Por el contrario, Perri et al. hacen un análisis independiente de focos y de pacientes. En este estudio se menciona específicamente que de los 169 focos estudiados, 4 se detectaron únicamente en el SPECT/CT. Estas lesiones fueron clasificadas todas ellas

como tumor neuroendocrino y estaban localizadas en el esqueleto (2), en partes blandas (1) y en una adenopatía abdominal (Perri M, 2008).

En comparación con las series estudiadas, nosotros observamos un mayor número de nuevos focos en el SPECT/CT. Hay que puntualizar, en cambio, que es posible que el número de nuevos focos pueda estar sobreestimado ya que alguno de los nuevos focos corresponde al mismo paciente estudiado varias veces con SPECT/CT en fechas diferentes. Es decir, que se trata del mismo foco estudiado varias veces. Este es el caso de los focos 17 y 23, los focos 78 y 83 y los focos 121 y 124. Mientras que los focos 17 y 23 son metástasis hepáticas en el contexto de una afectación hepática múltiple y poseen escasa relevancia clínica, los focos 78 y 83 y los focos 121 y 124 son tumores primarios de localización pancreática. En estos dos últimos casos, la relevancia de estos nuevos focos es mayor y podría sobreestimarse la incidencia de nuevos focos primarios pancreáticos en nuestra serie.

Aunque el número de focos observados tanto en el estudio de Hillel et al. como en el estudio de Wong et al. y de Perri et al. es menor, parece que, al igual que en nuestro estudio, los focos nuevos se hallan localizados predominantemente en el abdomen superior, siendo el páncreas y las adenopatías abdominales las localizaciones más habituales de nuevos focos (Wong KK, 2010; Perri M, 2008; Hillel PG, 2006).

En nuestra serie, al igual que en las series revisadas, la mayor parte de los nuevos focos del SPECT/CT fueron clasificados por el SPECT/CT como tumor neuroendocrino o probablemente tumor neuroendocrino. Solo dos nuevos focos fueron clasificados como no tumor neuroendocrino y no hubo ninguno que fuese clasificado por el SPECT/CT como indeterminado (Wong KK, 2010; Perri M, 2008; Hillel PG, 2006).

Por otro lado, de manera similar a lo descrito por estos autores, en nuestro estudio la mayor parte de los focos nuevos fueron clasificados en el diagnóstico definitivo como tumores neuroendocrinos.

Algunos autores describen que en tumores con una gran expresión de receptores de somatostatina, las imágenes de SPECT/CT permitieron la visualización de lesiones que se habían pasado por alto en otros estudios diagnósticos. Krausz et al. describen el caso de un tumor primario de páncreas no funcionante, no detectado en un CT diagnóstico previo y que fue diagnosticado en el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida así como un gastrinoma en la cabeza del páncreas que fue confirmado en el CT diagnóstico realizado tras la administración de contraste (Krausz Y, 2003). En nuestra serie se detectó en la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida un insulinoma de la cola del páncreas que se había pasado por alto en el CT diagnóstico (focos 83 y 78). Revisando retrospectivamente las imágenes del CT diagnóstico realizado previamente y con ayuda de las imágenes de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida, el insulinoma era visible en las imágenes del CT (Figura 6.2.).

La capacidad de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida para detectar focos patológicos está fundamentalmente basada en el tamaño de la lesión y en la expresión por parte de esa lesión de receptores de somatostatina subtipo 2 y 5 en la membrana celular. Podría decirse que existen tres razones por las que la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida puede no detectar un tumor neuroendocrino. Es posible que las lesiones muy pequeñas puedan no detectarse debido a que su tamaño sea inferior a la resolución espacial de la gammacámara con la que se realicen las imágenes. Por otro lado, es posible que lesiones que tienen un tamaño adecuado para su detección en la gammagrafía presenten una expresión tan baja de receptores de somatostatina en la membrana celular que haga imposible que sean visualizadas en la gammagrafía convencional. Por último, existen lesiones cuyo tamaño y densidad de expresión de receptores de somatostatina son suficientes para una adecuada visualización en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. Sin embargo, la proximidad a otras estructuras con

una captación intensa de radiotrazador puede dificultar su visualización tanto en la gammagrafía planar como en el SPECT. En estos casos el SPECT/CT puede ser de gran ayuda a la hora de detectar focos que, debido a estos factores, no se hayan podido detectar en la gammagrafía convencional. En el primer caso, el SPECT/CT difícilmente puede mejorar la sensibilidad de la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida. Sin embargo, puede ocurrir que lesiones que muestren una captación tenue de radiotrazador o que se localicen en un área con una elevada actividad de fondo, como por ejemplo el abdomen, pasen desapercibidas en la gammagrafía convencional. En cambio, si estas lesiones aparecen en el CT como una masa o una alteración de la morfología normal, es más probable que sean identificadas como manifestaciones de un tumor neuroendocrino (Figura 6.3.).

Amthauer et al. describen que las estructuras de pequeño tamaño, como las adenopatías abdominales, aunque visibles en el SPECT, son fáciles de confundir con la captación de fondo o la captación de los tejidos circundantes. Por el contrario, cuando estos acúmulos de radiotrazador se evalúan fusionados con un CT diagnóstico de alta dosis y realizado tras la inyección de contraste es más difícil pasar por alto estructuras patológicas, incluso las de menor tamaño (Amthauer H, 2005).

Los casos 78, 83, 86, 87, 121, 124, 129 correspondieron a focos localizados cerca de estructuras muy hipercaptadoras que dificultaban la individualización de estos focos, bien por superposición de planos en las imágenes planares o bien por tener una localización muy próxima a una estructura muy hipercaptadora. Muy frecuentemente, esta situación se dio en el abdomen superior donde asientan múltiples focos tumorales y existe una gran cantidad de estructuras con captación fisiológica de ^{111}In -pentetreótida. En la Figura 6.4. se muestra como ejemplo el foco 129 correspondiente a un tumor primario pancreático que presentaba una intensa captación de radiotrazador pero que en las imágenes planares quedaba superpuesto sobre el bazo y no era posible distinguirlo (García-Talavera P, 2012).

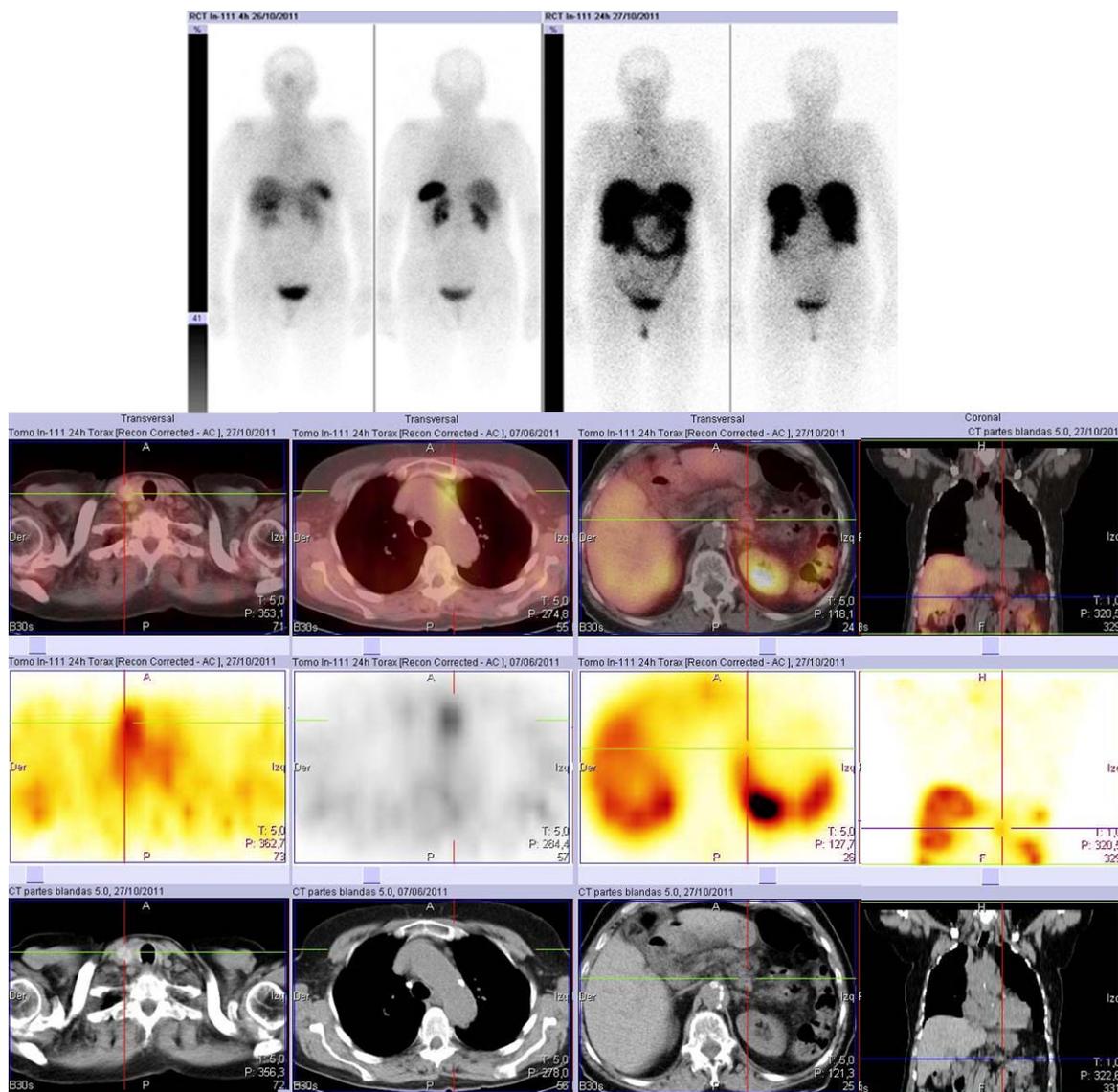


Figura 6.2. Mujer ingresada para el estudio de cuadros sincopales o presincopales de 2 años de evolución acompañados de glucemias bajas (en ausencia de tratamiento hipoglucemiante) y sintomatología neuroglucopénica (sin sintomatología adrenérgica). Dada la probabilidad de que estos cuadros se debieran a hipoglucemia se realizó un test de ayuno con repetición del cuadro clínico 14 horas tras el inicio, obteniéndose en ese momento una analítica con glucemia, péptido C e insulina que confirmaron el diagnóstico de insulinoma. La paciente fue remitida para la realización de una gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida con una alta sospecha de insulinoma. La gammagrafía convencional mostró dos focos hipercaptadores patológicos en cabeza y cuello y tórax que fueron clasificados como tumor neuroendocrino. El SPECT/CT mejoró la localización de ambos focos (tiroides y adenopatías prevasculares) y los clasificó también como tumor neuroendocrino. Además, mostró un acúmulo tenue de radiotrazador en la cola del páncreas que en el SPECT se confundía con la actividad de fondo pero que en el CT del SPECT/CT se correspondía con un nódulo en el páncreas (focos 83 y 78). Se analizó retrospectivamente el CT diagnóstico observándose un nódulo pancreático que se había pasado por alto. Se realizó una PAAF guiada por ecografía del nódulo tiroideo que mostró una citología compatible con hiperplasia nodular y negativa para células malignas (focos 79 y 84).

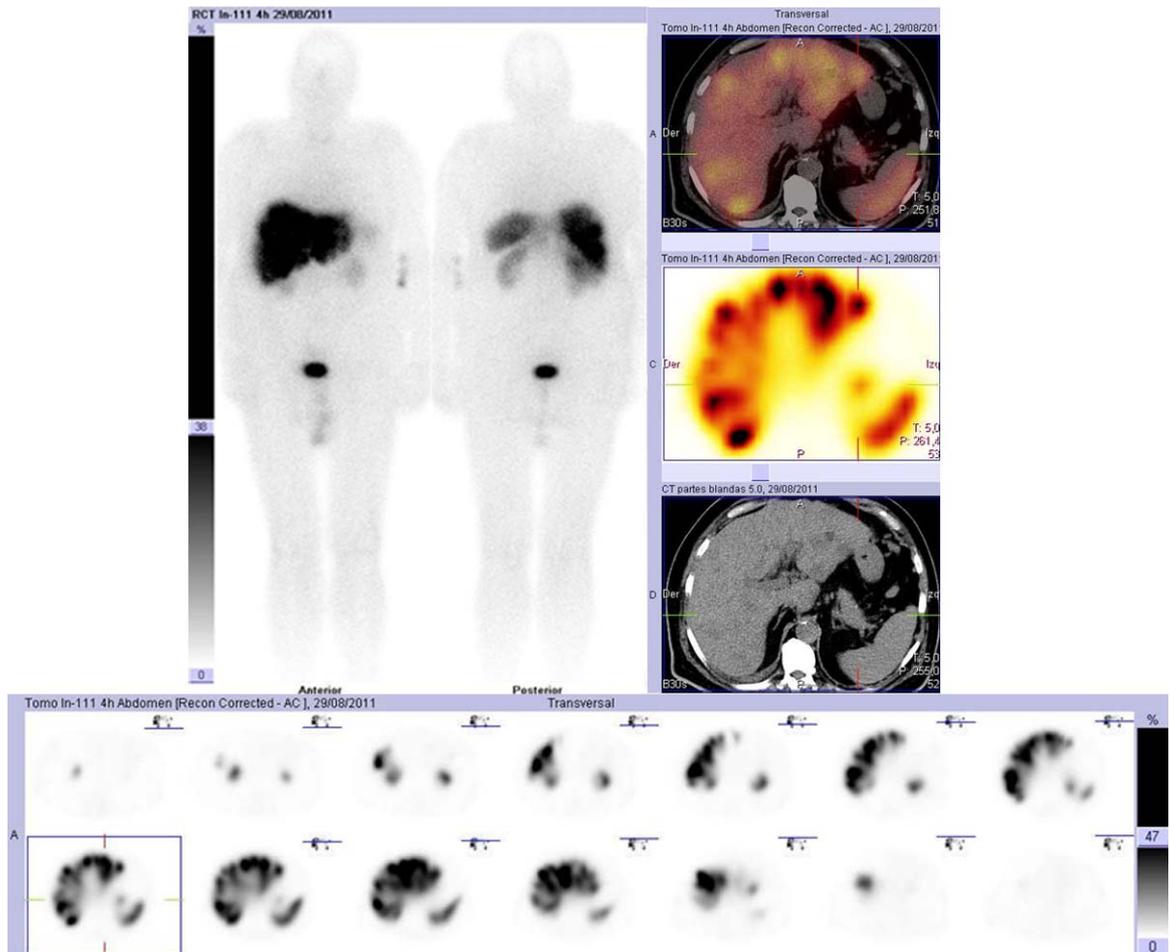


Figura 6.3. Varón con tumor neuroendocrino de páncreas no secretor con metástasis hepáticas en el diagnóstico remitido para valorar la extensión de la enfermedad (Estudio histológico: biopsia de metástasis hepáticas. Tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 1, positivo para cromogranina y sinaptofisina). La gammagrafía convencional muestra múltiples focos hipercaptadores en el hígado compatibles con tumor neuroendocrino. El SPECT/CT muestra un foco hipercaptador tenue localizado en el abdomen superior que en el SPECT se confunde con la actividad de fondo. El SPECT/CT localizó este foco en la cola del páncreas y lo clasificó como tumor neuroendocrino (foco 86).

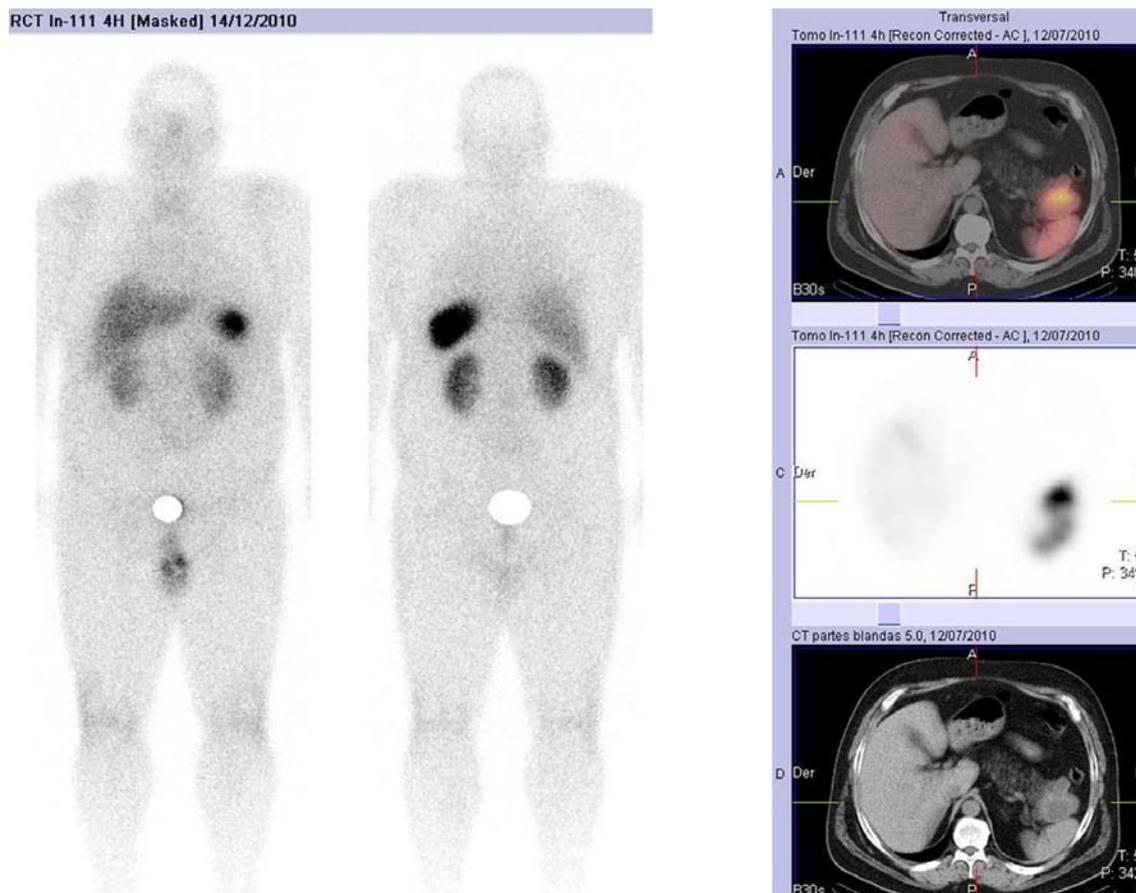


Figura 6.4. Varón diagnosticado de MEN-1 debido a un macroadenoma hipofisario (tratado con cirugía y radioterapia en noviembre de 2007) e hiperplasia de paratiroides (tratado con cirugía en noviembre de 2009) remitido a nuestro servicio con el fin de detectar un posible tumor pancreático sincrónico. Las imágenes SPECT/CT mostraron un foco correspondiente a un tumor primario pancreático (tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 2) que presentaba una intensa captación de radiotrazador pero que en las imágenes planares quedaba superpuesto sobre el bazo y no era posible distinguir. Aunque el foco era visible también en las imágenes SPECT, su proximidad al bazo, que es también una estructura intensamente captadora, hacía imposible individualizar una estructura de otra. Únicamente en las imágenes de fusión, que mostraban una masa en el CT, fue posible detectar un tumor neuroendocrino en la cola del páncreas. Sin las imágenes de SPECT/CT, es posible que este foco hubiese sido confundido con el bazo ya que este es un órgano que presenta una morfología muy variable. El paciente fue tratado quirúrgicamente mediante duodenopancreatectomía cefálica y esplenectomía en agosto de 2010 (foco 129).

El caso 119 muestra un caso muy similar en el cual el tumor primario pancreático queda enmascarado por las múltiples lesiones hepáticas (Figura 6.5.).

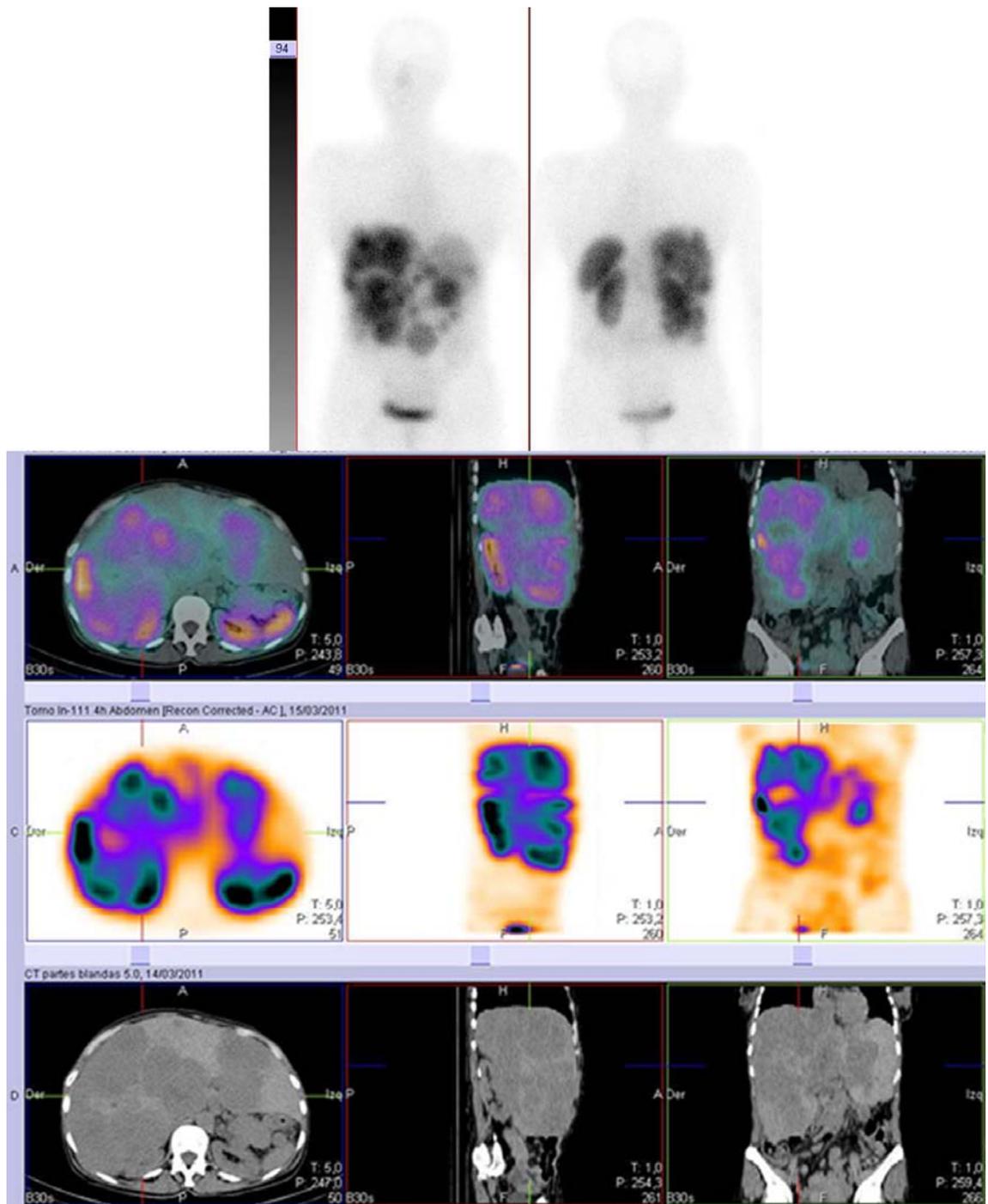


Figura 6.5. Mujer con invasión metastásica masiva del hígado por tumor neuroendocrino remitida para localización del tumor primario (Estudio histológico: biopsia de metástasis hepáticas. Tumor neuroendocrino positivo para cromogranina y sinaptofisina). La gammagrafía convencional mostró un hígado de gran tamaño con una captación heterogénea de radiotrazador en relación con la enfermedad metastásica conocida. El SPECT/CT puso de manifiesto un foco hipercaptador tenue localizado en la cola del páncreas que fue clasificado como tumor neuroendocrino (foco 119). La hepatomegalia de esta paciente impidió distinguir el foco pancreático en las imágenes planares o de SPECT. Únicamente el CT del SPECT/CT permitió localizar dicho foco.

Los focos 17, 23, 46, 138, 144, 158, 182, 183 y 184 son ejemplos de captaciones poco llamativas en el SPECT debido a su pequeño tamaño o bien a su escasa captación de radiotrazador que, sin embargo, muestran en el CT una correspondencia con una masa o bien con alguna estructura anatómica que hace que dicha lesión sea más evidente (Figura 6.6.).

Los focos 182, 183 y 184 mostrados en la Figura 6.7. son un ejemplo de focos hipercaptadores de pequeño tamaño y escasa intensidad que únicamente son visibles en el SPECT/CT debido a que se corresponden con una alteración morfológica en dicho nivel (focos 183 y 184) y a una lesión esclerótica localizada en la pala iliaca izquierda (foco 182).

En nuestra serie solamente 2 de los focos nuevos fueron clasificados en el diagnóstico definitivo como no tumor neuroendocrino. Uno de estos dos focos correspondió a un foco pulmonar relacionado con un área de inflamación local post-cirugía (foco 9) y fue correctamente clasificado como no tumor neuroendocrino por el SPECT/CT. El otro correspondió a una captación en una adenopatía localizada en la carina (Foco 12) y el SPECT/CT lo clasificó erróneamente como tumor neuroendocrino. Un CT diagnóstico mostró que el parénquima pulmonar presentaba signos enfisematosos de predominio en lóbulos superiores, tractos fibrosos y una masa parcialmente calcificada en el ápex derecho de aspecto inflamatorio antiguo. Un CT realizado 4 meses más tarde no mostró cambios en estos hallazgos. Por ello se consideró que esa y otras adenopatías similares en el mismo paciente correspondían a cambios inflamatorios antiguos. Además, el seguimiento clínico no mostró datos que sugirieran progresión de la enfermedad en el tórax. Sin embargo, no se dispone de confirmación histológica en estos hallazgos (Figura 6.8.).

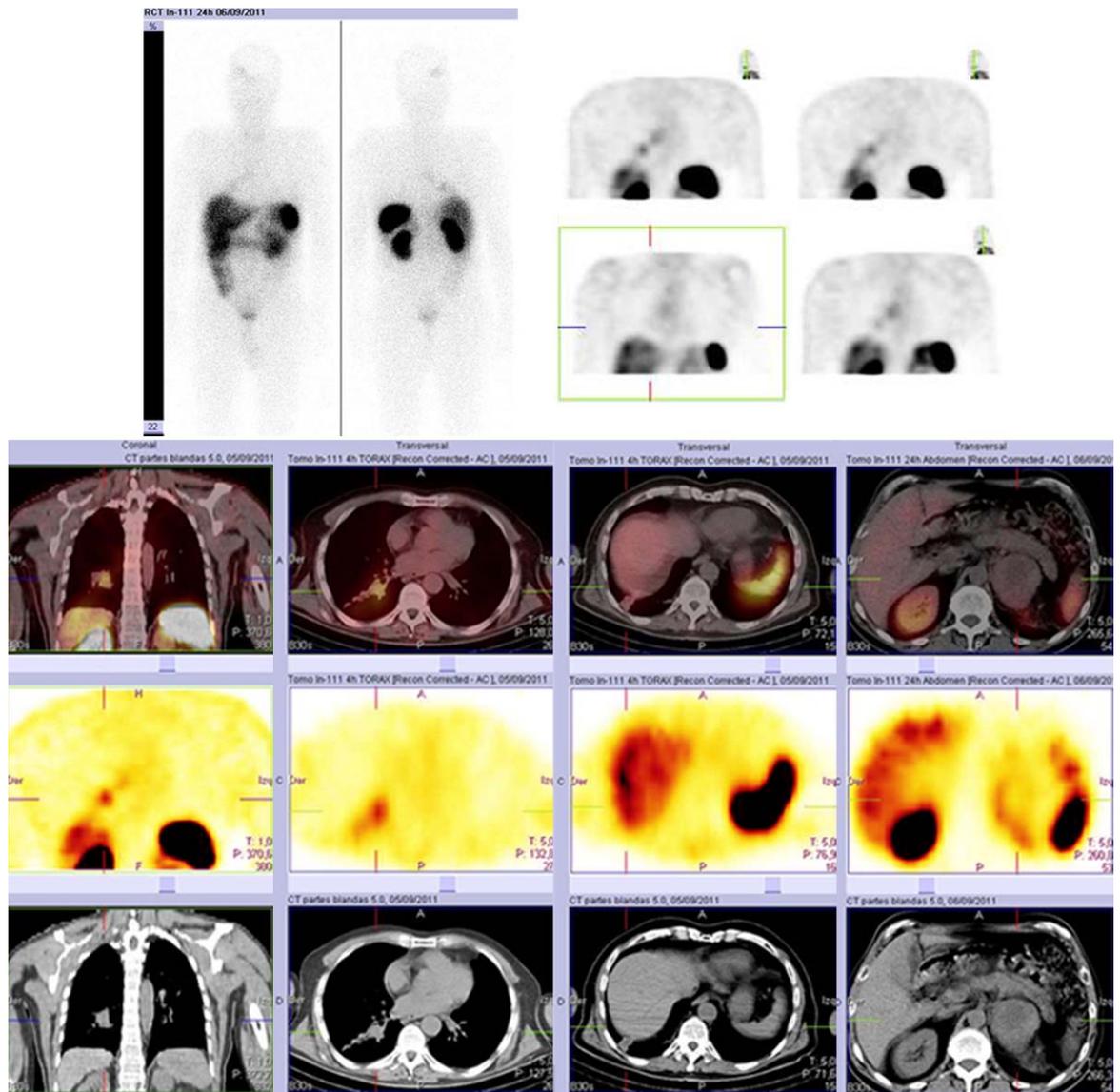


Figura 6.6. Varón con carcinoma pulmonar de célula pequeña localizado en la base pulmonar derecha con metástasis en los ganglios locorreionales y el cerebro en el diagnóstico. La gammagrafía planar muestra captación de radiotrazador en el tumor primario (foco 45) y en la región mediastínica (focos 42 y 43) en relación con afectación ganglionar locorreional. En el SPECT se observa, además, un foco hipercaptador localizado muy probablemente en el hígado y compatible con metástasis hepática (foco 44). Además se observa captación en el cráneo en relación con metástasis cerebrales conocidas (este foco no ha sido incluido en el estudio ya que no se dispone de SPECT/CT). El SPECT/CT mostró que el foco que el SPECT había localizado en el hígado se correspondía con un nódulo pulmonar de localización basal derecha. Además, mostró un nuevo foco de localización suprarrenal con una captación muy tenue de radiotrazador (foco 46) detectada únicamente en el SPECT/CT debido a la gran masa visible en el CT.

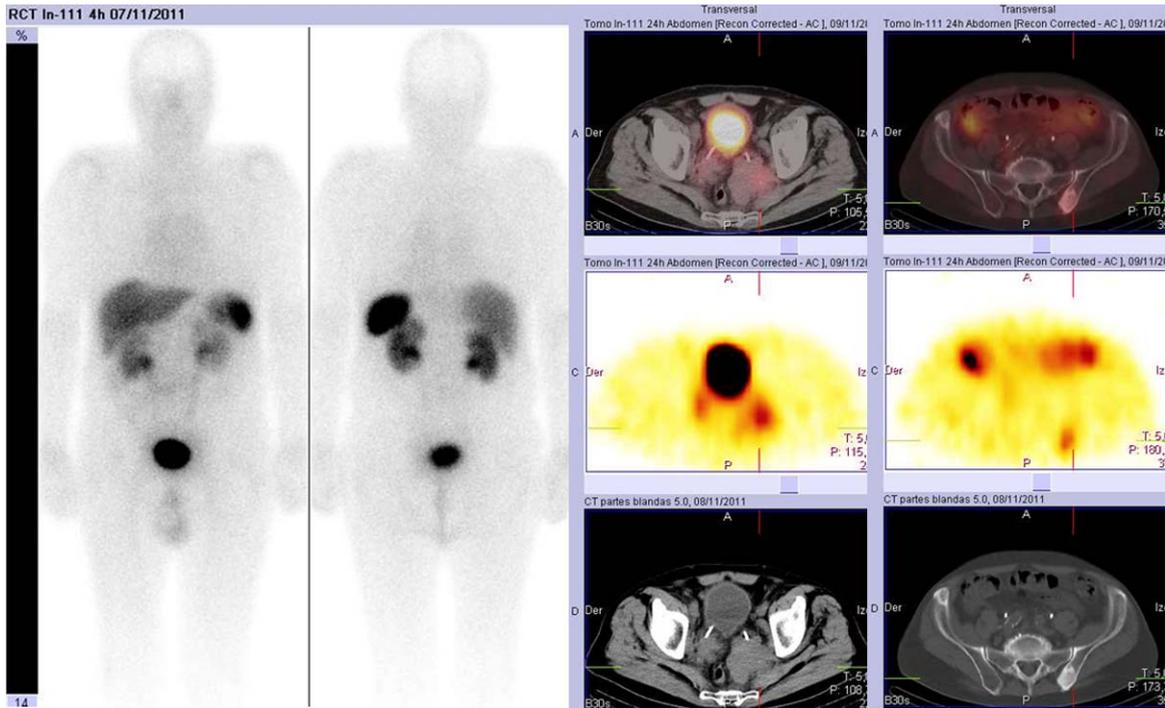


Figura 6.7. Varón con tumor neuroendocrino vesical (pobremente diferenciado, grado 3) con metástasis óseas en el diagnóstico remitido para valorar tratamiento con análogos de la somatostatina. La gammagrafía convencional no mostró ningún acúmulo patológico de radiotrazador. Sin embargo, el SPECT/CT mostró acúmulos tenues de radiotrazador en las masas pélvicas (focos 183 y 184) y en las metástasis óseas blásticas (foco 182) visibles claramente en el CT del SPECT/CT.

Hallazgos similares a este han sido descritos por otros autores (Banzo J, 2005; Oztürk E, 1994; Tabuenca O, 2006). Es particularmente llamativo que a pesar de que el SPECT/CT detectó, identificó y localizó correctamente el foco como una adenopatía carinal lo clasificara erróneamente como tumor neuroendocrino. Algunos autores como Perri et al. y Tranfaglia et al. han señalado que a diferencia de lo que ocurre en los acúmulos localizados en el abdomen, el SPECT/CT no siempre es capaz de distinguir mediante una mejora de la localización si un acúmulo torácico es o no tumor neuroendocrino (Perri M, 2008; Tranfaglia C, 2011). Según lo descrito por otros autores y según nuestra propia experiencia, en los acúmulos anormales de radiotrazador localizados en el abdomen la mejora de la localización que permite el SPECT/CT con respecto al SPECT supone además una mejora de la caracterización de los hallazgos. Por el contrario, en el tórax, la mejora de la localización que confiere el SPECT/CT en muchos casos no permite una mejor caracterización de las lesiones. En nuestro estudio,

el caso de esta captación en una adenopatía carinal es un claro ejemplo de este fenómeno.

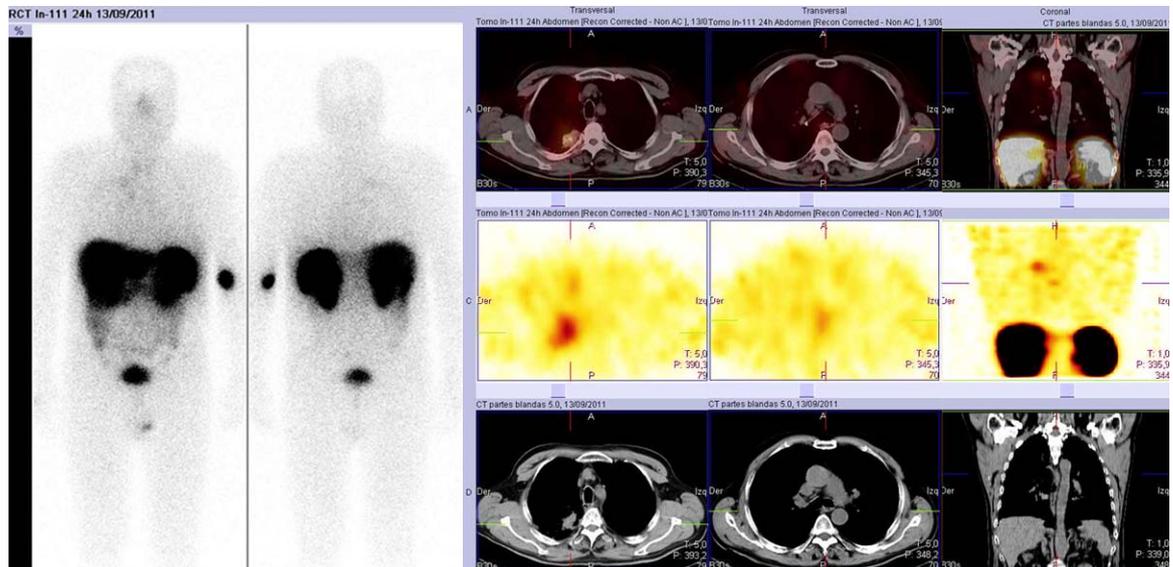


Figura 6.8. Varón con masa pancreática conocida y metástasis hepáticas remitido para determinar si la masa pancreática presentaba diferenciación neuroendocrina y valorar el estado de los receptores de somatostatina antes de instaurar un tratamiento. La biopsia de una metástasis hepática mostró un adenocarcinoma de páncreas moderadamente diferenciado (no tumor neuroendocrino). La gammagrafía mostró dos focos hipercaptadores en el tórax que fueron clasificados como probable tumor neuroendocrino (focos 13 y 14). El SPECT/CT mostró un foco no detectado por la gammagrafía convencional correspondiente a una adenopatía carinal y mejoró la localización de los focos detectados previamente que localizó en una adenopatía hiliar derecha y en un nódulo pulmonar apical derecho. Todos ellos fueron clasificados como probable tumor neuroendocrino. A lo largo del seguimiento clínico dichos focos no experimentaron ningún cambio con respecto a estudios previos y un CT diagnóstico mostró una masa parcialmente calcificada en el ápex derecho de aspecto inflamatorio antiguo así como signos enfisematosos y tractos fibrosos de predominio en lóbulos superiores. Esto, junto con la ausencia de diferenciación neuroendocrina en el estudio histológico de la metástasis hepática hace muy improbable que estos focos correspondan a tumor neuroendocrino. No obstante no se dispone de confirmación histológica de dichos focos.

6.2.5. Focos indeterminados

En nuestro estudio el **número de focos indeterminados** fue ligeramente superior al descrito por otros autores. En la serie de pacientes de Apostolova et al. se describe un total de 6 focos indeterminados (12,0% del total de los focos estudiados) y en el estudio de Perri et al. se describen 21 focos indeterminados (12,4% del total de los focos

estudiados) detectados por el SPECT (Perri M, 2008; Apostolova I, 2010). En su serie de pacientes, Castaldi et al. describen que de los 54 pacientes estudiados, 2 mostraron hallazgos dudosos (3,7% del total de los pacientes estudiados) (Castaldi P, 2008).

En muchas de las series revisadas (Krausz Y, 2003; Tranfaglia C, 2011), no se ha realizado una clasificación sistemática de los focos como indeterminados y resulta imposible hacer comparaciones con los hallazgos descritos por nosotros.

Los focos indeterminados podrían definirse como acúmulos de radiotrazador de intensidad y localización variables en los que resulta difícil determinar si se trata de una manifestación de un tumor neuroendocrino o no. En nuestro estudio nos encontramos con una serie de hallazgos de distinta índole que la gammagrafía convencional no pudo clasificar ni como tumor neuroendocrino ni como no tumor neuroendocrino ni como acúmulo de radiotrazador normal. Estos hallazgos supusieron un reto diagnóstico en el cual el SPECT/CT fue de gran ayuda en la mayoría de los casos.

Los focos indeterminados de la gammagrafía convencional pueden clasificarse en dos grupos: los que tuvieron un diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino y los que fueron no tumor neuroendocrino. A su vez este último grupo puede dividirse en acúmulos fisiológicos de radiotrazador localizados en la vía normal de eliminación del mismo, en acúmulos fisiológicos de radiotrazador en estructuras normales que muestran una elevada expresión de receptores de somatostatina y en procesos patológicos benignos como son los procesos inflamatorios o infecciosos y la patología tumoral benigna.

Con respecto al primero de estos tres grupos, el que incluye aquellas captaciones debidas a eliminación fisiológica del radiotrazador (eliminación intestinal, acúmulo en la vesícula biliar o en el tracto urinario), en muchas ocasiones estos hallazgos presentan

patrones de captación conocidos que facilitan su identificación. Es posible determinar que dichos hallazgos son debidos a captaciones fisiológicas mediante la realización de determinadas maniobras, como por ejemplo, la administración de laxante para los acúmulos de radiotrazador en la luz intestinal. Sin embargo, en ocasiones, pueden simular focos tumorales. Por otro lado, debido a otras enfermedades asociadas o alteraciones en la anatomía de los pacientes, puede resultar muy complejo determinar la etiología de algunos focos. Este es el ejemplo del foco 145. En la Figura 6.9. se observa una captación renal con un patrón complejo debido a una poliquistosis renal.

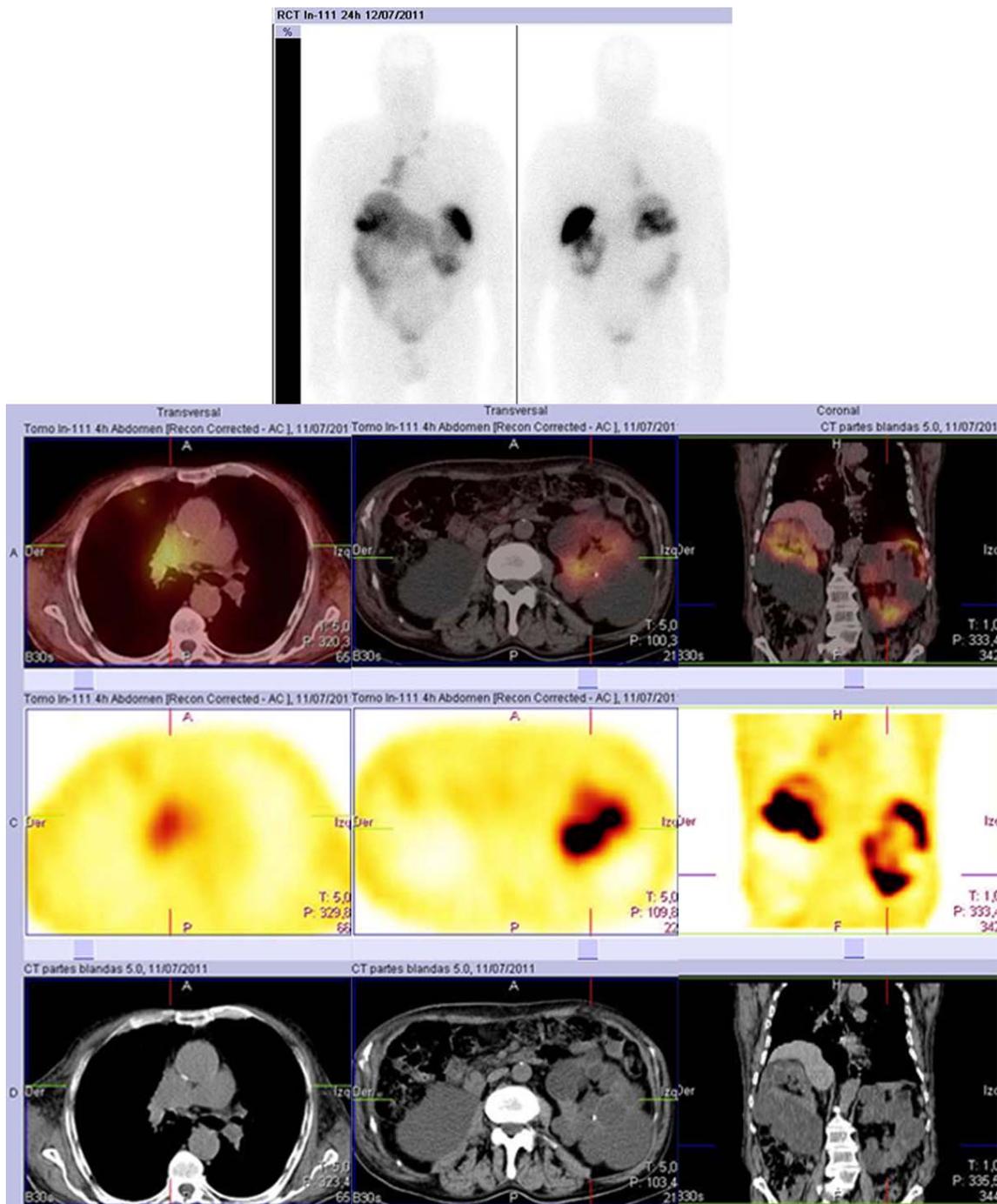


Figura 6.9. Paciente con carcinoma de células pequeñas con diferenciación neuroendocrina del lóbulo superior derecho remitido para valorar el estado de los receptores de somatostatina para elección del tratamiento (biopsia: punción transbronquial). En la gammagrafía se observa un acúmulo de radiotrazador en la región del hilio pulmonar derecho así como en el mediastino superior derecho e izquierdo en relación con lesiones pulmonares conocidas. Se observan también dos focos con captación heterogénea localizados en el abdomen superior derecho e izquierdo que en el SPECT/CT corresponden a ambos riñones que se hallan además desplazados en relación con poliquistosis renal (foco 145).

El segundo grupo corresponde a las estructuras que expresan receptores de somatostatina y por lo tanto presentan captación de radiotrazador, como el tiroides, las glándulas mamarias (Figura 6.10.) y el proceso uncinado del páncreas (Figura 6.11.) y cuya morfología, localización e intensidad de captación, a veces variable, puede llevar a error. Este es el caso de los focos 2, 142 y 185, que en la gammagrafía convencional se corresponden con focos hipercaptadores de leve intensidad localizados en la región media del abdomen superior. En estos casos el CT del SPECT/CT permite localizar el foco hipercaptador en el proceso uncinado del páncreas y de este modo descartar que dicho foco sea una manifestación de un tumor neuroendocrino pancreático.

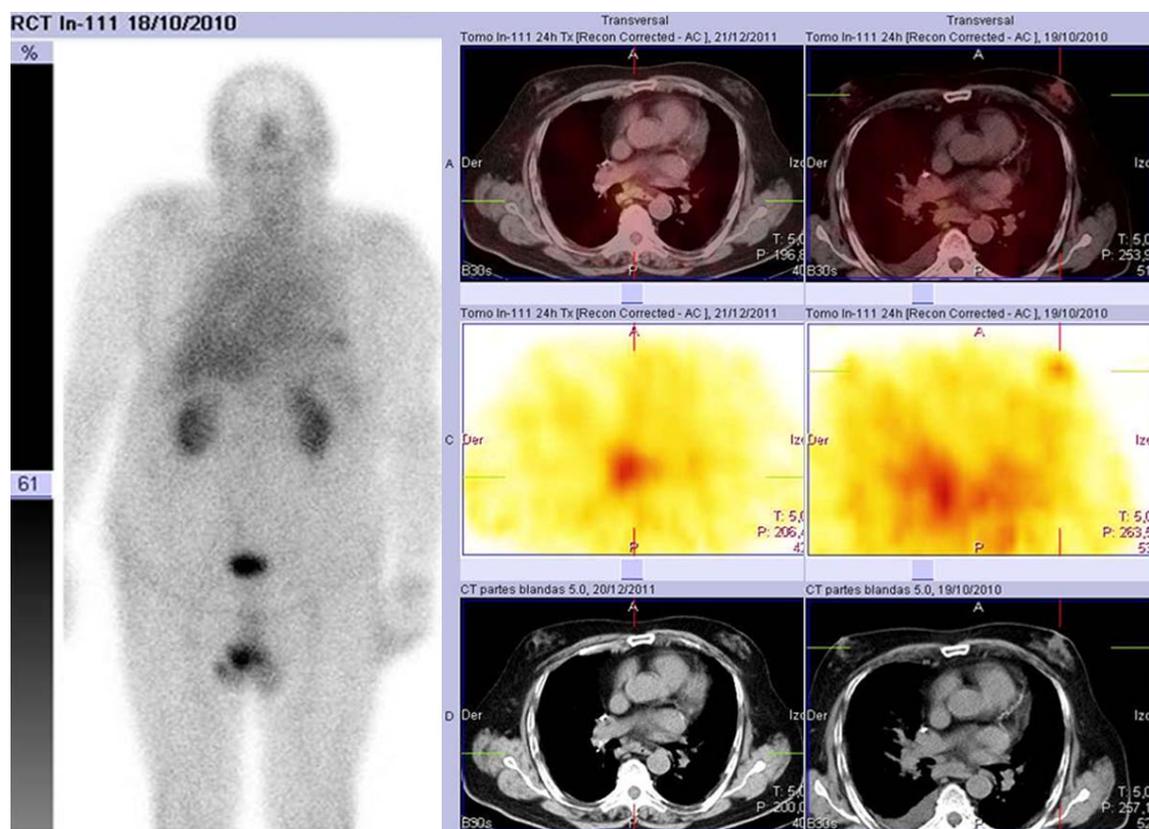


Figura 6.10. Paciente con tumor neuroendocrino broncopulmonar (Estudio histológico: biopsia bronquial. Tumor carcinoide típico, no mitosis, no necrosis, técnicas de inmunohistoquímica positivas para cromogranina y negativas para TTF1). La gammagrafía muestra, en las imágenes de SPECT y de SPECT/CT un acúmulo de radiotrazador de leve intensidad en el área subcarinal en relación con el tumor primario (foco 61 y 62). Además, tanto en las imágenes planares como en las imágenes tomográficas se observa un acúmulo de radiotrazador localizado en la base del hemitorax izquierdo (foco 60) que la gammagrafía convencional clasificó como indeterminado. Las imágenes SPECT/CT muestran que dicho hallazgo se corresponde con la glándula mamaria izquierda.

El tercer grupo incluye las patologías benignas inflamatorias o tumorales que presentan captación de radiotrazador. Estos son, quizás, los focos menos frecuentes y sin embargo son los que presentan una mayor variabilidad de un individuo a otro. Son captaciones cuya correcta clasificación supone un reto diagnóstico, incluso para el SPECT/CT. Es frecuente que los pacientes con tumores neuroendocrinos presenten una historia clínica compleja y larga. Es posible que estos pacientes tengan otras enfermedades asociadas o intercurrentes o hayan sido sometidos a intervenciones terapéuticas previas consistentes en intervenciones quirúrgicas con extirpación de tejido tumoral, operaciones de descompresión, embolización de metástasis hepáticas, etc. En ocasiones, estas intervenciones terapéuticas o las enfermedades asociadas que puedan coexistir en el mismo paciente pueden alterar el patrón normal de distribución del radiotrazador y dar lugar a acúmulos anómalos de radiotrazador difíciles de clasificar.

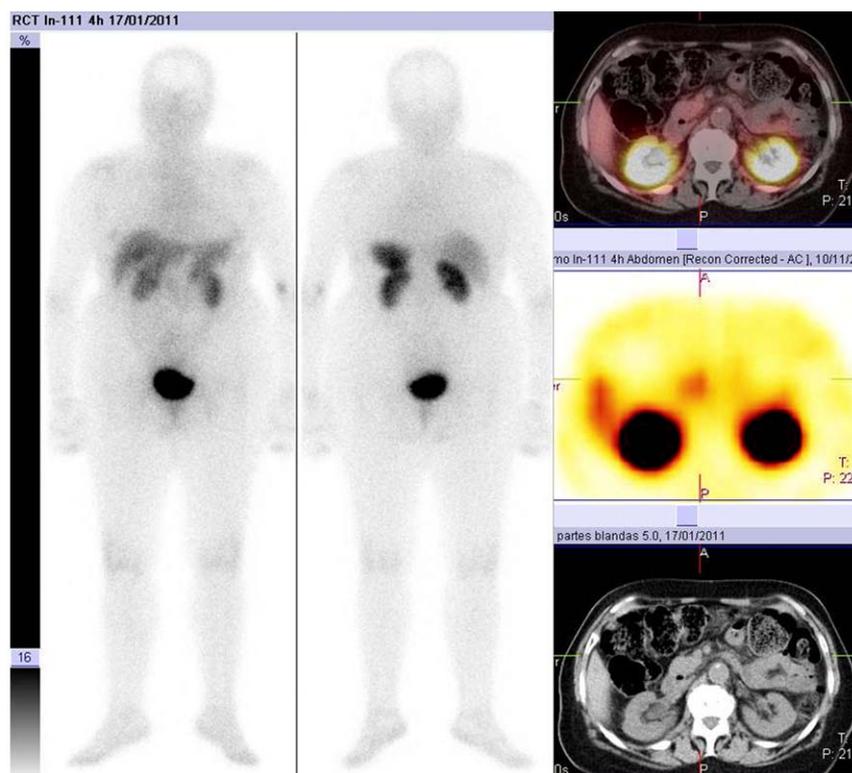


Figura 6.11. Paciente con sospecha de tumor neuroendocrino por cuadro de sofocos y sudoración. La gammagrafía convencional muestra un foco hipercaptador de leve intensidad en la región abdominal superior que se clasifica como foco indeterminado. Este foco corresponde en el SPECT/CT con el proceso uncinado del páncreas (foco 185).

En nuestro estudio encontramos una captación en la pared torácica post-cirugía (foco 3). En estos casos, conocer el antecedente quirúrgico de la paciente puede ayudar mucho para determinar la etiología inflamatoria del hallazgo, pero la correcta localización de dicho hallazgo mediante las imágenes de CT permite identificar de manera muy fiable que se trate de un proceso inflamatorio benigno (Figura 6.12.).

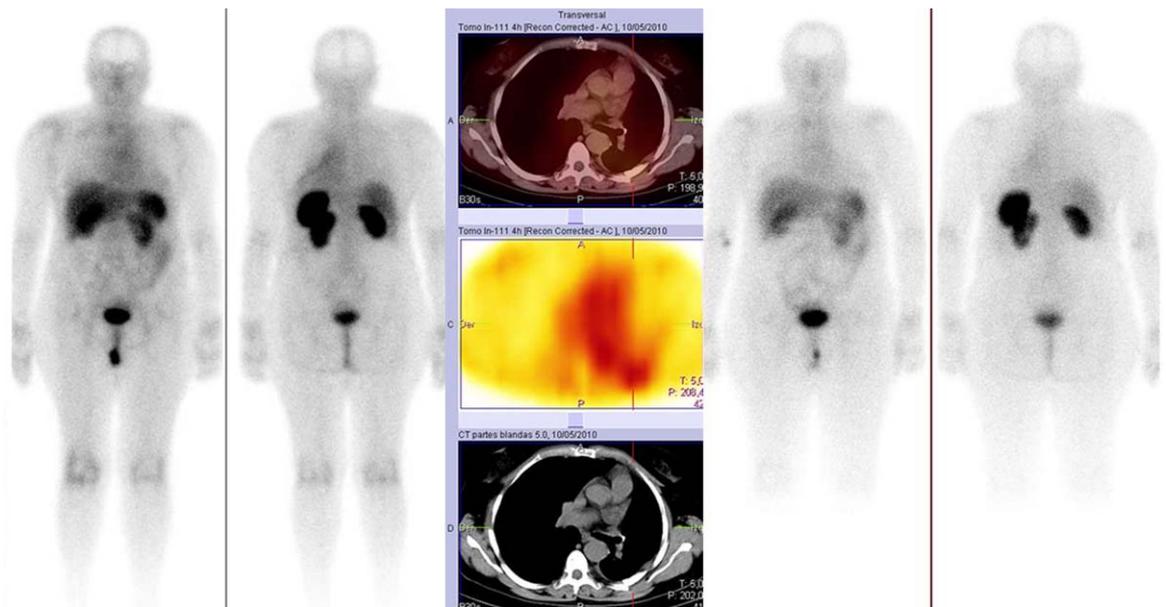


Figura 6.12. Paciente remitida para estudio de extensión tras cirugía por tumor neuroendocrino broncopulmonar (estudio histológico: lobectomía superior izquierda reglada. Tumor carcinoide atípico). La gammagrafía planar muestra un foco hipercaptador en la base pulmonar izquierda que se clasificó como foco indeterminado (izquierda). Las imágenes SPECT/CT muestran que dicho foco corresponde con inflamación post-cirugía en la pared torácica. Un RCT realizado 9 meses más tarde muestra que el acúmulo de radiotrazador ha desaparecido (derecha).

En este apartado podríamos clasificar también el foco 89, que correspondió a patología tiroidea benigna (Figura 6.13.), el foco 57, que fue una captación debida a un proceso infeccioso pulmonar (Figura 6.14.), el foco 141, que correspondió a un teratoma maduro (Figura 6.17.), y los focos 130 y 82, que correspondieron a focos inflamatorios articulares. En todos estos casos resulta muy complejo llegar a determinar a través de la historia clínica la etiología de estos acúmulos de radiotrazador. El CT permite localizar correctamente estos focos, confinarlos a un órgano y de esta manera limitar las

posibilidades diagnósticas. En el mejor de los casos es posible correlacionarlos con una alteración visible en el CT.

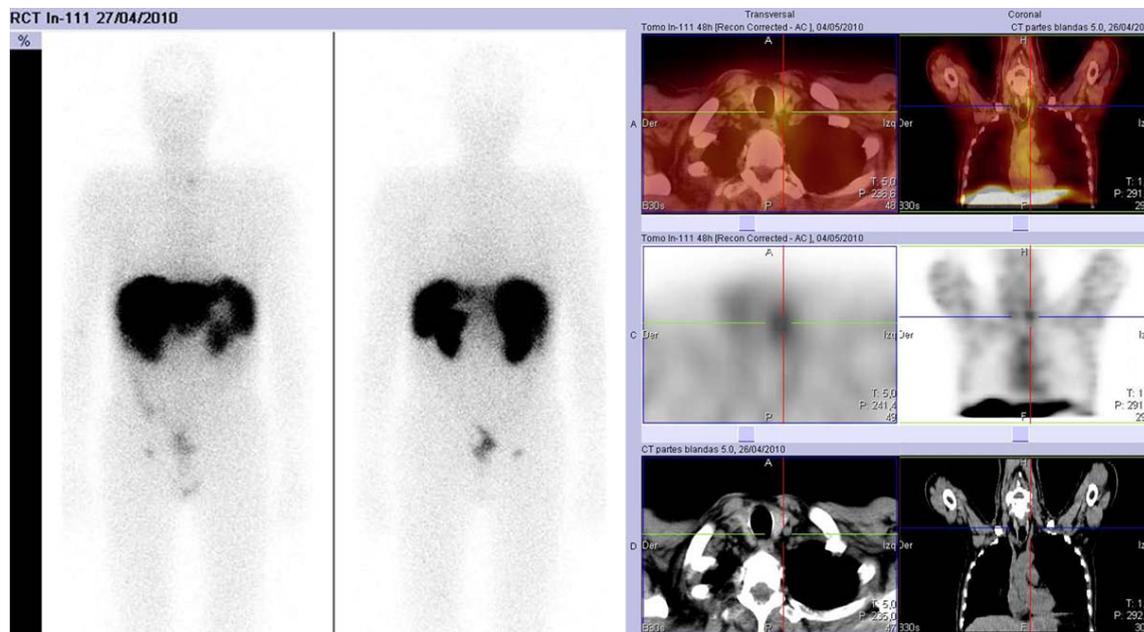


Figura 6.13. Varón estudiado por una lesión compatible con metástasis hepática en una ecografía abdominal acompañada de un aumento de las transaminasas. Un CT diagnóstico mostró una masa en el lóbulo hepático derecho y múltiples nódulos hipodensos repartidos por la totalidad del parénquima hepático en relación con metástasis hepáticas, así como posible afectación esplénica y suprarrenal. En una gastroscopia se detectó un carcinoma neuroendocrino gástrico (estudio histológico: biopsia de una úlcera gástrica mediante gastroscopia. Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado mixto de célula grande y pequeña). La gammagrafía mostró una captación heterogénea en el hígado en relación con metástasis a dicho nivel, así como un foco hipercaptador localizado en la cadera derecha en probable relación con una metástasis ósea (focos no estudiados con SPECT/CT). La gammagrafía convencional muestra además un foco hipercaptador en el cuello que clasificó como indeterminado y que el SPECT/CT localizó en el tiroides y clasificó como no tumor neuroendocrino (foco 89). El seguimiento clínico no mostró evidencia de que dicho foco fuera un tumor neuroendocrino.

Los focos indeterminados de la gammagrafía convencional cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor neuroendocrino fueron menos frecuentes que los que tenían un diagnóstico de no tumor neuroendocrino. No obstante el SPECT/CT fue de gran ayuda para su correcta caracterización. En la Figura 6.15. se muestran los focos 66, 67, y 68 que corresponden a metástasis hepáticas en el contexto de una afectación metastásica masiva del hígado. El acúmulo en el abdomen inferior corresponde a captación

fisiológica de radiotrazador en el riñón desplazado hacia la parte inferior del abdomen y ligeramente horizontalizado debido al crecimiento del hígado.

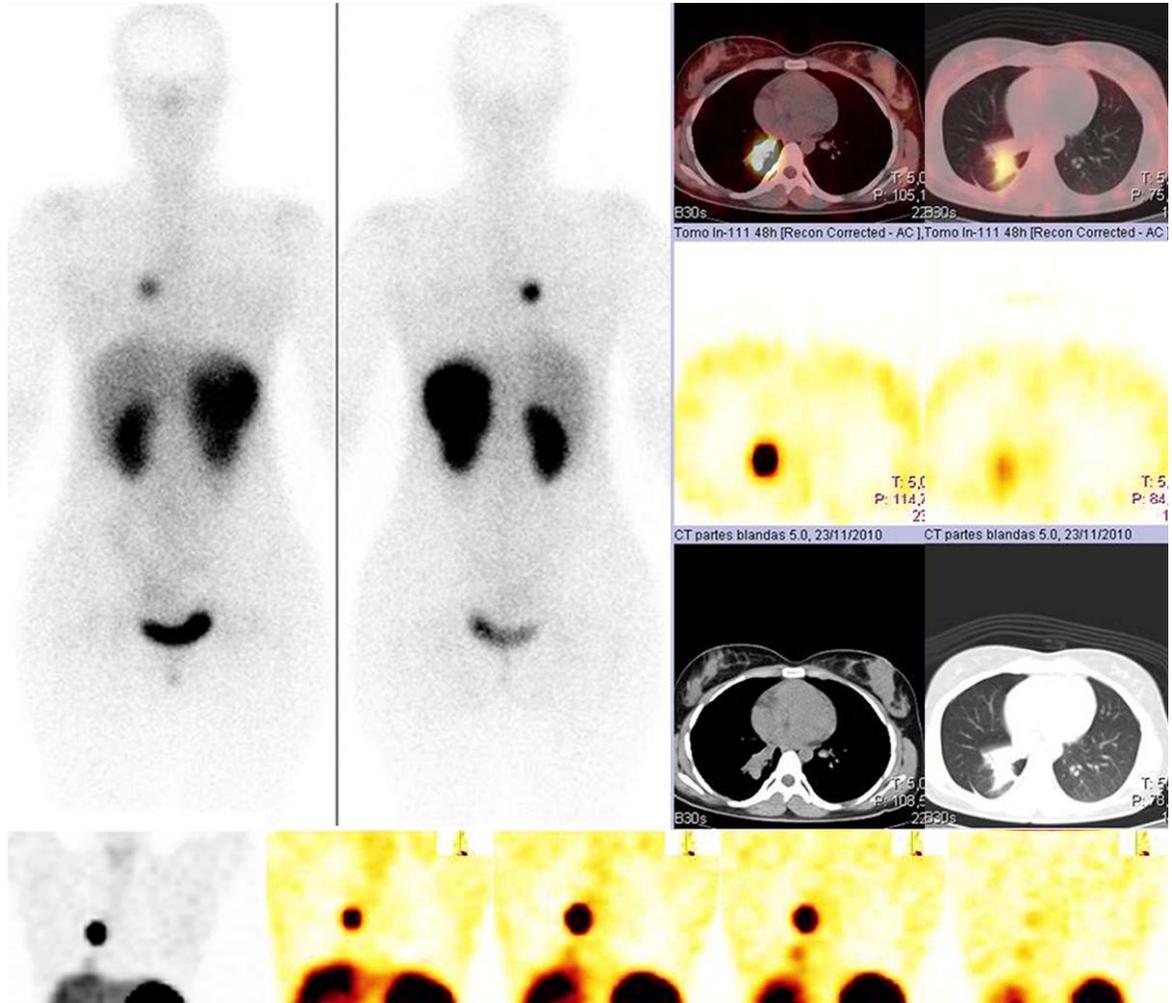


Figura 6.14. Mujer de 18 años estudiada por clínica de neumonías de repetición que muestra una masa parahiliar derecha en el CT. En la broncoscopia se observa una masa redondeada e hipervascularizada con implantación pediculada que nace del origen del bronquio del lóbulo inferior derecho y que obstruye prácticamente por completo su luz. La gammagrafía, realizada para estudio de extensión preoperatorio, muestra una intensa captación de radiotrazador en la masa conocida (foco 56) así como una captación de menor intensidad en el lóbulo inferior derecho (foco 57). El SPECT/CT muestra que este último foco corresponde a una atelectasia obstructiva y neumonía del lóbulo inferior derecho. La paciente fue tratada con bilobectomía derecha reglada observándose en el estudio histológico un tumor neuroendocrino bien diferenciado compatible con carcinoide típico.

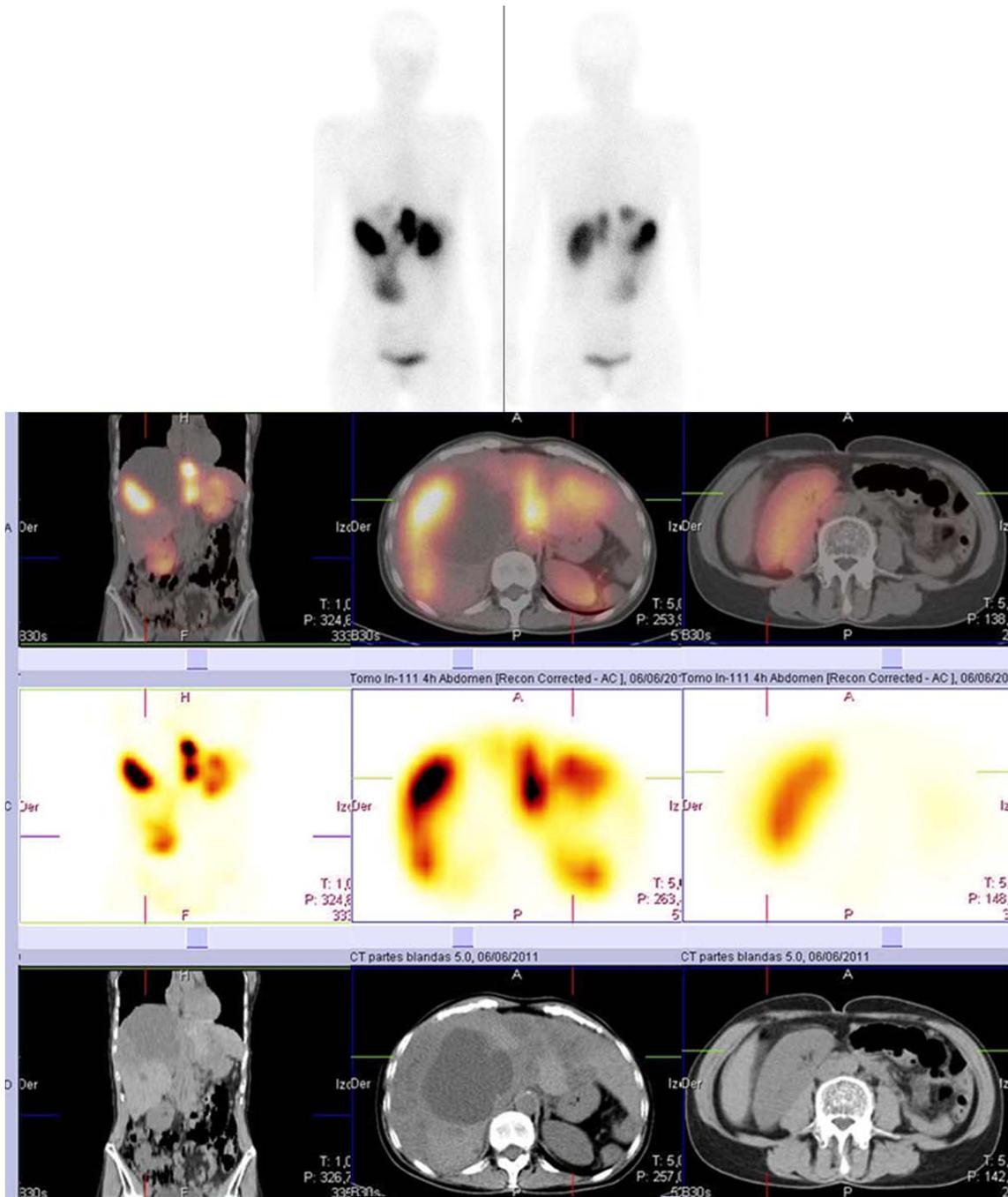


Figura 6.15. Paciente con tumor neuroendocrino pancreático no funcionante bien diferenciado (grado 1) tratada con esplenopancreatectomía corporocaudal en 2006. La paciente presentó una recidiva con múltiples metástasis hepáticas en el estudio de control realizado en 2007. La paciente presenta actualmente una hepatomegalia (debida a la presencia de grandes quistes simples y metástasis) que desplaza ambos riñones, especialmente el riñón derecho que se encuentra localizado en el abdomen inferior y muy horizontalizado (focos 66, 67, y 68). Debido a la extraña morfología de las lesiones hepáticas y al desplazamiento del riñón derecho hacia el abdomen inferior resulta difícil interpretar las imágenes de la gammagrafía convencional. En este caso el SPECT/CT es de gran ayuda para entender la compleja anatomía de esta paciente.

Al igual que en lo descrito por otros autores, nuestros resultados muestran que tras la evaluación por el SPECT/CT de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional, la mayor parte de estos focos son **clasificados correctamente** por el SPECT/CT, bien como lesiones tumorales, bien como falsos positivos de la gammagrafía convencional. En el estudio de Perri et al. se describe que el SPECT detectó 21 focos indeterminados (12,4%) de los cuales el SPECT/CT clasificó correctamente 15 focos, 4 focos permanecieron indeterminados y 2 focos fueron clasificados incorrectamente por el SPECT/CT. En la serie de pacientes de Apostolova et al., de los 6 focos indeterminados (12,0%) detectados en las gammagrafías planares y el SPECT al ser valorados con el SPECT/CT permaneció indeterminado 1 foco mientras que los otros 5 fueron clasificados en 3 casos como captaciones fisiológicas y en 2 como tumor neuroendocrino (Perri M, 2008; Apostolova I, 2010). En la serie de Castaldi et al. los 2 pacientes que mostraron captaciones dudosas fueron correctamente clasificados por el SPECT/CT como tumor neuroendocrino y como captación fisiológica (Castaldi P, 2008).

En nuestro estudio, al igual que en los de Perri et al. y Apostolova et al., la mayor parte de los focos indeterminados que el SPECT/CT clasificó correctamente fueron considerados en el **diagnóstico definitivo** como no tumores neuroendocrinos (Perri M, 2008; Apostolova I, 2010). En el estudio de Castaldi et al. la mitad de los pacientes con focos indeterminados presentaron un diagnóstico final de tumor neuroendocrino y la otra mitad de no tumor neuroendocrino. No obstante, el número de estudios indeterminados en esta serie fue muy bajo (Castaldi P, 2008).

En otros estudios (Apostolova I, 2010) se ha descrito que únicamente el hecho de que el SPECT/CT permita determinar con precisión la localización de un foco es suficiente como para poder discriminar entre una captación benigna y una captación maligna. Probablemente el SPECT/CT consigue determinar correctamente la naturaleza de los focos indeterminados fundamentalmente debido a esta mejora de la localización. En cambio, es posible, que entre los focos indeterminados sean menos frecuentes los focos

con diagnóstico definitivo de tumor neuroendocrino porque estos pueden clasificarse como tumor neuroendocrino gracias a otras características distintas de la localización como por ejemplo que aparezcan junto con otros focos claramente malignos (multiplicidad de lesiones) o que presenten una intensa captación de radiotrazador. En estos casos, es posible caracterizar estos focos incluso si el SPECT no puede precisar su localización exacta.

De los resultados obtenidos en nuestra serie podría deducirse que en la mayoría de los casos dudosos o indeterminados de la gammagrafía convencional la mejora de la localización que ofrece el SPECT/CT permite clasificar correctamente con más facilidad los hallazgos relacionados con captaciones no tumorales. Sin embargo, aunque el SPECT/CT también mejora la localización de las lesiones que son tumorales, esta mejora de la localización no siempre permite una correcta clasificación del foco como tumoral. Por lo tanto podríamos decir que el SPECT/CT es especialmente útil para evitar clasificar como manifestaciones de un tumor neuroendocrino los acúmulos fisiológicos de radiotrazador evitando así falsos positivos.

Al igual que en lo descrito por otros autores, nuestros resultados confirman que el SPECT/CT contribuye a mejorar notablemente la localización anatómica de los focos detectados por la gammagrafía convencional y que esta mejora de la localización se traduce en una importante disminución de los focos indeterminados y de los hallazgos falsos positivos de la gammagrafía convencional (Perri M, 2008).

En cuanto a la **localización de los focos indeterminados**, en el estudio de Perri et al. se describe que de los 21 focos indeterminados (12,4%) detectados por el SPECT, el SPECT/CT clasificó correctamente 15 focos, 4 focos permanecieron indeterminados y 2 focos fueron clasificados incorrectamente por el SPECT/CT. De los 15 focos clasificados por el SPECT/CT, 9 fueron clasificados como no tumor neuroendocrino y 6 como tumor neuroendocrino. Los focos cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor

neuroendocrino correspondieron a un tumor de los islotes pancreáticos no funcionante, a 1 metástasis ósea y a 4 recurrencias de paragangliomas lumboaórticos (Perri M, 2008). Estas localizaciones difieren ligeramente de las halladas en nuestra serie, en la que predominaron los focos indeterminados localizados en el páncreas y en las adenopatías abdominales. Otros autores no mencionan la localización de los focos indeterminados (Apostolova I, 2010).

Al igual que en las series revisadas (Perri M, 2008; Apostolova I, 2010), en nuestra serie, aunque en la mayor parte de los focos indeterminados el SPECT/CT se decantó por algún diagnóstico, una pequeña proporción de focos **permanecieron como focos indeterminados** tras la valoración con SPECT/CT.

En el estudio de Perri et al., los 4 focos que permanecieron indeterminados tras la valoración con el SPECT/CT correspondieron a un acúmulo focal de radiotrazador en un paciente con bocio multinodular, un bazo accesorio, un pequeño paraganglioma de localización lumboaórtica y una metástasis hepática de muy pequeño tamaño. Los autores hacen especial hincapié en el pequeño tamaño de las lesiones (Perri M, 2008).

Los focos 161 y 162 pertenecen ambos a la misma paciente, operada de un tumor glómico carotídeo y remitida a nuestro servicio para seguimiento. Dichos focos estaban localizados en la región cervical lateral derecha y lateral izquierda y no fue posible determinar mediante las imágenes del SPECT/CT si dichos focos correspondían a una recurrencia local del tumor glómico o no. Por esta razón se realizó una resonancia magnética que no mostró ningún hallazgo que confirmara la presencia de una recurrencia local (Figura 6.16.).

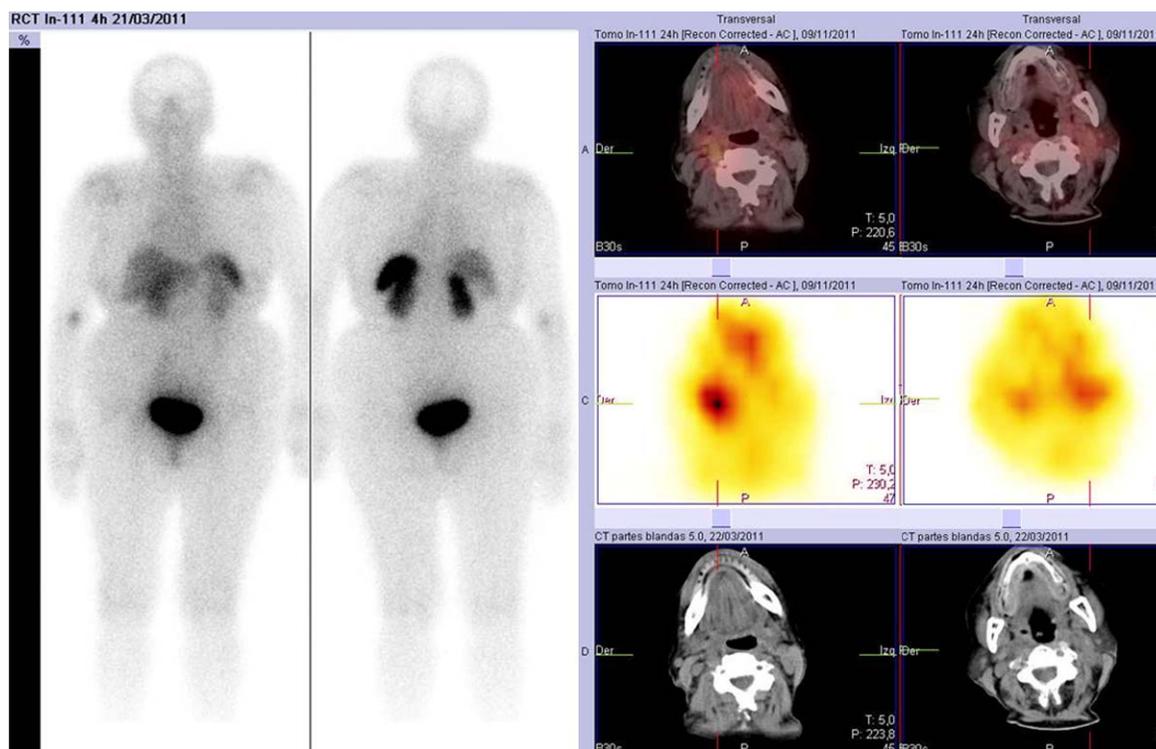


Figura 6.16. Paciente con tumor glómico de carótida izquierda intervenido en 2008 y remitida para control. La gammagrafía muestra una captación de radiotrazador visible en el SPECT y en el SPECT/CT localizada en la región laterocervical derecha y laterocervical izquierda que ambas técnicas clasifican como focos indeterminados. No fue posible determinar mediante la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida si se trataba de una recurrencia o no.

Algunos autores opinan que aunque la mejora de la localización de los acúmulos anormales de radiotrazador mediante el SPECT/CT en regiones como el abdomen es notable y contribuye en gran medida a determinar la naturaleza de las lesiones, en la región cervical, incluso teniendo en cuenta la mejora de la localización, no está claro que esta mejora sea suficiente como para determinar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones (Perri M, 2008). El tiroides es una de las estructuras cervicales que con más frecuencia presenta captaciones anómalas. La captación tiroidea que ya en la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida representa una dificultad (Gibril F, 1999) sigue siendo un punto crítico incluso cuando se emplean imágenes híbridas SPECT/CT puesto que existen numerosas alteraciones tiroideas que expresan receptores de somatostatina y, por lo tanto, presentan captación de ^{111}In -pentetreótida. Estas alteraciones incluyen especialmente patología benigna pero también patología maligna, bien por afectación por tumores neuroendocrinos, bien por tumores de extirpe no

neuroendocrina. En estos casos, algunos autores recomiendan la realización de una biopsia con aguja fina para llegar al diagnóstico definitivo (Perri M, 2008). En nuestra serie de pacientes se observaron 8 focos de localización tiroidea de los cuales el SPECT/CT clasificó correctamente 4 focos indeterminados de la gammagrafía convencional (foco 89; Figura 6.13.). Sin embargo, en dos focos (79 y 84 correspondientes a la misma paciente en dos estudios realizados en momentos diferentes) a pesar de la mejora de la localización el SPECT/CT no pudo descartar enfermedad metastásica (Figura 6.2.). En este caso, la paciente presentó además otros focos hipercaptadores torácicos (adenopatías prevasculares). Es posible que la existencia de estas adenopatías torácicas hiciera más probable que el foco cervical se interpretara como un foco metastásico. En nuestra serie de pacientes, los 8 focos localizados en el tiroides tuvieron todos un diagnóstico definitivo de no tumor neuroendocrino. Aunque el número de casos es escaso, podría decirse que ante un foco de localización tiroidea, el diagnóstico más probable es el de no tumor neuroendocrino.

En nuestra serie hubo un foco indeterminado de la gammagrafía convencional que el SPECT/CT tipificó como tumor neuroendocrino (**falso positivo**). Sin embargo, el diagnóstico definitivo de este foco mostró que se trataba de un teratoma maduro del ovario derecho (foco 141) (Figura 6.17.). De manera similar a lo descrito por otros autores como Amthauer et al., en ocasiones el CT de baja dosis que se emplea en el SPECT/CT presenta una resolución espacial insuficiente para determinar con exactitud a qué estructuras corresponden los focos hipercaptadores que se ven en el SPECT (Amthauer H, 2005). En este caso, es posible que un CT diagnóstico realizado tras la administración de contraste hubiera podido definir que el foco hipercaptador localizado en el ovario correspondía a un teratoma maduro. No obstante, no es posible aclarar este aspecto ya que este hallazgo fue valorado mediante una resonancia magnética que indicó que dicha lesión podía corresponder a un teratoma maduro ovárico.

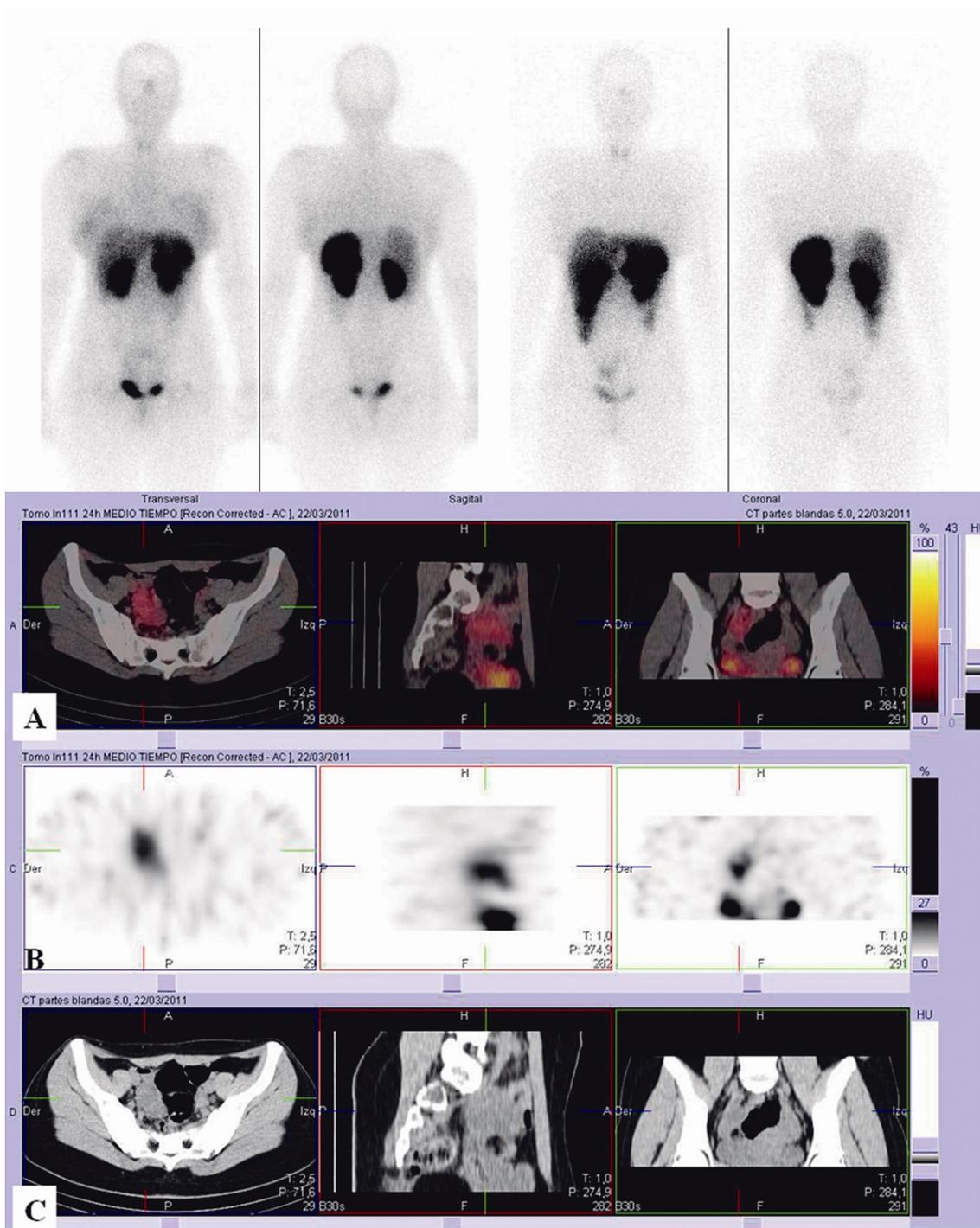


Figura 6.17. Paciente de 19 años diagnosticada de un tumor neuroendocrino apendicular durante una apendicitis aguda y remitida a nuestro servicio para realizar un estudio de extensión tras el tratamiento quirúrgico. La gammagrafía convencional mostró un acúmulo focal de radiotrazador en la pelvis derecha. Las imágenes de SPECT/CT permitieron localizar este foco en el ovario derecho (foco 141) pero fue clasificado como tumor neuroendocrino. Una resonancia magnética confirmó la existencia de una lesión nodular en el ovario derecho compatible con un teratoma maduro (quiste dermoide). La paciente fue tratada con ovariectomía derecha y el estudio histológico de la pieza quirúrgica mostró un teratoma maduro del ovario derecho con fragmentos correspondientes a piel, complejos pilosebáceos, glándulas ecrinas maduras, tejido fibroadiposo y haces de músculo liso, observándose así mismo fragmentos de estroma y parénquima ovárico con presencia de folículos primordiales.

6.2.6. Mejora de la localización

En nuestro estudio la **proporción de focos** en los que el SPECT/CT mejoró la localización fue similar a la descrita por otros autores como Wong et al. que observaron que el SPECT/CT mejoró la localización de 55 de 89 lesiones (61,8%) (Wong KK, 2010). Sin embargo, en nuestro estudio se observó una mejora de la localización en una proporción de focos ligeramente superior a la observada en otras series. Por ejemplo, Apostolova et al. observaron una mejora de la localización en el 20,0% de los focos (Apostolova I, 2010). Así mismo, Perri et al. refieren que el SPECT/CT cambió la clasificación de un 14,8% de los focos fundamentalmente a expensas de una mejora de la localización (Perri M, 2008).

En nuestro estudio la **proporción de pacientes** en los que el SPECT/CT mejoró la localización fue superior a la descrita por otros autores como Krausz et al. que observaron que el SPECT/CT mejoró la localización de 23 de 72 pacientes (32% de todos los pacientes estudiados) (Krausz Y, 2003). De manera similar Castaldi et al. muestran una proporción de pacientes en los que el SPECT/CT mejoró la localización del 37% (Castaldi P, 2008). No obstante, en este último estudio los autores contabilizan aparte el número de pacientes en los que el SPECT/CT excluyó acúmulos de radiotrazador debido a captaciones fisiológicas en 5 pacientes (9% del total de los estudios) lo cual puede suponer una infraestimación de la mejora de la localización. Por el contrario, Hillel et al. y Moreira et al. muestran una proporción de pacientes en los que el SPECT/CT mejoró la localización del 73% y del 100% respectivamente. En ambos casos es superior a la descrita por nosotros (Hillel PG, 2006; Moreira AP, 2005). Tranfaglia et al. describen una proporción de pacientes en los que el SPECT/CT mejoró la localización del 54,5% que es un valor muy similar al descrito por nosotros (Tranfaglia C, 2011).

En ningún caso, al igual que en lo descrito por otros autores, las imágenes planares de cuerpo completo o de SPECT mostraron una mejor localización de las lesiones que la que proporcionó el SPECT/CT (Wong KK, 2010).

Con respecto a la **localización** de los focos en los cuales el SPECT/CT mejoró la localización, como hemos referido previamente, Perri et al. describen que la localización más frecuente son las adenopatías y el hueso (Perri M, 2008). De manera similar, y coincidiendo con lo observado por Perri et al., autores como Castaldi et al. describen en un estudio de 54 pacientes con tumor neuroendocrino (confirmado o con una alta sospecha clínica) que el SPECT/CT mejoró la interpretación del SPECT en 23 casos (37%) debido en la mayor parte de los casos (9/23; 39%) a una mejora de la localización de focos hipercaptadores que correspondían a adenopatías (Castaldi P, 2008). Sin embargo, en ninguno de estos estudios se precisa cuál es la localización predominante de dichas adenopatías. En nuestra serie de pacientes, la localización más frecuente de los focos tumorales en los que el SPECT/CT mejoró la localización fueron las adenopatías cervicotorácicas.

Con respecto a los focos cuyo diagnóstico definitivo fue de no tumor neuroendocrino, los focos que más se beneficiaron de la mejora de la localización debida al SPECT/CT fueron las captaciones en la luz del intestino y en la vesícula biliar. Estos hallazgos son consistentes con los descritos en otras series en las que se observa que en gran medida la mejora de la localización del SPECT/CT supone poder descartar focos hipercaptadores como acúmulos fisiológicos (Perri M, 2008; Krausz Y, 2003). Castaldi et al. describen que todos los casos en los que se descartó que un foco fuese una manifestación de un tumor neuroendocrino por tratarse de un acúmulo fisiológico de radiotrazador ocurrieron en el intestino (Castaldi P, 2008).

Teniendo en cuenta la localización de estos focos por regiones, en nuestro estudio, los focos que más se beneficiaron de la mejora de la localización estaban situados, por

orden de frecuencia, en el tórax, el abdomen superior y el hígado. Otros autores refieren que de una manera global los focos que más se benefician de la incorporación del CT al SPECT son los focos abdominales (Perri M, 2008). En el estudio de Perri et al. consideran “abdomen” lo que probablemente nosotros hemos dividido en “hígado”, “abdomen superior” y “abdomen inferior”. Si nosotros contamos como uno solo estos tres apartados, claramente sería la región que más se beneficiase de una mejora de la localización.

En los focos localizados en el abdomen superior y en el hígado se observa que la mejora de la localización supuso, además, que focos que en la gammagrafía convencional estaban confinados a un órgano, tras la evaluación con el SPECT/CT cambiaran su localización para localizarse en otro órgano. Además, los cambios en la localización solamente afectaron a los focos cuyo diagnóstico definitivo fue de tumor neuroendocrino. Es decir, esto podría interpretarse como que efectivamente la mayor parte de los focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización estaban localizados en el tórax; sin embargo, en los focos localizados en el hígado o en el abdomen superior la mejora de la localización supuso cambios más importantes que en el caso de las lesiones del tórax. En las imágenes planares, en el abdomen se superpone una gran cantidad de estructuras. Concretamente, en el abdomen superior confluye un conjunto de órganos que muestran de manera fisiológica una intensa captación de ^{111}In -pentetreótida (como son el hígado y el bazo) y cuya morfología puede variar notablemente de un individuo a otro (como es el caso del bazo) o incluso en el mismo individuo en momentos diferentes (como es el caso del intestino). Aunque el SPECT ha supuesto una mejora de la localización con respecto a las imágenes planares, cabe esperar que especialmente en la región abdominal el SPECT/CT suponga una gran mejora de la localización con respecto al SPECT.

Parece existir unanimidad en todas las series revisadas en que el SPECT/CT supone una mejora de la localización en una gran proporción de los focos estudiados (Perri M, 2008; Wong KK, 2010; Apostolova I, 2010; Krausz Y, 2003; Castaldi P, 2008). No

obstante, esa mejora en la localización de los focos permite a veces diferenciar focos tumorales de focos no tumorales y en otras ocasiones se traduce en un incremento de la seguridad diagnóstica o en una mayor concordancia interobservador.

Con respecto al **tipo de foco** determinado por la gammagrafía convencional, en nuestra serie de pacientes observamos que, considerando tanto los focos tumorales como los no tumorales, los que más se benefician de una mejora de la localización son aquellos focos que poseen unas características gammagráficas que claramente corresponden a un tumor neuroendocrino, que en nuestro estudio se encuentran predominantemente en el tórax. Sin embargo, esta mejora de la localización no supone un cambio en la caracterización de los focos, sino que únicamente permite concretar con mayor precisión a qué estructura anatómica corresponde cada foco y es frecuente que eso se traduzca en una mayor seguridad diagnóstica.

Por otro lado, observamos que entre los focos no tumorales, los que más se benefician de la mejora de la localización son los focos que la gammagrafía convencional considera indeterminados. En estos casos, determinar en qué órgano se encuentra el foco en cuestión ayuda a definir si se trata de un foco tumoral o no. Es decir que la mejora de la localización se traduce en una mejora de la caracterización de los focos. De esta manera el SPECT/CT ayuda a discernir entre focos tumorales y no tumorales y evita confundir captaciones fisiológicas con captaciones tumorales.

Estos resultados son muy similares a los descritos por otros autores. En su estudio, Perri et al. describen que, aunque los focos que más se beneficiaron de una mejora en la localización estaban situados en las adenopatías y en el hueso, los que más se beneficiaron de una manera general de la incorporación del SPECT/CT fueron los focos abdominales y en menor medida los focos situados en el tórax y en el cuello (Perri M, 2008).

En el abdomen, la integración de las imágenes del CT y del SPECT es especialmente eficaz para distinguir entre la actividad intestinal y los verdaderos focos tumorales (habitualmente adenopatías y tumores pancreáticos). Además, las imágenes híbridas permiten también diferenciar entre los acúmulos fisiológicos de radiotrazador en la vesícula biliar y las verdaderas metástasis hepáticas. En el abdomen, el SPECT/CT ayuda a discriminar entre acúmulos debidos a captación fisiológica y focos tumorales, disminuyendo el número de falsos positivos y aumentando la seguridad diagnóstica.

Por el contrario, mientras que en el caso de las lesiones abdominales la mejora en la localización permite distinguir entre las lesiones tumorales y no tumorales, en el caso del tórax no es así. En el caso de las lesiones localizadas en el tórax, aunque el SPECT/CT también mejoró la localización de la mayor parte de las lesiones, esta mejora en la localización permitió diferenciar las metástasis localizadas en los ganglios linfáticos de las localizadas en nódulos pulmonares o de las metástasis óseas. No obstante, en muy pocos casos contribuyó a discernir entre captación tumoral y no tumoral.

Datos similares a los encontrados por nosotros han sido previamente descritos por otros autores como Tranfaglia et al. que estudiaron un grupo de 24 pacientes con diagnóstico histológico de tumor carcinoide torácico o abdominal. En este estudio observaron que la sensibilidad, el valor predictivo positivo y la agudeza diagnóstica del SPECT eran menores para las lesiones abdominales que para las lesiones torácicas. Por el contrario el SPECT/CT mostró una sensibilidad, un valor predictivo positivo y una agudeza diagnóstica del 100% tanto en las lesiones localizadas en el tórax como en el abdomen (Tranfaglia C, 2011). Es decir que la gammagrafía convencional clasifica de una manera más correcta los focos localizados en el tórax que los de localización abdominal. Para los focos de localización abdominal la mejora de la localización debida al SPECT/CT supone una gran ayuda en la caracterización de estos focos.

En su estudio, Apostolova et al. mostraron que el SPECT/CT modificó la localización establecida por el SPECT en un 20% de los focos estudiados. Por otro lado, los cambios en la interpretación de la naturaleza tumoral o no tumoral de estos focos fueron más frecuentes en aquellos focos en los que el SPECT/CT cambió la localización con respecto al SPECT que en aquellos focos que mostraron la misma localización en el SPECT que en el SPECT/CT. Estas diferencias, aunque no fueron estadísticamente significativas, se aproximaron mucho a valores de significación. Teniendo en cuenta estos hallazgos, postulan que la mejora de la localización de los focos que confiere el SPECT/CT contribuyó a modificar la interpretación de estas lesiones como tumorales o no tumorales (Apostolova C, 2011).

6.2.7. Diferencias en cuanto a la localización del tumor primario

En nuestro estudio, hemos observado en el análisis por pacientes una proporción significativamente mayor de focos en los que el SPECT/CT mejoró la localización en los pacientes con tumores pancreáticos que en los pacientes con tumores en otras localizaciones. Es posible que dicho hallazgo se deba a que el páncreas es un órgano que se encuentra localizado en la parte superior del abdomen y que como ya hemos mencionado previamente, es una zona en la que se superpone un gran número de estructuras, todas ellas con captación de ^{111}In -pentetreótida.

6.2.8. Diferencias en cuanto a la diferenciación y al grado tumoral

Reubi et al. han descrito que la expresión de receptores de somatostatina está relacionada con un alto grado de diferenciación celular en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (Reubi JC, 1990). Zamora et al. describieron que los tumores neuroendocrinos bien diferenciados muestran una expresión de receptores de somatostatina (salvo para el receptor de somatostatina tipo 5) más intensa y homogénea

que los tumores menos diferenciados (Zamora V, 2010). Otros estudios muestran que también existe una relación entre la expresión de receptores de somatostatina tipo 2 y las cantidades de cromogranina A en plasma (Stivanello M, 2001). Esto parece indicar que existe una cercana relación entre la diferenciación tumoral, la expresión de cromogranina, la expresión de los receptores de somatostatina y la captación de los análogos de la somatostatina (Figura 6.18.).

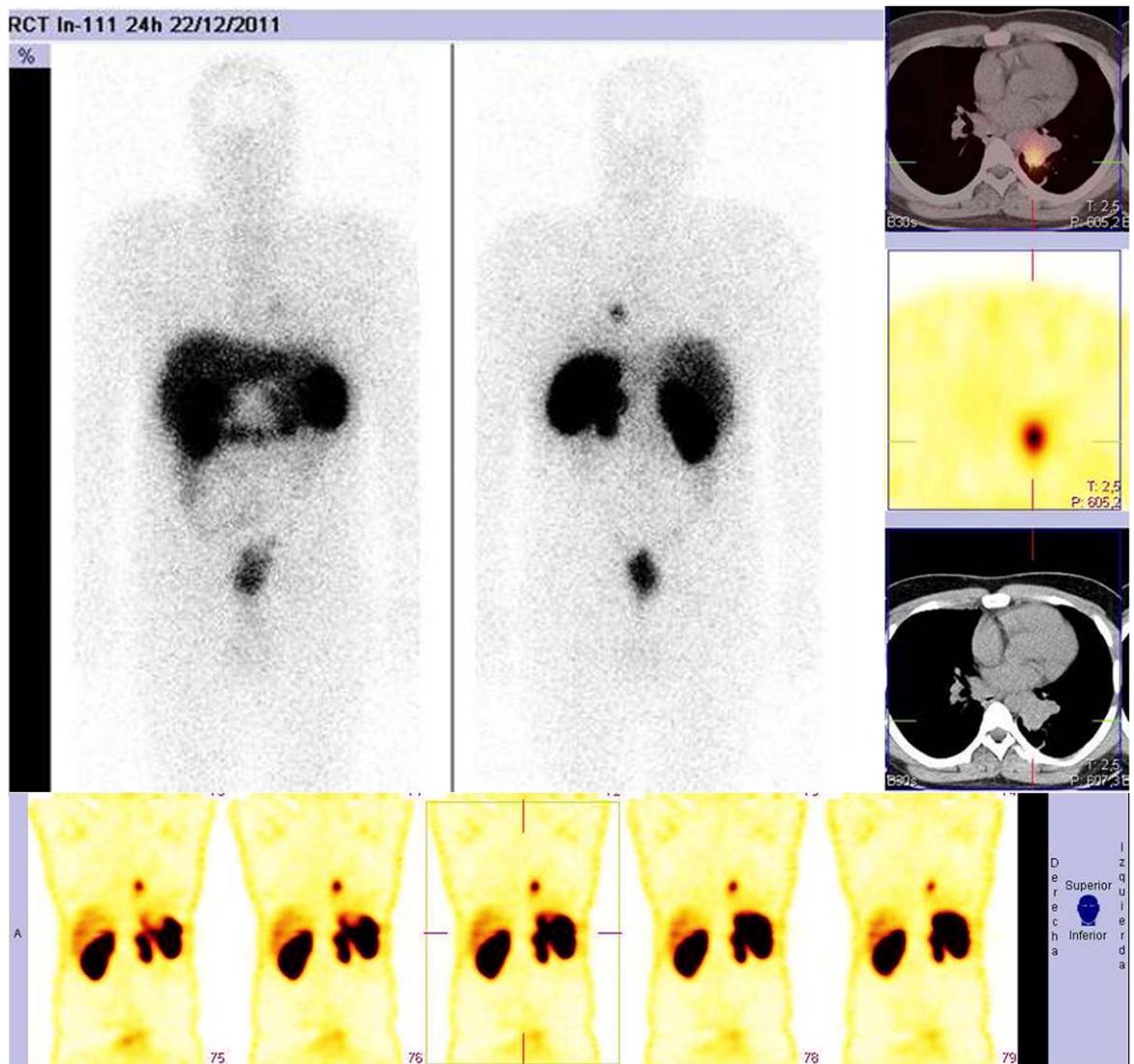


Figura. 6.18. Paciente varón de 21 años estudiado en el servicio de neumología por cuadro de neumonías de repetición en el lóbulo inferior izquierdo. En un CT diagnóstico se detectó una lesión en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo sospechosa de tumor carcinoide. En la gammagrafía, realizada para estudio de extensión, puede verse una intensa captación de radiotrazador en la lesión conocida en comparación con el parénquima pulmonar sano, observándose un elevado índice lesión fondo. Tras el tratamiento quirúrgico, el estudio histológico de la masa reveló un tumor carcinoide típico con menos de 1 mitosis por 10 campos de gran aumento, sin necrosis y con técnicas inmunohistoquímicas positivas para cromogranina y sinaptofisina y negativas para TTF1 (foco 93).

Kaemmerer et al. han descrito resultados muy similares a estos aunque aplicados concretamente al campo de la captación de radiotrazadores. Kaemmerer et al. estudiaron la relación entre la expresión de los distintos receptores de somatostatina, el grado tumoral y la captación tumoral de los análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-NOC y ^{68}Ga -DOTA-TATE) en un grupo de pacientes con tumores neuroendocrinos. Estos autores describen, por un lado, que los tumores de grado 3 mostraban una menor expresión del receptor de somatostatina tipo 2A que los de grado 1 o 2. Por otro lado, describen una correlación entre la expresión del receptor de somatostatina tipo 2A y la captación por parte de las células tumorales de los análogos de la somatostatina (DOTA-NOC y DOTA-TATE) marcados con ^{68}Ga , y por último, una relación entre la expresión del receptor de somatostatina tipo 2A y la expresión tumoral de cromogranina (Kaemmerer D, 2011). Estos hallazgos parecen indicar que, efectivamente, la captación tumoral de los análogos de la somatostatina es un reflejo de la expresión de receptores de somatostatina y está relacionada con el grado tumoral.

Puede ocurrir que en tumores muy desdiferenciados sea tan baja la expresión de receptores de somatostatina que los radiotrazadores más adecuados para el estudio de estos tumores ya no sean los análogos de la somatostatina. Kayani et al. han comparado la eficacia en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos del PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-TATE y del PET/CT con ^{18}F -FDG. Según los resultados de este estudio, la diferenciación y el grado tumoral parecen estar relacionadas con la intensidad de la captación tanto de la ^{18}F -FDG como del ^{68}Ga -DOTA-TATE de manera que hay una mayor captación de ^{68}Ga -DOTA-TATE en los tumores de bajo grado que en los de alto grado y, por el contrario, una captación significativamente mayor de ^{18}F -FDG en los tumores de alto grado que en los tumores de bajo grado. Como consecuencia de esta modificación de la expresión de los receptores de somatostatina en función de la diferenciación tumoral, en estos estudios se ha puesto de manifiesto que el número total de lesiones detectadas es mayor cuando se emplean conjuntamente ambos radiotrazadores que cuando se emplea cada radiotrazador por separado (Kayani I, 2008; Kayani I, 2009).

Finalmente, estos estudios ponen de manifiesto que en un mismo individuo coexisten tanto lesiones con distinto grado de expresión de receptores de somatostatina como lesiones con expresión de distintos tipos de receptores de somatostatina (Kaemmerer D, 2011; Kayani I, 2008; Reubi JC, 2001) (Figura 6.19.).

Srirajaskanthan et al., en un estudio comparativo entre el ^{111}In -pentetreótida y el ^{68}Ga -DOTA-TATE, describen que el ^{68}Ga -DOTA-TATE muestra una alta sensibilidad en los tumores de bajo grado, pero esta sensibilidad disminuye en los tumores de grado intermedio o de alto grado. Sin embargo, esta disminución de la sensibilidad no alcanza niveles de significación (Srirajaskanthan R, 2010). Al igual que estos autores, en nuestra serie de pacientes hemos observado que la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida detecta un mayor número de lesiones en los tumores de bajo grado que en los tumores de grado intermedio y alto grado, pero sin que esta diferencia alcance valores de significación (Figura 6.20.). De la misma manera, hemos observado que existe una tendencia a una mayor proporción de nuevos focos, confirmación de focos dudosos y mejora de la localización entre los tumores de bajo grado que entre los tumores de grado intermedio y de alto grado aunque tampoco en este caso se observaran diferencias estadísticamente significativas.

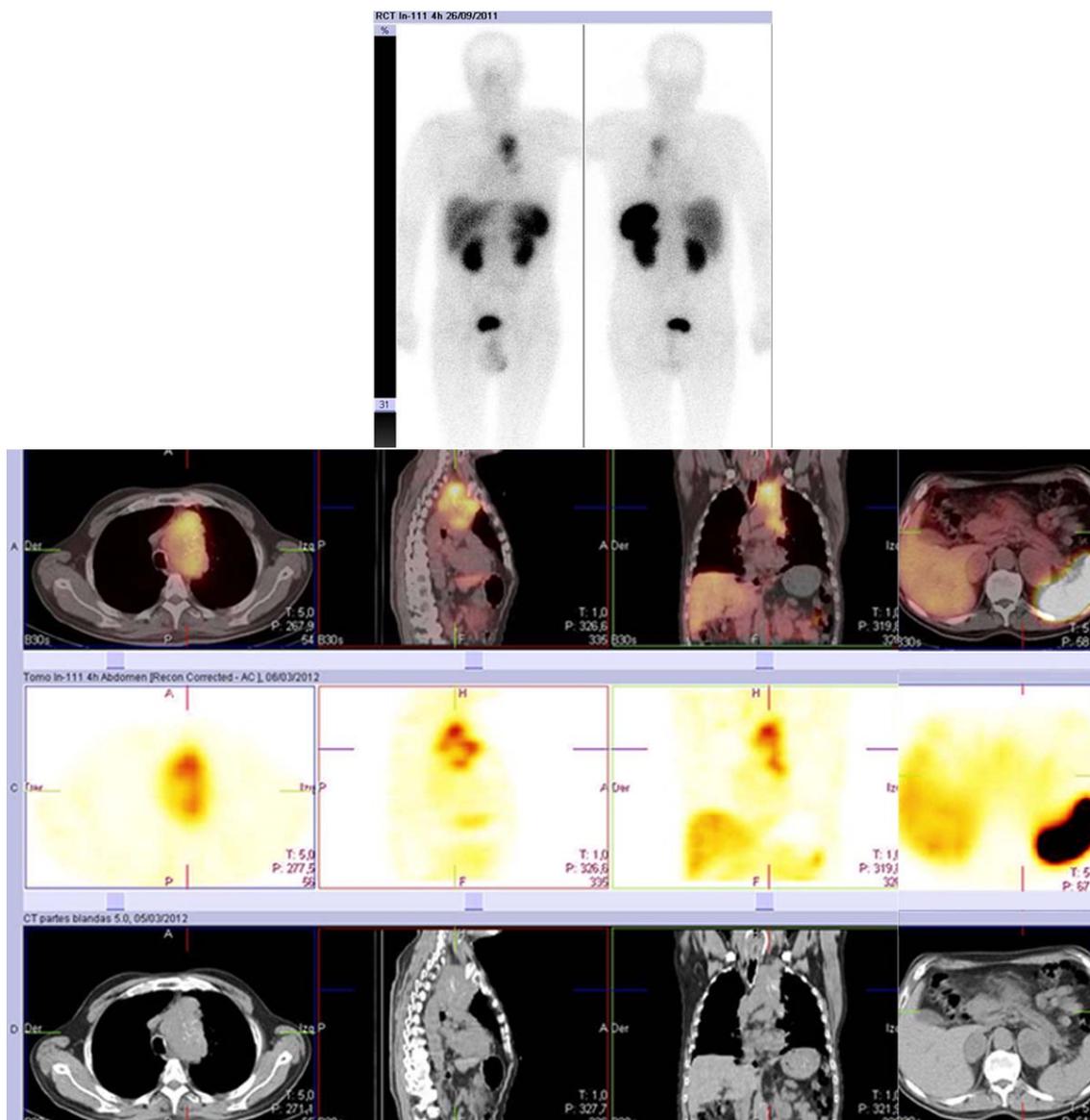


Figura 6.19. Varón con tumor neuroendocrino broncopulmonar. El estudio histológico realizado a partir de una biopsia de metástasis suprarrenal muestra un tumor de células pequeñas de patrón neuroendocrino. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para TTF1 y sinaptofisina y positividad focal y aislada para cromogranina. Se observa un índice de proliferación celular elevado con positividad del Ki67 en más del 50% de los núcleos tumorales descritos. La gammagrafía muestra un intenso acúmulo de radiotrazador en una gran masa mediastínica situada en la región paratraqueal izquierda que rodea los troncos supraaórticos, contacta con la tráquea y el esófago, desciende hasta cayado aórtico y se extiende hacia el espacio prevascular, la ventana aortopulmonar y la región parahiliar izquierda. En el SPECT/CT se observa, además, que ambas glándulas suprarrenales se hallan muy aumentadas de tamaño debido a infiltración tumoral. Sin embargo, no muestran acúmulo de radiotrazador. Este caso es un ejemplo de que en un mismo paciente pueden coexistir lesiones con una expresión variable de receptores de somatostatina.

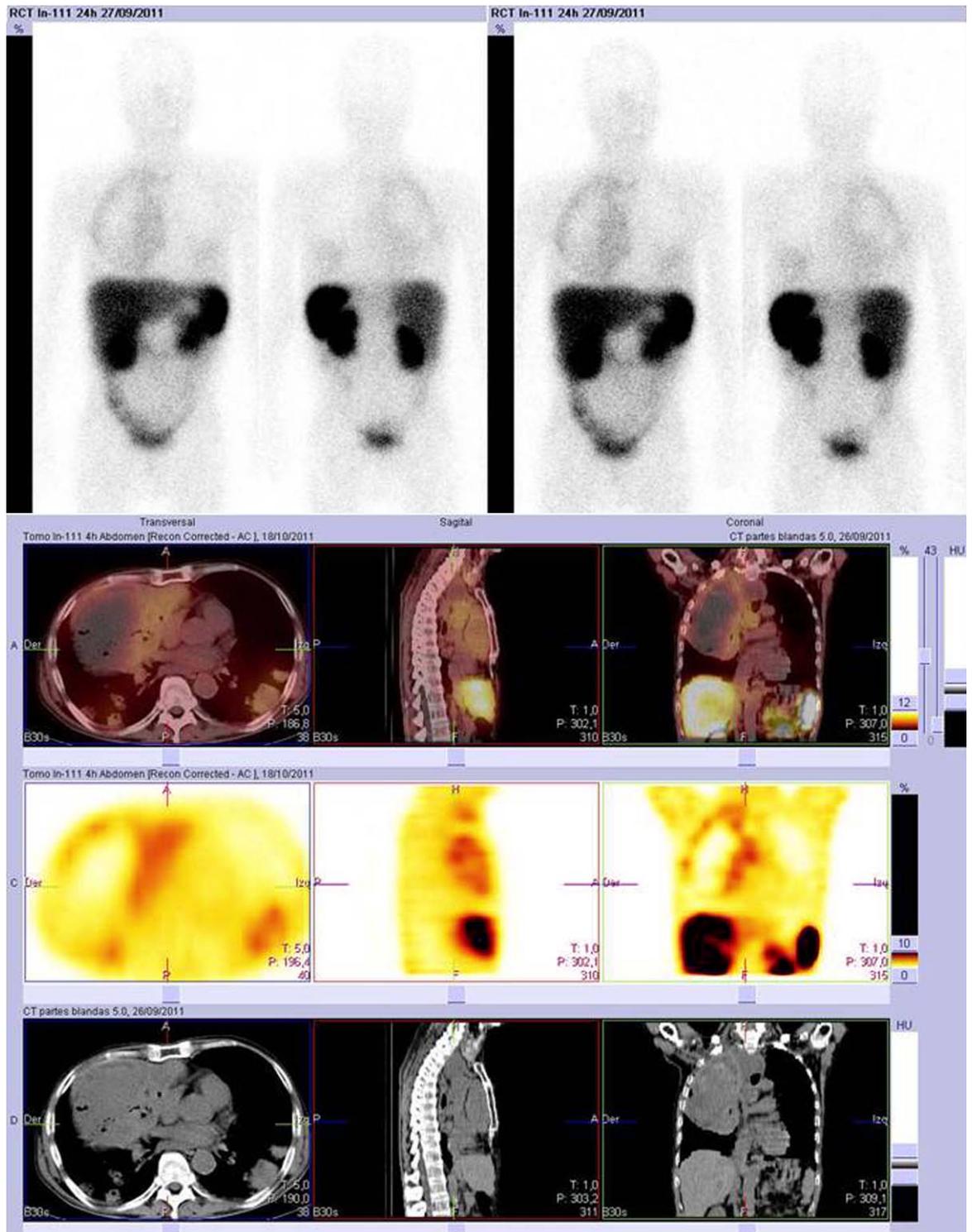


Figura 6.20. Varón con carcinoma pulmonar en hemitórax derecho muy avanzado (afectación de adenopatías mediastínicas y pulmón contralateral). El estudio histológico (biopsia trucut) mostró un carcinoma de células grandes con áreas de necrosis, elevado índice de proliferación celular (Ki67: 60%) y diferenciación neuroendocrina. Se observó una intensa expresión de TTF1 así como positividad focal aislada para sinaptofisina y negatividad para cromogranina. El paciente presentó un síndrome de secreción ectópica de ACTH por el tumor pulmonar que fue tratado con ketoconazol. Se solicitó la gammagrafía para valorar el estado de los receptores de somatostatina e instaurar tratamiento con octreotido. La gammagrafía muestra un acúmulo de radiotrazador de muy leve intensidad en la región periférica de la masa pulmonar derecha con una hipocaptación central en probable relación con necrosis tumoral así como un acúmulo difuso de radiotrazador de leve intensidad en la masa tumoral localizada en el pulmón izquierdo. La enfermedad evolucionó rápidamente con la muerte del paciente.

6.2.9. Contribución del SPECT/CT a la gammagrafía convencional

La mayoría de los estudios analizados muestran que el SPECT/CT aporta una información adicional a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida. En muchos de los casos esta contribución se debe a una mejora de la localización de las lesiones. En otros casos, esa mejora de la localización se traduce en un cambio más sustancial en la interpretación de la lesión que tiene importantes repercusiones en la interpretación final del estudio.

En conjunto, teniendo en cuenta lo observado por nosotros y lo descrito por otros autores, podríamos decir que el SPECT/CT mejora la interpretación de la gammagrafía convencional de varias maneras. La principal aportación del SPECT/CT a la gammagrafía convencional es la de localizar con gran exactitud dónde está la mayor parte de los focos visibles en la gammagrafía convencional. Conocer la localización exacta de un foco supone una gran ventaja en sí, pero existen otras ventajas derivadas de esta mejora de la localización. Por un lado, conocer la localización exacta de un foco permite una mejora de la caracterización de los focos, especialmente de los focos indeterminados de la gammagrafía convencional (Wong KK, 2010; Perri M, 2008). En segundo lugar, supone un incremento de la confianza diagnóstica, una mejora de la concordancia interobservador y de la reproductibilidad en la interpretación de las imágenes (Apostolova I, 2011; Wong KK, 2011). En tercer lugar, también es capaz de mostrar nuevos focos no visibles en la gammagrafía convencional (Tranfaglia C, 2011). Por último, estas mejoras en la interpretación de los hallazgos gammagráficos pueden traducirse en cambios en el manejo clínico de los pacientes (Krausz Y, 2003; Hillel PG, 2006).

En conjunto, todas estas aportaciones se traducen en una mejora de la interpretación de los hallazgos de la gammagrafía convencional. En nuestro estudio, con el fin de analizar de manera más exhaustiva los datos, hemos intentado dividir la contribución del

SPECT/CT a la gammagrafía convencional en tres grupos: detecta focos nuevos, confirma focos dudosos o mejora la localización. Sin embargo, somos conscientes de que se trata de una separación artificial que no se corresponde con la interpretación que se da en la práctica clínica diaria de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida.

En nuestro estudio en 65 pacientes (59,8%) el SPECT/CT contribuyó a mejorar la interpretación de las imágenes de la gammagrafía convencional, bien mediante la detección de nuevos focos, bien mediante la confirmación de focos dudosos, o bien mediante la mejora de la localización de los focos.

De manera similar a lo descrito en nuestro estudio, Perri et al. y Tranfaglia et al. describen cómo el SPECT/CT mejora la interpretación de las imágenes fundamentalmente mediante la mejora de la localización, la confirmación de focos dudosos y la detección de focos nuevos. Perri et al. describen que el SPECT/CT supuso una mejoría en la interpretación de las imágenes gammagráficas ya que supuso una disminución del número de casos indeterminados (el SPECT mostró 10 focos indeterminados de 81 mientras que el SPECT/CT mostró solamente 2). Además, el SPECT/CT supuso un aumento del número de pacientes correctamente clasificados con respecto al SPECT. El SPECT/CT clasificó correctamente 75 pacientes de 81 (92,6%) mientras que el SPECT clasificó correctamente 64 pacientes de 81 (79%) (Perri M, 2008).

Tranfaglia et al. describen que el SPECT/CT facilitó la localización de las lesiones en el 33,3% de los pacientes (8/24). De las lesiones en las que el SPECT/CT mejoró la localización, la mayoría fue de localización abdominal. Además el SPECT/CT aportó información adicional en 8 lesiones (8/24) que fueron detectadas en las imágenes del CT y caracterizadas como lesiones sin expresión de receptores de somatostatina. De las lesiones en las que el SPECT/CT aportó información adicional, la mayoría se localizaban en el abdomen (Tranfaglia C, 2011).

Otros estudios, además de describir de qué manera el SPECT/CT facilita la interpretación de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida, estudian el impacto en el manejo de los pacientes de esta mejoría (Castaldi P, 2008; Moreira AP, 2005; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003).

Castaldi et al. y Moreira et al. describen que el SPECT/CT mejoró la interpretación de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida en una proporción de pacientes similar a la nuestra. Castaldi et al., en su estudio, describen que el SPECT/CT aportó nueva información a la gammagrafía convencional en 25/54 pacientes (46%). Las imágenes de fusión mejoraron la interpretación de las imágenes del SPECT en 23 casos (42%). De estos, en 20 pacientes (37%) mejoraron la localización de las lesiones y en 5 pacientes (9%) excluyeron enfermedad tumoral en acúmulos debidos a actividad fisiológica. Además, el SPECT/CT modificó el manejo clínico en 14 casos (26%) mediante un cambio del abordaje diagnóstico en 8 casos (15%) y del abordaje terapéutico en 6 casos (11%) (Castaldi P, 2008).

Moreira et al. mostraron que el SPECT/CT facilitó la localización de las lesiones detectadas en el SPECT en todos los estudios que mostraron hallazgos patológicos y en el 50% de los pacientes estudiados, aportó mayor información sobre la extensión de la enfermedad y mostró afectación ósea en 3 de los 6 estudios positivos. Además, el SPECT/CT modificó la interpretación diagnóstica en 6 pacientes (50%) e indujo cambios en la decisión clínica y terapéutica en 3 (25%) (Moreira AP, 2005).

Hillel et al., en cambio, mostraron una mayor proporción de pacientes en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de los hallazgos gammagráficos en comparación con la descrita por nosotros. En un grupo de 29 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tumor carcinoide, el SPECT/CT mejoró el diagnóstico en 11 pacientes y cambió el manejo clínico en 7 pacientes de los 15 en los que se encontraron

hallazgos anormales (Hillel PG, 2006). Hillel et al. describen que el SPECT/CT cambió o estableció la localización anatómica de al menos un foco en 11 de los 15 pacientes (73%) que mostraron hallazgos en la gammagrafía. El SPECT/CT cambió la localización de las lesiones en 4 casos (4/11) y estableció la localización (previamente desconocida) en 7 pacientes (7/11). Además, de estos 11 pacientes, en 7 (64%) la información aportada por el SPECT/CT supuso un cambio en el manejo clínico. En 3 de estos pacientes el cambio en el manejo clínico fue menor. En los otros casos el cambio en el manejo clínico fue más importante. Los autores refieren que los casos en los que la información proporcionada por el SPECT/CT no supuso ningún cambio en el manejo clínico de los pacientes fue debido a que la enfermedad estaba ya muy extendida (Hillel PG, 2006).

Krausz et al. obtuvieron resultados similares a los obtenidos por Hillel et al. en un grupo más amplio de pacientes aunque la proporción de pacientes en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de la gammagrafía convencional fue menor que la descrita por nosotros o por Hillel et al. En su serie de 73 pacientes, observaron que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes en el 32% de los pacientes estudiados (23/72) y en el 52% de los pacientes que mostraron hallazgos patológicos en la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida (23/44). De estos el SPECT/CT mejoró la localización en todos ellos (23). Además contribuyó a confinar la captación del radiotrazador a un órgano determinado en 17 pacientes, detectó lesiones no visibles en el SPECT en 4 casos, evitó falsos positivos en 3 y mostró lesiones óseas que no se conocían previamente en otros 3 pacientes (Krausz Y, 2003). Los autores de este estudio describen que los resultados del SPECT/CT afectaron al manejo clínico de 10 pacientes (14% del total de la población estudiada y el 43% de los casos en los que el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes) modificando el abordaje quirúrgico en 6, evitando cirugía innecesaria en 2 y modificando el abordaje terapéutico en 2 pacientes. Por otro lado, aunque en 28 estudios con resultados negativos el SPECT/CT no aportó información nueva, aumentó la confianza diagnóstica en esos estudios (Krausz Y, 2003).

Existen otros estudios en los que se ha evaluado también el efecto del SPECT/CT en la concordancia interobservador o la confianza diagnóstica. Este es el caso de los estudios de Apostolova et al., Wong et al. e Ingui et al. Apostolova et al. describieron en su serie de pacientes que el SPECT/CT mejoró la concordancia diagnóstica entre dos observadores en el 92% de los pacientes (23 de 25 pacientes) y supuso un cambio en la estadificación tumoral en el 16% de los pacientes (4 de 25 pacientes) (Apostolova I, 2010).

Wong et al. describen en su serie de pacientes que el SPECT/CT facilitó la localización del 61,8% de las lesiones (55/89) y modificó la caracterización de las lesiones en el 28,1% (25/89). Además, el SPECT/CT mejoró la interpretación de las imágenes en el 40,8% de los casos (20/49) para el lector 1 y en el 28,6 (14/49) para el lector 2 lo cual supuso un cambio en el manejo clínico de 12/20 pacientes y 7/14 pacientes respectivamente. Además, estos autores describen que el SPECT/CT aumentó la confianza diagnóstica en 65,3% de los pacientes (32/49) (Wong KK, 2010).

En otro artículo, Wong et al. en su serie de pacientes mostraron que el SPECT/CT suponía un aumento de la confianza diagnóstica y una mejora de la concordancia interobservador que hacía posible prescindir de las imágenes tardías (Wong KK, 2011).

Ingui et al. muestran en su serie de pacientes que el SPECT/CT, en comparación con el análisis de las lesiones valoradas mediante *side-by-side view*, aportaron una mejora de la localización de las lesiones y un aumento de la confianza diagnóstica en dos tercios de los casos. Estos autores señalan que el SPECT/CT cambió el diagnóstico en 4 de los 11 pacientes estudiados (36%) (Ingui CJ, 2006).

Por último, existen estudios que han explorado otras aportaciones del SPECT/CT a la gammagrafía convencional. Ruf et al. mostraron en un grupo de 17 pacientes que los

mapas de corrección de atenuación obtenidos mediante el CT son capaces de aumentar la intensidad y contraste de las lesiones con una localización central (Ruf J, 2007). Amthauer et al. realizaron un estudio en el que compararon por un lado las imágenes híbridas SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida, por otro la fusión de imágenes de SPECT con ^{111}In -pentetreótida con las de un CT diagnóstico mediante un programa informático y, por último, la valoración de imágenes de SPECT y de CT diagnóstico mediante *side-by-side view*. En este estudio, en una serie de 29 pacientes, Amthauer et al. observaron que el SPECT/CT era una manera inmediata y satisfactoria de asignar una localización anatómica precisa a los hallazgos de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida y que mostraba ventajas sustanciales con respecto a los otros dos tipos de fusión de imágenes (Amthauer H, 2005).

6.3. Estudio de pruebas diagnósticas

6.3.1. Sensibilidad

La gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida muestra una **sensibilidad** que oscila entre el 67% y el 100% según la localización y el tipo de tumor y según las series revisadas (Kaltsas GA, 2004; Krenning EP, 1993; Cadiot G, 1996; Gibril F, 1996). En nuestra serie, en el análisis por pacientes, obtuvimos para la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida una sensibilidad del 85,7% que puede considerarse consistente con lo descrito por otros autores.

La **sensibilidad del SPECT/CT** con ^{111}In -pentetreótida oscila entre el 91% y el 100%, según las distintas series revisadas (Pfannenbergs AC, 2003; Amthauer H, 2005; Perri M, 2008; Tranfaglia C, 2011).

En nuestra serie, obtuvimos una sensibilidad para el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida de 87,8% en el análisis por pacientes. Estos resultados pueden considerarse concordantes con los de las series reflejadas en la literatura.

Al igual que en lo descrito por nosotros, algunos autores como Perri et al. y Pfannenbergl et al. han mostrado sensibilidades muy parecidas para el SPECT y el SPECT/CT en la detección de tumores neuroendocrinos. Perri et al. mostraron una sensibilidad del 95,3% tanto para el SPECT como para el SPECT/CT en el análisis por pacientes y Pfannenbergl et al. mostraron una sensibilidad del 90% para el SPECT y de 91% para el SPECT/CT en el análisis por focos.

Estos autores, al igual que otros como Krausz et al. (aunque estos últimos no han calculado las sensibilidades de las distintas técnicas), sostienen que a pesar de la superioridad del SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida frente al SPECT, tanto en el análisis por pacientes como en el análisis por focos, el SPECT/CT no puede superar las limitaciones inherentes a la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida debidas fundamentalmente a la baja expresión de receptores de somatostatina por parte del tumor estudiado (Pfannenbergl AC, 2003; Perri M, 2008; Krausz Y, 2003).

Tampoco faltan los autores que describen una sensibilidad superior para el SPECT/CT que para el SPECT con ^{111}In -pentetreótida. Tranfaglia et al. estudiaron una muestra de 24 pacientes con diagnóstico histológico de tumor carcinoide torácico o abdominal. Estos autores muestran para el SPECT una sensibilidad global del 72%. Sin embargo, teniendo en cuenta la localización de las lesiones, describen una sensibilidad del 64,7% para las lesiones abdominales y 83,3% para las lesiones torácicas. En comparación con los valores descritos por nosotros o por otros autores (Perri M, 2008; Pfannenbergl AC, 2003) este grupo muestra una sensibilidad para el SPECT ligeramente inferior. Sin embargo, la sensibilidad para el SPECT/CT fue del 100% tanto para las lesiones abdominales como para las lesiones torácicas (Tranfaglia C, 2011). Estos resultados son

superiores a los descritos por nosotros o por otros autores (Perri M, 2008; Pfannenber AC, 2003). Tranfaglia et al. explican que esta mejora de la sensibilidad se debe a la mayor capacidad de los sistemas híbridos para localizar las lesiones y a la posibilidad de detectar mediante las imágenes de transmisión lesiones no visibles en las imágenes de emisión debido a la ausencia de expresión de receptores de somatostatina.

En nuestra opinión, en el análisis por focos, la mejoría de la sensibilidad es más evidente que en el análisis por pacientes. En nuestra serie, en el análisis por focos, la sensibilidad para el SPECT fue de 81,3% mientras que para el SPECT/CT fue de 94,6%. Esta diferencia se debe a que hubo una serie de focos que fueron únicamente detectados por el SPECT/CT (que se han comentado previamente en el apartado “nuevos focos”). En nuestra serie de pacientes, al igual que en lo descrito por otros autores, la mayor parte de los focos nuevos se encuentran en pacientes que ya presentaban otros focos tumorales metastáticos. (Hillel PG, 2006; Wong KK, 2011; Perri M, 2008).

6.3.2. Falsos negativos

6.3.2.1. Ausencia de captación de radiotrazador por baja expresión de receptores de somatostatina

A nuestro parecer, aunque la combinación del SPECT con el CT mejora en gran medida la localización anatómica, este sistema no puede evitar que los tumores que no expresen receptores para la somatostatina no se vean en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. Se han descrito distintas situaciones que se traducen en una disminución o ausencia de expresión de receptores de somatostatina.

En primer lugar, hay una serie de **tumores neuroendocrinos en los que la expresión de receptores de somatostatina es menor**. Este es el caso de los insulinomas que expresan mayoritariamente receptores de somatostatina tipo 3 y 5 o del cáncer medular de tiroides que muestra una expresión de receptores de somatostatina muy heterogénea incluso en distintas áreas del mismo tumor. En estos casos, los índices de detección de la gammagrafía con receptores de somatostatina disminuyen (Behr, 1997).

En nuestro estudio, se estudiaron tres pacientes con cáncer medular de tiroides para valorar una sospecha de recidiva de la enfermedad en todos los casos motivada por una elevación persistente de los valores de calcitonina (casos 49, 98 y 39). En ninguno de estos casos se objetivó recurrencia de la enfermedad en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida; sin embargo, en dos de estos tres casos la calcitonina persiste elevada y no puede descartarse mediante seguimiento clínico que no se trate de una recidiva. En el otro caso, se evidenció recurrencia de la enfermedad mediante un CT.

En el caso 49 se puso de manifiesto la recurrencia de la enfermedad en un CT diagnóstico en el que se detectó enfermedad macroscópica en lecho tiroideo. Dicho paciente está actualmente pendiente de cirugía. En este caso los valores de calcitonina y antígeno carcinoembrionario en sangre estaban muy elevados con respecto a los niveles normales y también con respecto a los niveles de los análisis previos (calcitonina: 309 pg/ml; CEA: 9,96 ng/ml; fecha de extracción: enero 2012).

En los otros dos casos (casos 98 y 39) no existe evidencia en las técnicas de imagen de recidiva tumoral, pero existe una elevación persistente de los marcadores tumorales, lo que hace que clínicamente no pueda considerarse que estos pacientes se hallen en remisión completa (caso 39: calcitonina: 309 pg/ml; fecha de extracción: noviembre 2011; caso 98: calcitonina: 26,60 pg/ml; 32,20 pg/ml; 37,20 pg/ml; fecha de extracción: agosto 2011; noviembre 2011; enero 2012 respectivamente).

Otro ejemplo de falso negativo en relación con una baja expresión de receptores de somatostatina por un tipo de tumor concreto es el caso 95. En el momento de la realización de la gammagrafía, este paciente presentaba una masa retroperitoneal conocida de varios años de evolución en relación con un paraganglioma extra-adrenal diagnosticado hacía años, no secretor, que se había mantenido estable durante varios años. Sin embargo, fue remitido para la realización de una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida debido a la aparición en un CT diagnóstico de varios nódulos hepáticos compatibles con metástasis. La gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida fue negativa y no mostró captación en la masa retroperitoneal conocida ni en las lesiones hepáticas. Perri et al. describen en su estudio dos pacientes que mostraron estudios falsos negativos. Uno de ellos fue un paciente con un insulinoma pancreático de pequeño tamaño. El otro caso fue un paciente con un paraganglioma abdominal que estaba siendo tratado con análogos de la somatostatina. Ambos casos son ejemplos de situaciones en las que es esperable una baja expresión de receptores de somatostatina (Perri M, 2008).

En segundo lugar, otra situación que se traduce en una disminución o ausencia de la expresión de receptores de somatostatina se da en los **tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados**. Como se ha mencionado previamente, existen numerosos autores que defienden que la expresión de receptores de somatostatina está influida por el grado y la diferenciación tumoral (Reubi JC, 2001; Kaemmerer D, 2011; Zamora V, 2010).

El caso 181 fue remitido por un tumor neuroendocrino localizado en yeyuno diagnosticado debido a que la paciente presentó un cuadro de oclusión que precisó tratamiento quirúrgico. Durante la cirugía, se objetivó una masa mesentérica irresecable e implantes peritoneales múltiples. La anatomía patológica mostró un tumor neuroendocrino de 1 x 0,5 cm de tamaño con figuras aisladas de mitosis y sin necrosis. Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron positividad para cromogranina y sinaptofisina. El índice Ki67 fue superior al 20%. Como parte del estudio de

estadificación, se realizó una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida que fue negativa. Actualmente la paciente presenta una afectación metastásica hepática múltiple.

El caso 33 es un caso análogo al descrito previamente. El paciente presentó un tumor neuroendocrino broncopulmonar y fue remitido a nuestro servicio en el contexto de un estudio de estadificación. Sin embargo, aunque la gammagrafía fue negativa, el CT diagnóstico mostró una importante afectación ósea y hepática. Se extrajo una muestra de tejido de una metástasis subcutánea que mostró un tumor de estirpe neuroendocrina con 4 mitosis por 10 campos de gran aumento. Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron positividad para TTF1, sinaptofisina y cromogranina y un índice Ki67 superior al 20%. El paciente mostró una rápida progresión de la enfermedad con muerte a los 9 meses.

Hay autores que sostienen que aunque la ausencia de expresión de receptores de somatostatina predomine en los tumores neuroendocrinos de alto grado, también existe una proporción de tumores neuroendocrinos de bajo grado o de grado intermedio que no muestran captación de ^{111}In -pentetreótida. En su estudio, Reidy-Lagunes et al. compararon la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida con la resonancia magnética y el CT en la detección de tumores neuroendocrinos. Describieron que de los 22 pacientes con metástasis que fueron identificados en la resonancia magnética o en el CT pero no en la gammagrafía, 14 tuvieron tumores de alto grado, mientras que 3 presentaron tumores de grado intermedio, 3 de bajo grado y dos de grado no especificado. Sin embargo, de los 64 pacientes con tumores neuroendocrinos de bajo grado que mostraron hallazgos patológicos en la resonancia magnética o el CT, 60 (94%) tuvieron gammagrafías positivas mientras que solo 7 de los 21 pacientes (33%) con tumores neuroendocrinos de alto grado tuvieron gammagrafías positivas (Reidy-Lagunes DL, 2011).

Existen otros autores que han descrito estudios negativos (o con una captación muy débil) con ^{111}In -pentetreótida en pacientes con tumores neuroendocrinos de bajo grado.

Srirajaskanthan et al. estudiaron un grupo de 51 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino probado histológicamente que mostraban ausencia de captación en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. Estos pacientes fueron estudiados con ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT con el fin de valorar si este radiotrazador PET aportaba alguna información clínica de relevancia para el manejo de los pacientes. La población de pacientes que tenían una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida negativa o que presentaban una captación muy débil, estaba compuesta por 28 pacientes con tumor neuroendocrino de bajo grado, 19 pacientes con tumores de grado intermedio y 4 de alto grado. De ellos, un 87,2% mostró captación con ^{68}Ga -DOTA-TATE. De los 6 pacientes que no mostraron tampoco captación con ^{68}Ga -DOTA-TATE, 2 eran tumores de bajo grado, 3 de grado intermedio y 1 de alto grado. Los autores, por un lado, describen una población de tumores neuroendocrinos de bajo grado con captación negativa de ^{111}In -pentetreótida. Por otro lado, concluyen que a pesar de que el radiotrazador PET mejora la detección de los tumores neuroendocrinos con respecto al ^{111}In -pentetreótida, existen lesiones que tampoco muestran captación de ^{68}Ga -DOTA-TATE y que reflejan la expresión variable de receptores de somatostatina y la heterogeneidad de los tumores neuroendocrinos, especialmente en los tumores de grado intermedio o de alto grado (Srirajaskanthan R, 2010).

En su estudio, Pfannenbergl et al. describen que en 4 casos la gammagrafía no detectó metástasis hepáticas debido a una baja expresión de receptores de somatostatina. Sin embargo, estos autores no mencionan mediante qué sistema concluyen que estas metástasis hepáticas no presentaban receptores de somatostatina (Pfannenbergl AC, 2003). Estos autores, al igual que nosotros, consideran que es posible que en algunos tumores neuroendocrinos progresivos, bien diferenciados o pobremente diferenciados, el tumor pierda la expresión de los receptores de somatostatina de manera que pase de ser positivo a ser negativo en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida.

6.3.2.2. Tamaño de las lesiones

Algunos autores consideran que una causa fundamental de falsos negativos de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida se debe al pequeño tamaño de algunas lesiones. Mientras que las imágenes radiológicas en estos momentos permiten una resolución milimétrica, la resolución de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es aproximadamente de 1 a 1,5 cm. Esto hace que en los estudios en los que se ha comparado la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida con estudios radiológicos esta sea una causa de falsos negativos de la gammagrafía (Raidy-Lagunes DL, 2011). De igual manera, cuando se compara la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida con técnicas gammagráficas de mayor resolución como el PET con análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga (Srirajaskanthan R, 2010; Buchmann I, 2007; Gabriel M, 2007) los autores subrayan que la mayor resolución espacial del PET permite la visualización de lesiones de menor tamaño.

6.3.2.3. Tratamiento con análogos de la somatostatina

Algunos autores hacen referencia a esta circunstancia para justificar los casos falsos negativos (Perri M, 2008, Raidy-Lagunes DL, 2011). En nuestro estudio no se interrumpieron los tratamientos con análogos de la somatostatina para la realización de la gammagrafía.

6.3.2.4. Otras causas

Pfannenberget al. describen en su estudio otras causas de falsos negativos. Por ejemplo, falsos negativos en metástasis hepáticas debidos a la elevada captación en el tejido hepático normal (estos autores describen dos casos), o ausencia de visualización de

tumores neuroendocrinos localizados en el intestino delgado debida a la eliminación por vía biliar del octreótido (dos casos) (Pfannenbergs AC, 2003). Así mismo, Buchmann et al. o Gabriel et al., en sus estudios comparativos entre la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida y el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC, refieren que la elevada actividad de fondo en el hígado es una causa de falsos negativos en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida (Buchmann I, 2007; Gabriel M, 2007).

6.3.3. Valor predictivo negativo

En nuestro estudio observamos un valor predictivo negativo del 85,1% para el SPECT y del 91,3% para el SPECT/CT en el estudio por pacientes. Ello indica que el SPECT/CT ofrece una mayor confianza que el SPECT ante un estudio negativo. Es decir, es más probable que un estudio negativo corresponda a un paciente sano si este paciente ha sido valorado mediante SPECT/CT que si ha sido valorado mediante SPECT.

6.3.4. Especificidad

A pesar de la elevada sensibilidad de la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, esta técnica muestra una **especificidad** en las imágenes planares cercana al 50% (Rufini V, 2006) ya que presenta muchas dificultades para determinar la localización anatómica exacta de los tumores incluso en los casos en los que existe una gran expresión de receptores de somatostatina y, por consiguiente, una importante captación de radiotrazador. Esto se debe fundamentalmente a la interferencia en la interpretación de las imágenes que producen los órganos que presentan una elevada captación de radiotrazador como son la hipófisis, el tiroides, el hígado, el bazo, el intestino delgado, los riñones y en ocasiones la vesícula biliar. A veces puede resultar difícil distinguir entre un acúmulo fisiológico de radiotrazador en la vesícula biliar y un tumor neuroendocrino en la cabeza del páncreas, en la glándula suprarrenal derecha o en

el intestino. Los falsos positivos pueden estar también causados por una captación inespecífica de radiotrazador en procesos inflamatorios, cirugía, colostomías, bazos accesorios, quistes renales parapiélicos, enfermedad de Graves o sarcoidosis (Gibril F, 1996).

Para conseguir una correcta caracterización y una localización anatómica precisa puede ser necesaria la correlación de las imágenes funcionales con imágenes que presenten una gran resolución anatómica (Amthauer H, 2005).

Se han hecho varios intentos para integrar las imágenes de medicina nuclear con las imágenes de CT o de resonancia magnética mediante el uso de referencias anatómicas externas o internas o mediante la combinación de ambas (Perault C, 1997; Gabriel M, 2005).

Perault et al. estudiaron la posibilidad de usar las estructuras óseas visualizadas en la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -metilen-difosfonato como marcadores internos para el correregistro de las imágenes de CT y ^{111}In -pentetreótida adquiridas separadamente. Esta técnica mejoró la congruencia de los hallazgos en el esqueleto y en los tumores en los estudios de 5 pacientes, incluyendo 3 pacientes con cáncer medular de tiroides. Esta técnica de fusión permitió la localización de focos tumorales no visibles en el CT. Además, definió el significado clínico de algunas lesiones de características sospechosas en la gammagrafía y contribuyó a la mejora en el manejo clínico de los pacientes mediante biopsia guiada o refinamiento de la técnica quirúrgica (Perault C, 1997). Este estudio, al igual que muchos otros (Perri M, 2008; Krausz Y, 2003; PfannenberG C, 2003), muestra que la fusión de las imágenes anatómicas y funcionales ofrece un valor adicional a la capacidad diagnóstica de la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida. Sin embargo, esta técnica requiere la inyección de un radiotrazador adicional y es demasiado compleja para ser empleada de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

Por otro lado, no es raro que aparezcan errores en la alineación de las imágenes funcionales y anatómicas adquiridas en cámaras distintas y en días distintos, debidos a variaciones en la posición del paciente o a movimientos voluntarios o involuntarios como la respiración, los movimientos de los órganos internos o diferencias en el contenido de vísceras como el intestino, el estómago o la vejiga. Además, estos métodos requieren programas informáticos complejos y algoritmos matemáticos que consumen mucho tiempo.

La reciente incorporación de las gammacámaras SPECT/CT ha permitido la realización de una fusión eficaz y relativamente sencilla de las imágenes SPECT y las imágenes de CT adquiridas en la misma sesión, evitando así movimientos del paciente, la necesidad de dispositivos externos que ayuden a la fusión de las imágenes o el uso de complicados algoritmos matemáticos (Amthauer H, 2005).

En las distintas series revisadas, la especificidad del SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida oscila entre el 86% y el 100% (Pfannenber AC, 2003; Amthauer H, 2005; Perri M, 2008; Tranfaglia C, 2011).

En nuestra serie, obtuvimos para el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida una especificidad del 96,5% en el estudio por pacientes. Como puede observarse, nuestros resultados son concordantes con los de las series reflejadas en la literatura.

En nuestra serie obtuvimos una especificidad del 96,5% para el SPECT/CT y del 69,0% para el SPECT en el estudio por pacientes. Al igual que en lo descrito por la mayoría de los autores, consideramos que la incorporación del SPECT/CT en el estudio de los tumores neuroendocrinos se traduce en un aumento de la especificidad con respecto al

SPECT debido a una disminución de los falsos positivos en la interpretación de las imágenes (Perri M, 2008; Pfannenber AC, 2003; Krausz Y, 2003, Castaldi P, 2008).

De manera similar, Perri et al. mostraron, en el análisis por pacientes, una especificidad del 92,1% para el SPECT/CT y del 71,0% para el SPECT (Perri M, 2008). Pfannenber et al. observaron que el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida o ^{131}I -metayodobencilguanidina presenta una especificidad del 75% mientras que la del SPECT era solo del 68% (Pfannenber AC, 2003).

Por el contrario otros autores describen que el SPECT/CT supone un mayor aumento de la sensibilidad que de la especificidad. Tranfaglia et al. estudiaron una muestra de 24 pacientes con diagnóstico histológico de tumor carcinoide torácico o abdominal. En este estudio se describen unos valores de sensibilidad y especificidad para el SPECT y el SPECT/CT respectivamente del 64,7%, 100%, 100% y 100% (Tranfaglia C, 2011).

Con el fin de describir con mayor precisión los cambios que se producen en la interpretación de las lesiones con la incorporación del SPECT/CT a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, en nuestro estudio clasificamos los focos en 5 categorías. Para el estudio de pruebas diagnósticas consideramos las lesiones indeterminadas como tumores neuroendocrinos o como no tumores neuroendocrinos. Con respecto a la interpretación del SPECT/CT, puesto que existen muy pocos focos indeterminados, los resultados difieren poco entre sí y hemos escogido los mejores. Sin embargo, los resultados del SPECT difieren mucho en función de si los focos indeterminados son o no considerados como tumores neuroendocrinos. A la vista de nuestros resultados y los reflejados en la literatura, consideramos que refleja más la práctica clínica diaria considerar los focos indeterminados como tumor neuroendocrino puesto que en el caso de que la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida muestre un foco indeterminado es muy probable que dicho foco tenga que ser estudiado mediante otras técnicas hasta que quede descartada o confirmada la presencia de enfermedad tumoral.

Otros autores como Perri et al. y Pfannenbergh et al. han optado en sus respectivos análisis por esta misma opción (Perri M, 2008; Pfannenbergh AC, 2003). No obstante, somos conscientes de que considerar todos los focos indeterminados como focos tumorales es artificial, y por ello consideramos que es posible que estos resultados estén parcialmente sesgados.

6.3.5. Falsos positivos

Los resultados falsos positivos del SPECT/CT fueron los focos 12, 13, 14, 26, 79, 84, 141, 161 y 162. Algunos de estos focos ya han sido mencionados en otros apartados.

Los focos 12, 13 y 14 (todos del mismo paciente) correspondieron a una adenopatía carinal, una adenopatía hiliar y un nódulo pulmonar respectivamente. Estos focos fueron clasificados por el SPECT/CT como tumor neuroendocrino; sin embargo, a lo largo del seguimiento clínico el paciente no mostró progresión de la enfermedad y un CT diagnóstico consideró que esa y otras adenopatías similares en el mismo paciente correspondían a cambios inflamatorios compatibles con tuberculosis. Estos focos ya han sido comentados en el apartado “nuevos focos” y se muestran en la Figura 6.8.

El foco 26 correspondió con un foco localizado en el uréter. Mediante las imágenes de SPECT/CT no fue posible localizar este foco claramente en el uréter; sin embargo una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida posterior y otras pruebas de imágenes no mostraron evidencia de la existencia de dicho foco por lo que en nuestra opinión la localización más probable de este foco fue el uréter. El uréter es una estructura de pequeño tamaño que frecuentemente es difícil de identificar en las imágenes de un CT de baja dosis sin la administración de contraste. Tal y como han descrito otros autores, es posible que un CT diagnóstico permitiera una correcta identificación de estas estructuras de pequeño tamaño (Amthauer H, 2005)

Los focos 79 y 84 correspondieron a la misma paciente en dos estudios realizados en fechas distintas y estuvieron localizados en un nódulo tiroideo cuyo análisis histológico (mediante PAAF) mostró una hiperplasia nodular y fue negativo para células malignas (foco descrito previamente en el apartado “focos indeterminados”; Figura 6.2.). Tal y como han descrito otros autores, el tiroides es un punto crítico en la interpretación de las imágenes de ^{111}In -pentetreótida incluso con la ayuda del SPECT/CT (Perri M, 2008).

El foco 141 correspondió a un teratoma maduro del ovario izquierdo (descrito previamente en el apartado de “focos indeterminados”; Figura 6.17.).

Los focos 161 y 162 (correspondientes a una sola paciente con un tumor glómico carotídeo operado y en seguimiento) estaban localizados en la región cervical lateral derecha y lateral izquierda y no fue posible determinar mediante las imágenes del SPECT/CT si dichos focos correspondían a una recurrencia local del tumor glómico o no. Por esta razón se realizó una resonancia magnética que no mostró ningún hallazgo que confirmara la presencia de una recurrencia local (descrito previamente en el apartado de “focos indeterminados”; Figura 6.16).

6.3.6. Valor predictivo positivo

En las distintas series revisadas, el valor predictivo positivo del SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida oscila entre el 85% y el 100%. De manera similar a los valores reflejados en la literatura, en nuestra serie, en el análisis por pacientes, obtuvimos para el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida un valor predictivo positivo del 95,6% (Pfannenber AC, 2003; Amthauer H, 2005; Perri M, 2008; Tranfaglia C, 2011).

En nuestro estudio observamos un valor predictivo positivo del 70,0% para el SPECT y del 95,6% para el SPECT/CT en el estudio por pacientes. Ello indica que el SPECT/CT ofrece una mayor confianza que el SPECT ante un estudio positivo. Es decir, que mientras que es posible que los focos valorados por el SPECT correspondan con acúmulos fisiológicos de radiotrazador, la probabilidad de que un foco positivo del SPECT/CT corresponda a un tumor neuroendocrino es mayor.

6.3.7. Razón de verosimilitud positiva y negativa

En el estudio por pacientes, tomando los focos indeterminados como no tumores neuroendocrinos, el SPECT/CT mostró una razón de verosimilitud positiva de 25,5 y una razón de verosimilitud negativa de 0,1. En las mismas condiciones, la gammagrafía convencional mostró una razón de verosimilitud positiva de 21,9 y una razón de verosimilitud negativa de 0,3. Aunque la gammagrafía convencional muestra unas razones de verosimilitud adecuadas, las del SPECT/CT son mejores. Es decir que cuando el SPECT/CT es negativo, la probabilidad de que realmente el paciente esté sano es mayor que con la gammagrafía convencional. De la misma manera, cuando el SPECT/CT es positivo, la probabilidad de que el paciente esté enfermo es mayor que con la gammagrafía convencional. Esto confiere al SPECT/CT una mayor confianza diagnóstica.

6.3.8. Curvas ROC

Con el único objetivo de comparar las áreas bajo la curva de la gammagrafía convencional y del SPECT/CT entre sí, se han realizado curvas ROC. Al igual que en lo descrito por otros autores (Perri M, 2008) el SPECT/CT mostró mejores resultados que la gammagrafía convencional en la detección de tumores neuroendocrinos. En comparación con los resultados obtenidos por Perri et al., en nuestro estudio el

SPECT/CT mostró un área bajo la curva similar a la descrita por estos autores; sin embargo, la gammagrafía convencional mostró unos valores inferiores.

6.3.9. Concordancia con otros estudios

En conjunto, los resultados de este estudio, que explora la utilidad de la incorporación del SPECT/CT a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, muestra unos resultados muy similares y consistentes con los resultados obtenidos en los estudios previos sobre el mismo tema. Nuestro estudio añade consistencia a los estudios previos debido a que presenta un mayor tamaño muestral (Apostova I, 2010; Castaldi P, 2008; Hillel PG, 2006; Krausz Y, 2003; Moreira AP, 2005; Perri M, 2008; Wong KK, 2010; Wong KK, 2011; Pfannenbergs AC, 2003; Amthauer H, 2005; Tranfaglia C, 2011).

Por otro lado hemos estratificado los resultados en función de determinados factores que raras veces se incluyen en los estudios previos y que sin embargo tienen gran importancia en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos mediante la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida como son la localización del tumor primario y la diferenciación y el grado tumoral.

6.4. Otros estudios diagnósticos

6.4.1. Técnicas de imágenes morfológicas

Por regla general, el acercamiento diagnóstico a los tumores neuroendocrinos se hace, muy frecuentemente, mediante técnicas de imagen morfológicas que incluyen CT, resonancia magnética y ecografía. Entre ellas, es posible que el CT sea el más utilizado,

debido probablemente a que se trata de una técnica diagnóstica muy disponible, rápida, no invasiva, fácilmente reproducible y con una gran resolución espacial.

Los métodos de imagen morfológicos han mostrado tradicionalmente una menor sensibilidad en comparación con la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (Schillaci O, 2003; Schirmer WJ, 1995). En una serie de 10 pacientes con gastrinomas y 10 con insulinomas se describieron sensibilidades del 79% para la ecoendoscopia, 86% para la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida y 29% para la combinación de las técnicas diagnósticas convencionales (CT resonancia y ecografía) (Zimmer T, 1996).

En otra serie de pacientes, Gibril et al. estudiaron 80 pacientes consecutivos con síndrome de Zollinger-Ellison a los que realizaron estudios diagnósticos con técnicas convencionales y gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. La gammagrafía localizó el tumor primario en el 56% de los pacientes y presentó una sensibilidad superior a la de cualquier otra técnica convencional (Gibril F, 1996).

Sin embargo, con la introducción de ciertas mejoras técnicas (como las nuevas secuencias de resonancia magnética, la ecoendoscopia o los CT multidetector que permiten espesores de corte milimétricos o reconstrucciones multiplanares) las modalidades diagnósticas morfológicas han incrementado la agudeza diagnóstica en la detección de los tumores neuroendocrinos (Kaltsas G, 2004). En estudios recientes, se ha demostrado una mayor sensibilidad de las técnicas diagnósticas morfológicas convencionales como la resonancia magnética o el CT con respecto a la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida (Reidy-Lagunes DL, 2011).

Reidy-Lagunes et al. realizaron un estudio retrospectivo a 121 pacientes con tumores neuroendocrinos en el que comparan la agudeza diagnóstica del CT y la resonancia magnética con la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida –con SPECT/CT (en 84% del

total de pacientes) o con SPECT-. Los autores describen que la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida no mostró ningún hallazgo patológico de tejidos blandos que no hubiera sido detectado por el CT. Además, de los 107 pacientes que mostraron hallazgos patológicos en la resonancia magnética o el CT, en 22 pacientes la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida fue negativa. Ninguno de los 107 pacientes tuvo lesiones en tejidos blandos visibles en la gammagrafía que no se hubiesen detectado en la resonancia magnética o en el CT. En 6 de los 107 pacientes con metástasis (6%), todos con múltiples lesiones metastásicas, se observaron lesiones asintomáticas óseas detectadas en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida que no habían sido detectadas por la resonancia o el CT (Reidy-Lagunes DL, 2011).

No obstante, las series en las que se han comparado directamente estas nuevas modalidades diagnósticas con la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida son pocas y con un número de pacientes limitado.

6.4.2. ^{68}Ga marcado con análogos de la somatostatina PET/CT

Recientemente se ha desarrollado una nueva familia de radiotrazadores PET que son análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{68}Ga -DOTA-TATE). Varios autores coinciden en la superioridad del PET/CT con ^{68}Ga marcado con análogos de la somatostatina frente a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (Buchmann I, 2007; Gabriel M, 2007; Hofmann M, 2001; Krausz Y, 2010; Srirajaskanthan R, 2010). Sin embargo, algunos autores consideran que los protocolos usados en la adquisición de las imágenes con ^{111}In -pentetreótida en estos estudios comparativos son frecuentemente inadecuados e impiden una correcta comparación entre ambas técnicas (Teunissen JM, 2011).

Buchmann et al. describieron, en un estudio con 27 pacientes, que el ^{68}Ga -DOTA-TOC PET es superior a la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida en la detección de tumores neuroendocrinos en el hueso y en los pulmones. Estos autores explican estas diferencias por el elevado índice tumor fondo tanto en el tejido óseo como en los pulmones. Por el contrario, ambas técnicas mostraron resultados similares en la identificación de lesiones cerebrales y hepáticas. En el hígado existe una importante expresión de receptores de somatostatina que dificulta la visualización de metástasis debido a la elevada actividad de fondo tanto en el ^{111}In -pentetreótida como en el ^{68}Ga -DOTA-TOC. Este grupo hace especial hincapié en que las lesiones de pequeño tamaño son las que más difícilmente van a ser detectadas en la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida (Buchmann I, 2007).

Gabriel et al. mostraron, en un estudio de 84 pacientes con tumores neuroendocrinos, que el ^{68}Ga -DOTA-TOC PET tiene un mayor índice de detección de tumores neuroendocrinos en comparación con la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida y con el CT diagnóstico. Describen que las mayores diferencias de detección se encuentran en las metástasis óseas y en los ganglios linfáticos en los que el ^{68}Ga -DOTA-TOC PET muestra un mayor índice de detección en comparación con la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida o el CT diagnóstico. Sin embargo, el ^{68}Ga -DOTA-TOC PET presenta ciertas limitaciones a la hora de detectar metástasis hepáticas debido a la elevada captación fisiológica de radiotrazador en este órgano (Gabriel M, 2007).

Krausz et al. en un estudio con 19 pacientes con tumores neuroendocrinos han comparado las imágenes realizadas con PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-NOC y con SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida. Consideran que las imágenes con ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT son más claras y de más fácil interpretación que las imágenes con ^{111}In -pentetreótida. Debido a las propiedades físicas de los isótopos PET, estos ofrecen una mayor resolución espacial en comparación con la gammagrafía convencional (3 – 6 mm frente a 10 – 15 mm), una mayor sensibilidad y además, con los radiotrazador PET es posible cuantificar la captación del radiotrazador en las distintas lesiones con el fin de monitorizar la respuesta al tratamiento. En la práctica clínica, las imágenes con PET con

^{68}Ga marcado con análogos de la somatostatina presentan una serie de ventajas con respecto a la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. Además de la ya mencionada mejor resolución espacial del PET, estas ventajas incluyen: una fácil disponibilidad del radiotrazador ya que se obtiene a partir de generadores de ^{68}Ga , un protocolo de adquisición favorable, con un tiempo de imágenes muy corto y una baja dosis de radiación recibida por el paciente y por el personal sanitario. Finalmente, concluyen que las imágenes con ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT son, si no superiores, equivalentes a las imágenes con ^{111}In -pentetreótida (Krausz Y, 2010; Gabriel M, 2007).

No obstante, a pesar de las ventajas ofrecidas por el PET o PET/CT con ^{68}Ga marcado con análogos de la somatostatina, estos radiotrazadores no están disponibles en el mercado para el estudio de los tumores neuroendocrinos. Por otro lado, son muchos los servicios de medicina nuclear que no disponen un equipo PET/CT.

De acuerdo con nuestros resultados, el SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida muestra una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos positivo y negativo que lo convierten en una herramienta muy útil en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos.

6.5. Limitaciones del estudio

Este estudio incluye una población muy heterogénea de pacientes con tumores neuroendocrinos de muy diversos tipos. Esta característica de la muestra debe ser valorada considerando que el número de pacientes estudiado es elevado especialmente teniendo en cuenta que los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias poco frecuentes.

Por otro lado, aunque existe una gran parte de las lesiones cuyo diagnóstico definitivo ha sido determinado con técnicas histológicas, no es posible obtener una muestra histológica de cada una de las lesiones estudiadas. Sin embargo, cada paciente ha sido ampliamente estudiado mediante seguimiento clínico, mediante la determinación de parámetros bioquímicos y marcadores tumorales así como mediante técnicas de imagen (CT diagnóstico, resonancia magnética, gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida o con otros radiotrazadores y PET con ^{18}F -FDG) durante un tiempo mínimo de 6 meses.

En la evaluación de las imágenes durante la realización del estudio, se optó por analizar secuencialmente primero las imágenes de SPECT y después las imágenes SPECT/CT. Este método de estudio ha podido introducir en alguna ocasión sesgos de memoria o de interpretación. Sin embargo, la interpretación secuencial de los estudios es un reflejo del procedimiento empleado en la práctica clínica diaria. El SPECT/CT no es una técnica independiente sino una modalidad que combina las imágenes funcionales del SPECT con las imágenes morfológicas del CT cuya finalidad es la de mejorar la interpretación del SPECT añadiendo la información morfológica del CT.

Existen otras ventajas derivadas del uso del SPECT/CT. Una de ellas es el uso de mapas de corrección de atenuación realizados a partir de las imágenes del CT. Mediante el CT se obtiene un mapa de coeficientes de atenuación fiable que permite realizar una corrección de atenuación específica para cada paciente y corregir los errores de las imágenes del SPECT. Otra ventaja es el impacto clínico del uso del SPECT/CT en el manejo de los pacientes. Existen estudios en los que se ha valorado la concordancia interobservador, la confianza diagnóstica y la reproductibilidad de los resultados obtenidos tras el análisis del SPECT/CT. En nuestro estudio no hemos evaluado específicamente las ventajas derivadas del uso de los mapas de corrección generados por el CT ni tampoco las ventajas derivadas de un cambio en el manejo clínico de los pacientes. Tampoco hemos cuantificado la concordancia inter-observador ni la confianza diagnóstica. Por lo tanto es posible que puesto que no hemos intentado cuantificar estas ventajas, nuestros resultados puedan infraestimar el valor del

SPECT/CT, abriéndose una nueva área de trabajo para nuestro grupo con el fin de profundizar en estas técnicas diagnosticas pudiendo redundar en un mayor beneficio para este tipo de paciente oncológico.

CONCLUSIONES

A. Características de los tumores neuroendocrinos de los pacientes a los que se ha realizado un SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida

1. En nuestra serie de pacientes, la localización más habitual de los tumores neuroendocrinos fue en primer lugar el sistema gastroenteropancreático seguido del sistema broncopulmonar. Además en nuestra serie existe una importante proporción de pacientes que presentan un tumor glómico carotídeo.
2. En la mayor parte de nuestros pacientes se obtuvieron muestras histológicas y podemos concluir que la mayor parte de los pacientes con tumores neuroendocrinos referidos para gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida mostraron tumores neuroendocrinos bien diferenciados que no presentaban metástasis en el momento de la realización de la gammagrafía.
3. El motivo de petición más frecuente de un estudio con ^{111}In -pentetreótida en nuestra serie de pacientes, y de manera similar a lo observado por otros autores, es por seguimiento de un tumor neuroendocrino conocido. Sin embargo, a diferencia de lo observado en otras series se ha detectado una importante proporción de pacientes cuyo motivo de petición para un estudio con ^{111}In -pentetreótida es el de elección de tratamiento.

B. Rendimiento de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida SPECT/CT

4. En nuestro estudio, el SPECT/CT ha mostrado unos elevados valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo similares a los descritos en la literatura.
5. No obstante, en nuestra opinión, a pesar del elevado rendimiento diagnóstico del SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida tanto en el análisis por pacientes como en el análisis por focos, el SPECT/CT no puede superar las limitaciones inherentes a la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida debidas fundamentalmente a la baja expresión de receptores de somatostatina por parte del tumor estudiado. Esto es especialmente evidente en los pacientes con cáncer medular de tiroides.

C. Aporte de la gammagrafía SPECT/CT a la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida

6. El SPECT/CT supone una mejora en la agudeza y seguridad diagnóstica especialmente gracias a la mejora de la localización anatómica de las áreas que muestran un aumento de la captación de radiotrazador.
7. Los focos localizados en la región del abdomen superior son los que más se benefician de esta mejora en la localización ya que la mejora de la localización en esta región supone con gran frecuencia una mejora en la caracterización de los focos hipercaptadores con la consecuente discriminación entre hallazgos falsos positivos que ello conlleva, así como una disminución en el número de focos indeterminados.
8. En nuestra serie de pacientes hemos observado que la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida detecta un mayor número de lesiones en los tumores de bajo grado que en los tumores de grado intermedio y alto grado, pero sin que esta diferencia alcance valores de significación.
9. Así mismo, hemos observado que existe una tendencia a una mayor proporción de nuevos focos, confirmación de focos dudosos y mejora de la localización entre los tumores de bajo grado que entre los tumores de grado intermedio y de alto grado aunque sin que, tampoco en este caso, se observaran diferencias estadísticamente significativas.
10. Pensamos que, para el correcto estudio de los tumores neuroendocrinos, a pesar del pequeño aumento en la dosis de radiación recibida por el paciente debido al componente del CT del SPECT/CT, es conveniente incluir un SPECT/CT en el protocolo de adquisición de la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida, y muy especialmente cuando se sospechen lesiones abdominales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(1):79-83.
2. Adriaensen D, Brouns I, Pintelon I, De Proost I, Timmermans JP. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol.* 2006;101(3):960-70.
3. Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumours of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31 Suppl 2:S198-201.
4. Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, Ruf J, Böhmig M, Gutberlet M, et al. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1456-62.
5. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2271-7.
6. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005;128(5):1187-98.
7. Anraku M, Waddell TK. Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(3):211-6.
8. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):123-32.

9. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(7):982-93.
10. Apostolova I, Riethdorf S, Buchert R, Derlin T, Brenner W, Mester J, et al. SPECT/CT stabilizes the interpretation of somatostatin receptor scintigraphy findings: a retrospective analysis of inter-rater agreement. *Ann Nucl Med*. 2010;24(6):477-83.
11. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(5):681-6.
12. Bailey DL, Hutton BF, Walker PJ. Improved SPECT using simultaneous emission and transmission tomography. *J Nucl Med*. 1987;28(5):844-51.
13. Bajetta E, Catena L, Procopio G, Bichisao E, Ferrari L, Della Torre S, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol*. 2005;16(8):1374-80.
14. Banzo J, Prats E, Razola P, García S, Alonso V, Velilla J, et al. [Scintigraphy atlas of somatostatin receptors in neuroendocrine tumors of the pancreas and carcinoid tumors]. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24(4):278-92.
15. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1-18.
16. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med*. 2012;42(3):190-207.
17. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005;40(2):90-7.
18. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol*. 2000;31(10):1255-65.

19. Beger A. Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. *Klin Wochenschr (Berlin)*. 1882.19:616-9.
20. Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hüfner M, Schauer A, et al. Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma: are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors? *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2436-57.
21. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):331-64.
22. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of ¹⁸F-fluoride and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med*. 2001;31(1):28-49.
23. Bloom SR. Gut hormones. *Proc Nutr Soc*. 1978;37(3):259-71.
24. Bockisch A, Freudenberg LS, Schmidt D, Kuwert T. Hybrid imaging by SPECT/CT and PET/CT: proven outcomes in cancer imaging. *Semin Nucl Med*. 2009;39(4):276-89.
25. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(1):126-9.
26. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(7):1441-8.
27. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-71.

28. Brazeau P. Somatostatin: a peptide with unexpected physiologic activities. *Am J Med.* 1986;81(6B):8-13.
29. Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E. Brain-gut communication: cortistatin, somatostatin and ghrelin. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(6):246-51.
30. Brokx HA, Risse EK, Paul MA, Grünberg K, Golding RP, Kunst PW, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):973-8.
31. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology.* 2002;40(1):2-11.
32. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(10):1617-26.
33. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of high-activity ¹¹¹In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(1):1-6.
34. Cabrero FJ. Imagen radiológica principios físicos e instrumentación. Editorial Masson. Primera edición. Madrid, 2004. p 245-247.
35. Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. Groupe D'étude Du Syndrome De Zollinger-Ellison. *Gastroenterology.* 1996;111(4):845-54.
36. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 1995;425(6):547-60.
37. Carreras Delgado JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1995. p 19-24.

38. Cassidy MA. Post-mortem Findings in Case Shown on October 10, 1930, as one of Abdominal Carcinomatosis with Probable Adrenal Involvement. *Proc R Soc Med.* 1931;24(7):920-1.
39. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, et al. Impact of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med.* 2008;113(7):1056-67.
40. Champaneria MC, Modlin IM, Kidd M, Eick GN. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology.* 2006;83(5-6):394-404.
41. Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer.* 2008;114(4):255-62.
42. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology.* 1996;198(1):33-40.
43. Ciaccio C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *C R Soc Biol.* 1906.60:76-7.
44. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Carcinoid and other neuroendocrine tumors. En: Colby TV, Koss MN, Travis WD. *Atlas of tumor pathology: tumors of the lower respiratory tract.* Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1995. p. 287-317.
45. Csaba Z, Dournaud P. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides.* 2001;35(1):1-23.
46. Calzado A, Rodríguez R. Imagen por tomografía computerizada. Principios técnicos. En: Cura JL, Pedraza S, Gayete A. *Radiología Esencial.* Sociedad Española de Radiología. Madrid, 2010. p. 16-26.
47. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(6):419-35.

48. Daddi N, Ferolla P, Urbani M, Semeraro A, Avenia N, Ribacchi R, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(4):813-7.
49. Deb SJ, Nichols FC, Allen MS, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1132-6.
50. Denzler B, Reubi JC. Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors. *Cancer.* 1999;85(1):188-98.
51. Divisi D, Crisci R. Carcinoid tumors of the lung and multimodal therapy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53(3):168-72.
52. Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, Findling JW, Dwyer AJ, Feuerstein IM, et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging vs CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156(1):39-43.
53. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer.* 1996;77(8):1556-65.
54. Douek PC, Simoni L, Revel D, Cordier JF, Amiel M. Diagnosis of bronchial carcinoid tumor by ultrafast contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163(3):563-4.
55. Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(1):121-8.
56. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):70-8.
57. Endo K, Shiomi K, Kasagi K, Konishi J, Torizuka K, Nakao K, et al. Imaging of medullary thyroid cancer with ¹³¹I-MIBG. *Lancet.* 1984;2(8396):233.

58. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1369-73.
59. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:33-8.
60. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(10):1671-5.
61. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(2):287-97.
62. Ferolla P, Faggiano A, Avenia N, Milone F, Masone S, Giampaglia F, et al. Epidemiology of non-gastroenteropancreatic (neuro)endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(1):1-6.
63. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: J.A. Barth; 1938.
64. Feyrter F: Karzinoid und Karzinom. *Ergebn Allg Pathol Anat.* 1934;29:305–489.
65. Feyrter F: Über angeborene heterotope knotige Gewebswucherungen des menschlichen Magens und Darmes (Nebenpankreas, rudimentärer Nebenpankreas, angeborene heterotope Epithelwucherungen). Ein Beitrag zur Geschwulstlehre. *Z Mikr Anat Forsch.* 1931;27:519.
66. Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):303-9.

67. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-51.
68. Fischer M, Kamanabroo D, Sonderkamp H, Proske T. Scintigraphic imaging of carcinoid tumours with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Lancet*. 1984;2(8395):165.
69. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 1999;230(5):697-707.
70. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):111-29.
71. Froudarakis M, Fournel P, Burgard G, Bouros D, Boucheron S, Siafakas NM, et al. Bronchial carcinoids. A review of 22 cases. *Oncology*. 1996;53(2):153-8.
72. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.
73. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P, et al. Image fusion analysis of (99m)Tc-HYNIC-Tyr(3)-octreotide SPECT and diagnostic CT using an immobilisation device with external markers in patients with endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(12):1440-51.
74. García-Talavera P, González ML, Olmos R, Ruiz M, Sainz A, Gamazo C, et al. Contribution of SPECT/CT to the diagnosis of a pancreatic tail tumor in a case of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Nucl Med*. 2012;37(3):301-3.

75. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):192-7.
76. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(2):148-54.
77. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med.* 1999;40(4):539-53.
78. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):26-34.
79. Giordano A, Calcagni ML, Rossi B, Fuso L, Accardo D, Valente S, et al. Potential use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine radioaerosol as a marker of pulmonary neuroadrenergic function. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(1):52-8.
80. GOESSNER W, KORTING GW. [Metastasizing islet cell carcinoma of the A cell type in a case of pemphigus foliaceus with diabetes renalis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1960;85:434-7.
81. Gosney JR, Sissons MC, Allibone RO. Neuroendocrine cell populations in normal human lungs: a quantitative study. *Thorax.* 1988;43(11):878-82.
82. Gosney JR. Neuroendocrine cell populations in postnatal human lungs: minimal variation from childhood to old age. *Anat Rec.* 1993;236(1):177-80.
83. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest.* 1983;49(5):519-37.

84. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4539-44.
85. Greninger P, Hess OM, Müller AE, von Segesser L, Schneider J, Sütsch G, et al. Bronchial neuroendocrine (carcinoid) tumor causing unilateral left-sided carcinoid heart disease. *Klin Wochenschr*. 1991;69(3):128-33.
86. Grozinsky-Glasberg S, Barak D, Fraenkel M, Walter MA, Müller-Brand J, Eckstein J, et al. Peptide receptor radioligand therapy is an effective treatment for the long-term stabilization of malignant gastrinomas. *Cancer*. 2011;117(7):1377-85.
87. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5-21.
88. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*. 2005;111(12):1517-22.
89. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2942-53.
90. Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, Barber WC, Hwang AB, Sakdinawat AE, et al. Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT. *Technol Cancer Res Treat*. 2002;1(6):449-58.
91. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.
92. Heller MT, Shah AB. Imaging of neuroendocrine tumors. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(3):529-48, vii.
93. Hellman P, Hennings J, Akerström G, Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg*. 2005;92(12):1508-12.

94. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001;92(8):2204-10.
95. Hillel PG, van Beek EJ, Taylor C, Lorenz E, Bax ND, Prakash V, et al. The clinical impact of a combined gamma camera/CT imaging system on somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumours. *Clin Radiol*. 2006;61(7):579-87.
96. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology*. 2001;220(2):373-80.
97. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(12):1751-7.
98. Huebschmann P. Sur le carcinome primitif de l'appendice vermiculaire. *Rev méd Suisse rom*. 1910;30:317-32
99. Ingui CJ, Shah NP, Oates ME. Endocrine neoplasm scintigraphy: added value of fusing SPECT/CT images compared with traditional side-by-side analysis. *Clin Nucl Med*. 2006;31(11):665-72.
100. Isler P, Hedinger C. Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose—ein eigenartiger Symptomkomplex? *Schweiz Med Wochenschr*. 1953;83:4-7.
101. Ito T, Nogawa H, Udaka N, Kitamura H, Kanisawa M. Development of pulmonary neuroendocrine cells of fetal hamster in explant culture. *Lab Invest*. 1997;77(5):449-57.
102. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sängler J, Prasad V, et al. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1659-68.

103. Kaltsas GA, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):15-27.
104. Kaplan B, Stevens CW, Allen P, Liao Z, Komaki R. Outcomes and patterns of failure in bronchial carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):125-31.
105. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer.* 2008;112(11):2447-55.
106. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1927-32.
107. Kayser K, Kayser C, Rahn W, Bovin NV, Gabius HJ. Carcinoid tumors of the lung: immuno- and ligandohistochemistry, analysis of integrated optical density, syntactic structure analysis, clinical data, and prognosis of patients treated surgically. *J Surg Oncol.* 1996;63(2):99-106.
108. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003;33(3):205-18.
109. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, Shin EJ, Amateau S, Hruban RH, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4):691-6.
110. Kidd M, Modlin IM, Tang LH. Gastrin and the enterochromaffin-like cell: an acid update. *Dig Surg.* 1998;15(3):209-17.
111. Kimmig B, Brandeis WE, Eisenhut M, Bubeck B, Hermann HJ, zum Winkel K. Scintigraphy of a neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1984;25(7):773-5.
112. King CM, Reznik RH, Dacie JE, Wass JA. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol.* 1994;49(5):295-303.

113. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
114. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):141-4.
115. Kölbly L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg.* 2003;90(6):687-93.
116. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4762-71.
117. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol.* 2011;13(3):583-93.
118. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, et al. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):565-73.
119. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Aulsema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet.* 1989;1(8632):242-4.
120. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(8):716-31.
121. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30.

122. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(3):417-22.
123. Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EP. Peptide receptor scintigraphy in oncology. En: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Editorial Churchill Livingstone. Tercera edición. London, 2004. p 97-106.
124. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev*. 1991;12(4):450-82.
125. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Virchows Arch*. 1887;38:559-60.
126. Laurent F, Montaudon M, Corneloup O. CT and MRI of Lung Cancer. *Respiration*. 2006;73(2):133-42.
127. Lauweryns JM, Van Lommel AT, Dom RJ. Innervation of rabbit intrapulmonary neuroepithelial bodies. Quantitative and qualitative ultrastructural study after vagotomy. *J Neurol Sci*. 1985;67(1):81-92.
128. Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C, Daou D, Sobhani I, Sassolas G, et al. Detection of neuroendocrine tumors: 99mTc-P829 scintigraphy compared with 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2002;43(7):889-95.
129. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(5):1315-22.
130. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):209-14.
131. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol*. 2003;14(4):293-301.

132. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchows Arch.* 1888;111:280–317.
133. Lucchi M, Melfi F, Ribechini A, Dini P, Duranti L, Fontanini G, et al. Sleeve and wedge parenchyma-sparing bronchial resections in low-grade neoplasms of the bronchial airway. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):373-7.
134. MACDONALD RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract; report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Am J Med.* 1956;21(6):867-78.
135. Machuca TN, Cardoso PF, Camargo SM, Signori L, Andrade CF, Moreira AL, et al. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Cancer.* 2010;70(2):158-62.
136. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240(1):117-22.
137. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC, Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med.* 1988;84(4):760-4.
138. Mallinson CN, Bloom SR, Warin AP, Salmon PR, Cox B. A glucagonoma syndrome. *Lancet.* 1974;2(7871):1-5.
139. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):1959-85.
140. Martínez-Rodríguez I, Allende RH, Banzo I, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, Sainz-Esteban A, et al. Tc-99m red blood cell uptake in positive somatostatin receptor scintigraphy by two accessory spleens. *Clin Nucl Med.* 2006;31(6):340-1.
141. Masson P. Appendicite neurogène et carcinoides. *Ann Anat Pathol.* 1924;1:3–59.

142. Masson P. La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. *C R Acad Sci (Paris)*. 1914;138:59-61.
143. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007;142(1):10-9.
144. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(1):8-17.
145. Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):92-6.
146. Mitjavila M. Meta-iodobenzylguanidine in neuroblastoma: from diagnosis to therapy. *Nucl Med Commun*. 2002;23(1):3-4.
147. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.
148. Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2340-8.
149. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
150. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
151. Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005;112(21):3320-7.
152. Moreira AP, Duarte LH, Vieira F, João F, Lima JP. Value of SPET/CT image fusion in the assessment of neuroendocrine tumours with ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24(1):14-8.
153. 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):684-8.

154. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1184-97.
155. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008;247(1):165-72.
156. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2004;240(5):757-73.
157. Norton JA. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(4):577-83.
158. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(3):327-31.
159. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):753-81.
160. Oberndorfer S. Karzinoidtumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907; 1:426-429.
161. Oberndorfer S. Mittheilungen aus dem pathologischen Institut in Genf. *Beitr pathol Anat allg Pathol.* 1901;29:516-23.
162. Osella G, Orlandi F, Caraci P, Ventura M, Deandreis D, Papotti M, et al. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(2):163-9.
163. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Terasaki H, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(1):87-91.
164. O'Toole D, Ruzsniowski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(4):585-94.

165. Oztürk E, Günalp B, Ozgüven M, Ozkan S, Sipit T, Narin Y, et al. The visualization of granulomatous disease with somatostatin receptor scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1994;19(2):129-32.
166. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):315-29.
167. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Try3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers*. 2002;66(6):393-8.
168. Pan J, Copland I, Post M, Yeger H, Cutz E. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(1):L185-93.
169. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol*. 2006;17(3):461-6.
170. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):75-94.
171. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;198(2):605-12.
172. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(3):157-98.
173. Patton JA, Delbeke D, Sandler MP. Image fusion using an integrated, dual-head coincidence camera with X-ray tube-based attenuation maps. *J Nucl Med*. 2000;41(8):1364-8.
174. Patton JA, Townsend DW, Hutton BF. Hybrid imaging technology: from dreams and vision to clinical devices. *Semin Nucl Med*. 2009;39(4):247-63.
175. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology*. 1998;206(1):143-50.

176. Pauwels EK, Stokkel MP. Radiopharmaceuticals for bone lesions. Imaging and therapy in clinical practice. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1):18-26.
177. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem.* 1969;17(5):303-13.
178. Pearse AG. The diffuse endocrine (paracrine) system: Feyrter's concept and its modern history. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1977;61:2-6.
179. PEARSON CM, FITZGERALD PJ. Carcinoid tumors; a re-emphasis of their malignant nature; review of 140 cases. *Cancer.* 1949;2(6):1005-26, illust.
180. Pérault C, Schwartz C, Wampach H, Liehn JC, Delisle MJ. Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. The Group of Thyroid Tumoral Pathology of Champagne-Ardenne. *J Nucl Med.* 1997;38(8):1234-42.
181. PERNOW B, WALDENSTROM J. Paroxysmal flushing and other symptoms caused by 5-hydroxytryptamine and histamine in patients with malignant tumours. *Lancet.* 1954;267(6845):951.
182. Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, et al. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52(4):323-33.
183. Pfannenberga AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD, et al. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(6):835-43.
184. Pisegna JR, Doppman JL, Norton JA, Metz DC, Jensen RT. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(7):1318-28.

185. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
186. Polak JM, Bloom SR. Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986;280(2 Suppl):16-49.
187. Polak JM, Bloom SR. The diffuse neuroendocrine system. Studies of this newly discovered controlling system in health and disease. *J Histochem Cytochem*. 1979;27(10):1398-400.
188. (a) Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):67-77.
189. (b) Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(1):61-7.
190. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol*. 2001;12(9):1295-300.
191. Quoix E, Fraser R, Wolkove N, Finkelstein H, Kreisman H. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Cancer*. 1990;66(3):577-82.
192. Ransom WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet* ii;1890:1020-3.
193. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1087-108.

194. Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol*. 2011;29(3):e74-5.
195. Reubi JC, Horisberger U, Studer UE, Waser B, Laissue JA. Human kidney as target for somatostatin: high affinity receptors in tubules and vasa recta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(5):1323-8.
196. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology*. 1992;103(4):1207-14.
197. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW, Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37(6):1073-7.
198. (a) Reubi JC, Mazzucchelli L, Laissue JA. Intestinal vessels express a high density of somatostatin receptors in human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(4):951-9.
199. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med*. 1997;70(5-6):471-9.
200. Reubi JC, Schär JC, 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):273-82.
201. (b) Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. 1994;271(2-3):371-8.
202. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(7):836-46.

203. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. En: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Cuarta edición. International Agency for Research on cancer. Lyon, 2010. p 13.
204. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(60):1751-6.
205. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1721-6.
206. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, Denecke T, Elgeti F, Pascher A, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010;91(1):101-9.
207. Ruf J, Steffen I, Mehl S, Rosner C, Denecke T, Pape UF, et al. Influence of attenuation correction by integrated low-dose CT on somatostatin receptor SPECT. *Nucl Med Commun*. 2007;28(10):782-8.
208. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36(3):228-47.
209. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(6):319-42.
210. Sainz-Esteban A, Prasad V, Schuchardt C, Zachert C, Carril JM, Baum RP. Comparison of sequential planar 177Lu-DOTA-TATE dosimetry scans with 68Ga-DOTA-TATE PET/CT images in patients with metastasized neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(3):501-11.
211. Saltykow S. Beiträge zur Kenntnis der "karzinoiden Darmtumoren". *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1912;15:302-7.

212. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(3):394-404.
213. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World J Surg.* 2002;26(10):1267-71.
214. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol.* 2004;5(12):718-26.
215. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Corleto V, Danieli R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol.* 2003;23(6):1687-95.
216. Schirmer WJ, Melvin WS, Rush RM, O'Dorisio TM, Pozderac RV, Olsen JO, et al. Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. *Surgery.* 1995;118(6):1105-13.
217. Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kühn T, Kreienberg R, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2381-9.
218. Scholte AJ. Ein Fall von Angioma teleangiectaticum Cutis mit chronischer Endocarditis und malignem Dünndarmcarcinoid. *Beitr Pathol.* 193;86:440-3.
219. Schonbrunn A. Somatostatin receptors present knowledge and future directions. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S17-21.
220. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S69-72.
221. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.* 2004;100(4):801-6.
222. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et

- al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*. 2002;94(2):331-43.
223. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med*. 1987;28(10):1625-36.
224. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2002;37(2):127-35.
225. Smit AJ, van Essen LH, Hollema H, Muskiet FA, Piers DA. Meta-[I-131]iodobenzylguanidine uptake in a nonsecreting paraganglioma. *J Nucl Med*. 1984;25(9):984-6.
226. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;5(4):211-9.
227. Solcia E, C. Capella, G. Kloppel, P.U. Heitz, L.H. Sobin and J. Rosai. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. En: Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. *Histologic typing of endocrine tumours, WHO international histological classification of tumours*. Springer Verlag. Heidelberg-New York, 2000. p 57–67.
228. Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE, Goetzl EJ. Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem*. 1989;264(2):949-52.
229. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-82.

230. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, et al. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S73-7.
231. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol.* 1995;144(1):49-59.
232. Tabuenca Dopico O, Gutiérrez Mendiguchía C, Rego Iraeta A. [Incidental diagnosis of lymph node tuberculosis in an 111-indium-octreotide scintigraphy during a study of acromegaly]. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25(3):193-7.
233. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(2):285-92.
234. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 Suppl 1:S27-51.
235. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest.* 2001;119(4):1143-50.
236. THORSON A, BJORCK G, BJORKMAN G, WALDENSTROM J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J.* 1954;47(5):795-817.
237. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol.* 2002;75 Spec No:S24-30.

238. Tranfaglia C, Cardinali L, Gattucci M, Scialpi M, Ferolla P, Sinzinger H, et al. (111)In-pentetreotide SPET/CT in carcinoid tumours: is the role of hybrid systems advantageous in abdominal or thoracic lesions? *Hell J Nucl Med.* 2011;14(3):274-7.
239. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. En: Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer Verlag. Heidelberg, 1999. p 32.
240. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(8):934-44.
241. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. En: Travis WD, Muller-Hermelink H-K, Harris CC, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on cancer. Lyon, 2004. p 19.
242. Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med.* 1997;27(2):142-51.
243. Tsui BM, Gullberg GT, Edgerton ER, Ballard JG, Perry JR, McCartney WH, et al. Correction of nonuniform attenuation in cardiac SPECT imaging. *J Nucl Med.* 1989;30(4):497-507.
244. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340(4):265-71.
245. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl.* 2006;12(3):448-56.

246. Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC, Kwkkeboom DJ, Bakker WH, Mulder AH, et al. Somatostatin analogue scintigraphy in granulomatous diseases. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(6):497-502.
247. VERNER JV, MORRISON AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958;25(3):374-80.
248. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer.* 2006;53(1):111-5.
249. Vincent JM, Trainer PJ, Reznick RH, Marcus AJ, Dacie JE, Armstrong P, et al. The radiological investigation of occult ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Radiol.* 1993;48(1):11-7.
250. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson N. Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience. *Surgery.* 1991;109(1):1-11; discussion 111.
251. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):148-55.
252. von Falck C, Boerner AR, Galanski M, Knapp WH. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of 18F-FDG and 68Ga-DOTATOC PET/CT datasets demonstrates different degrees of differentiation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(5):812.
253. Von Moll L, McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Gross MD, Lloyd R, et al. Iodine-131 MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumors other than pheochromocytoma and neuroblastoma. *J Nucl Med.* 1987;28(6):979-88.
254. Wang J, Cortina G, Wu SV, Tran R, Cho JH, Tsai MJ, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med.* 2006;355(3):270-80.
255. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg.* 2010;145(3):276-80.

256. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med (Berl)*. 1998;76(9):637-47.
257. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21(4):349-53.
258. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas; hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA*. 1927;89:348-55.
259. Wong KK, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of 111-in pentetreotide SPECT/CT fusion imaging of neuroendocrine tumors. *Acad Radiol*. 2010;17(3):291-7.
260. Wong KK, Wynn EA, Myles J, Ackermann RJ, Frey KA, Avram AM. Comparison of single time-point [111-In] pentetreotide SPECT/CT with dual time-point imaging of neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med*. 2011;36(1):25-31.
261. Woodside KJ, Townsend CM, Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(6):742-56.
262. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagher C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
263. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):348-52.
264. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):220-5.

265. Zatelli MC, Maffei P, Piccin D, Martini C, Rea F, Rubello D, et al. Somatostatin analogs in vitro effects in a growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2104-9.
266. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut.* 1996;39(4):562-8.
267. ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1955;142(4):709-23; discussion, 24-8.

ANEXOS

FOCOS

Num	Localización Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	Tipo SPECTCT	Nuevo Foco	Confir Foco Dudoso	Mejora Loc	Loc GC	LocSPECTCT	Localización Definitiva	Deco Def
1	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
2	No NET			Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Si	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	No TNE
3	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	Si	Tórax	Tórax	Otros	No TNE
4	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	No TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
5	TOD	TNE		Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	No	Hígado	Hígado	Hígado	No TNE
6	TOD	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
7	No NET			No	No	No	No TNE	No	No	No	Tórax	Tórax	Otros	No TNE
8	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. No TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Otros	No TNE
9	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	No	No TNE	Sí	Si (PulmonD)	No	No	No	Tórax	Tórax	Pulmón	No TNE
10	No NET			No	No	No	No TNE	No	No	No	CyC	CyC	Otros	No TNE
11	Glomus carotídeo			Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	CyC	CyC	Otros	TNE
12	No NET	No TNE		No	No TNE	Sí	Si (Adp curma)	No	No	No	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	No TNE
13	No NET	No TNE		Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	No TNE
14	No NET	No TNE		Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Pulmón	No TNE
15	No NET	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
16	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopélvicas	TNE
17	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	No TNE	Sí	Si (Hígado)	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
18	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
19	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
20	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
21	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
22	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopélvicas	TNE
23	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	No TNE	Sí	Si (Hígado)	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
24	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
25	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
26	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
27	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
28	Estómago	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
29	I. delgado	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
30	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
31	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
32	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Hígado	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
33	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	No TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
34	I. grueso	TNE		Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
35	Broncopulmonar	TNE		No	No	No	No TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
36	No NET	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
37	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
38	Otros	TNE		No	No	No	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	TNE
39	Otros	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
40	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
41	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE

FOCOS

Num	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TipoSPECTCT	NuevoFoco	ConfirFocoDudos	MejoraLoc	Loc GC	LocSPECTCT	LocDefinitiva	Deco Def
42	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
43	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
44	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Hígado	Tórax	Pulmón	TNE
45	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
46	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	No	Prob. No TNE	Sí	TNE	Sí (Suprarrenal)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Otros	TNE
47	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
48	Estómago	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE
49	Otros	TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	TNE
50	TOD	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	Sí	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Adp Abdominopélvicas	TNE
51	TOD	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	Sí	Tórax	Hueso	Hueso	TNE
52	TOD	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Hueso	Hueso	TNE
53	TOD	TNE	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
54	TOD	TNE	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
55	TOD	TNE	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
56	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
57	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	No TNE
58	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
59	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
60	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Tórax	Otros	No TNE
61	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
62	Glomus carotídeo	TNE	Sí	Prob. No TNE	Sí	Sí	No TNE	No	No	Sí	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
63	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
64	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
65	No NET	No TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE
66	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
67	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Hígado	Hígado	TNE
68	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
69	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
70	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
71	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
72	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
73	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
74	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
75	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
76	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
77	Páncreas	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
78	Páncreas	TNE	No	No	Sí (Páncreas)	Sí	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
79	Páncreas	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	Sí	Prob. TNE	No	No	Sí	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
80	Páncreas	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	Sí	No TNE	No	No	Sí	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
81	Páncreas	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
82	Páncreas	TNE	Sí	Indeterminado	Sí	Sí	Prob. No TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Hueso	Otros	No TNE

FOCOS

Num	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TipoSPECTCT	NuevoFoco	ConfirFocoDudos	MejoraLoc	Loc GC	LocSPECTCT	LocDefinitiva	Deco Def
83	Páncreas			No		Sí	TNE	Si (Páncreas)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
84	Páncreas			Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. TNE	No	No	Si	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
85	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
86	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	No	TNE	Sí	TNE	Si (Páncreas)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
87	Páncreas			No	TNE	Sí	TNE	Si (Adp Abd)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopelvicas	TNE
88	Páncreas			Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
89	Estómago	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Si	Si	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
90	No NET	No TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
91	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
92	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
93	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
94	Glomus carotídeo	TNE		No	No	No	No	No	No	No				No TNE
95	Otros	TNE		Sí	No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	TNE
96	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
97	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
98	Otros	TNE		No	No	No	No	No	No	No				TNE
99	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
100	I. delgado	TNE		No	No	No	No	No	No	No				No TNE
101	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
102	No NET			No	No	No	No	No	No	No				No TNE
103	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Si	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
104	Estómago	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
105	I. grueso	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
106	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
107	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
108	No NET	No TNE		No	No	No	No	No	No	No				No TNE
109	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
110	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
111	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
112	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Hueso	Hueso	Hueso	TNE
113	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Hueso	Hueso	Hueso	TNE
114	No NET			Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Si	Si	CyC	CyC	Tiroides	No TNE
115	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Tórax	Hueso	Hueso	TNE
116	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
117	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
118	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No				No TNE
119	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
120	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
121	Páncreas	TNE		No	TNE	Sí	Prob. TNE	Si (Páncreas)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
122	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
123	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE

FOCOS

Num	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TipoSPECTCT	NuevoFoco	ConfirFocoDudos	MejoraLoc	Loc GC	LocSPECTCT	LocDefinitiva	Deco Def
124	Páncreas	TNE	No	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. TNE	Si (Páncreas)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
125	I. grueso	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
126	Páncreas	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	No TNE
127	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
128	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	No TNE	Si (Páncreas)	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
129	Páncreas	TNE bien diferenciado	2	No	No	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Hueso	Hueso	Otros	No TNE
130	Broncopulmonar	TNE	Sí	Indeterminado	Sí	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
131	Broncopulmonar	TNE	Sí	Prob. TNE	Sí	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
132	Broncopulmonar	TNE	Sí	TNE	Sí	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
133	Páncreas	TNE	Sí	TNE	Sí	Sí	TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
134	No NET	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
135	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	TNE	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
136	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
137	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
138	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
139	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
140	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
141	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
142	No NET	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	No TNE
143	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
144	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	Sí	TNE	Si (Pulmón)	No	No	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
145	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Otros	No TNE
146	Otros	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
147	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
148	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Hígado	Hígado	TNE
149	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
150	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Hueso	Abd.Inf.	Adp Abdominopélvicas	TNE
151	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Hueso	Hueso	TNE
152	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Hueso	Hueso	Hueso	TNE
153	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
154	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
155	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
156	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Inf.	Hueso	Hueso	TNE
157	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
158	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	No	No	Sí	Prob. TNE	Si (Adp/Abd S)	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopélvicas	TNE
159	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopélvicas	TNE
160	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Adp Abdominopélvicas	TNE
161	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Indeterminado	No	No	Sí	CyC	CyC	Adp Cervicotorácicas	No TNE
162	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Indeterminado	No	No	Sí	CyC	CyC	Adp Cervicotorácicas	No TNE
163	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
164	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE

FOCOS

Num	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TiposPECTCT	NuevoFoco	ConfirFocoDudos	MejoraLoc	Loc GC	LocSPECTCT	LocDefinitiva	Deco Def
165	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Pulmón	TNE
166	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
167	Glomus carotídeo	TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
168	No NET	No TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
169	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Hígado	Hígado	TNE
170	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
171	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
172	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Hígado	Hígado	TNE
173	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
174	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
175	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Tórax	Hígado	Hígado	TNE
176	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
177	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
178	Estómago	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	TNE	No	No	No	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	TNE
179	Glomus carotídeo	TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
180	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Si	Tórax	Tórax	Adp Cervicotorácicas	TNE
181	I. delgado	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Captación intestinal y Vesícula	TNE
182	Otros	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	Sí	TNE	Si (Pala iliaca)	No	No	No	Abd.Sup.	Hueso	TNE
183	Otros	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	Sí	TNE	Si (Pelvis)	No	No	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Adp Abdominopélvicas	TNE
184	Otros	TNE pobremente diferenciado	3	No	No	Sí	TNE	Si (Pelvis)	No	No	Abd.Inf.	Abd.Inf.	Adp Abdominopélvicas	TNE
185	No NET			Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Si	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Páncreas	No TNE
186	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Si	Hígado	Hígado	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
187	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Si	Si	Abd.Sup.	Abd.Sup.	Captación intestinal y Vesícula	No TNE
188	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
189	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
190	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Si	No	Hígado	Hígado	Hígado	TNE
191	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	TNE	No	No	No	No	No	Hígado	No TNE
192	No NET	No TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE
193	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No TNE	No TNE

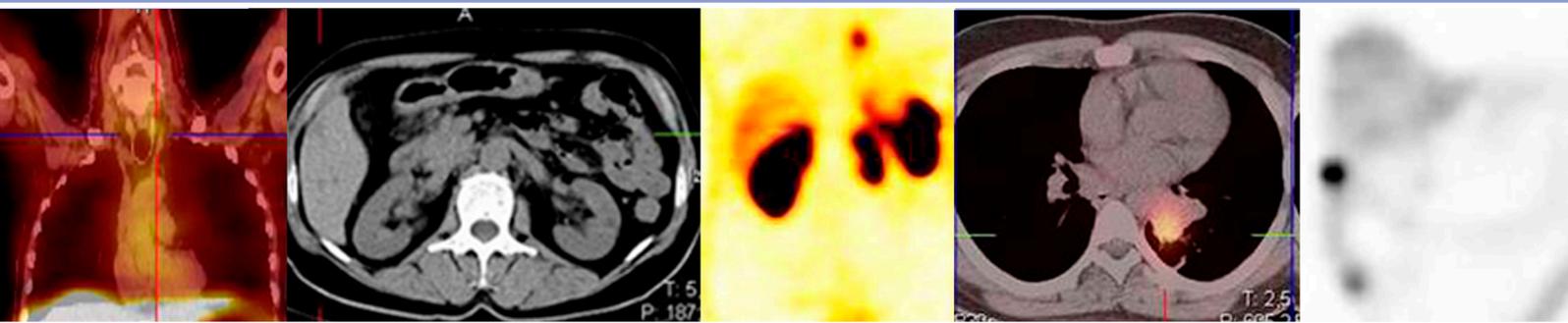
PACIENTE

Num	Edad	Sexo	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TipoSPECTCT	Nuevo Si/No	Confirma Foco Dudoso Si/No	Mejora Localización Si/No	Num	Diagnostico Definitivo
1	70,00	Mujer	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
2	75,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
3	65,00	Mujer	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
4	65,00	Mujer	TOD	TNE		No		No		No	No	No	0	No TNE
6	69,00	Hombre	No NET			Sí	TNE	Sí	TNE	Sí	Sí	Sí	1	TNE
7	57,00	Hombre	No NET			No		No		No	No	No	0	No TNE
8	60,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. No TNE	Sí (PulmónD)	No	Sí	0	No TNE
10	62,00	Hombre	No NET			No		No		No	No	No	0	No TNE
11	70,00	Mujer	Glomus carotídeo			Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	0	TNE
14	69,00	Hombre	No NET	No TNE		Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	Sí (Adp Carina)	No	Sí	0	No TNE
15	59,00	Mujer	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	0	No TNE
21	65,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	Sí (Hígado)	No	No	0	TNE
26	64,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	Sí (Hígado)	No	Sí	0	TNE
28	76,00	Hombre	Esófago	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	No	1	No TNE
29	58,00	Mujer	I. delgado	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	0	No TNE
32	56,00	Mujer	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
33	77,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	2	No		No		No	No	No	0	TNE
34	64,00	Mujer	I. grueso	TNE		Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
35	49,00	Mujer	Broncopulmonar	TNE		No		No		No	No	No	0	No TNE
36	80,00	Mujer	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
37	58,00	Hombre	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
38	44,00	Mujer	Otros	TNE		No		No		No	No	No	0	TNE
39	45,00	Mujer	Otros	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	No	0	No TNE
40	18,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
41	58,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No		No		No	No	No	0	No TNE
45	64,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	Sí (Suprarenal)	No	Sí	0	TNE
48	73,00	Hombre	Esófago	TNE bien diferenciado	2	No		No		No	No	No	0	No TNE
49	49,00	Hombre	Otros	TNE		No		No		No	No	No	0	TNE
50	58,00	Mujer	TOD	TNE		Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
57	16,00	Mujer	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
59	80,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	2	TNE
61	80,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
62	68,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE		Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
63	71,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
64	76,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
65	57,00	Hombre	No NET	No TNE		No		No		No	No	No	0	No TNE
66	50,00	Mujer	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	3	TNE
71	56,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
73	56,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
76	54,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE

PACIENTE

Num	Edad	Sexo	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	SPECTCT	TipoSPECTCT	Nuevo Si/No	Confirma	Foco	Dudoso	Si/No	Num	Mejora	Localización	Si/No	Num	Diagnóstico	Definitivo
77	84,00	Mujer	Páncreas			Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	Sí			Sí	2			Sí	3		TNE
81	84,00	Mujer	Páncreas			Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	Sí			Sí	3			Sí	3		TNE
85	69,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	No			No	0			No	0		TNE
88	87,00	Hombre	Páncreas			Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Adip Abd S)	No			Sí	0			Sí	1		TNE
89	51,00	Hombre	Estómago	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	Prob. No TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		No TNE
90	75,00	Mujer	No NET	No TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			No	0			No	0		TNE
91	80,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	No		No		No TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
92	75,00	Mujer	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
93	20,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
94	58,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE		No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
95	54,00	Hombre	Otros	TNE		Sí	No TNE	Sí	No TNE	No TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
96	76,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No		No		No TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
97	72,00	Hombre	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No		No		No TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
98	43,00	Mujer	Otros	TNE		No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		TNE
99	48,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No TNE	No	Sí			No	0			Sí	1		No TNE
100	44,00	Mujer	I. delgado	TNE		No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
101	65,00	Hombre	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
102	81,00	Hombre	No NET			No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
103	35,00	Mujer	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	Prob. No TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		No TNE
104	72,00	Hombre	Estómago	TNE bien diferenciado	1	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
105	51,00	Hombre	I. grueso	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		No TNE
106	60,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	Prob. TNE	Prob. TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
107	49,00	Hombre	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
108	65,00	Mujer	No NET	No TNE		No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
109	75,00	Mujer	TOD	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			Sí	0			Sí	5		TNE
114	64,00	Hombre	No NET			Sí	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	Prob. No TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		No TNE
116	66,00	Hombre	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
117	29,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
118	69,00	Hombre	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
119	55,00	Mujer	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	No			Sí	0			Sí	2		TNE
122	55,00	Mujer	Páncreas	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	No			Sí	0			Sí	1		TNE
125	84,00	Hombre	I. grueso	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	No TNE	No TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		No TNE
126	67,00	Mujer	Páncreas	TNE bien diferenciado	2	No		No		TNE	No	No			No	0			No	0		No TNE
127	53,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	TNE	No	Sí			Sí	1			Sí	1		TNE
129	41,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	2	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	TNE	Sí	Sí			Sí	1			Sí	1		TNE
132	74,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE		Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	Sí			Sí	3			Sí	3		TNE
133	71,00	Mujer	Páncreas			Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
134	30,00	Mujer	No NET			Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		No TNE
135	60,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	No	No			Sí	0			Sí	1		TNE
137	60,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	Sí	TNE	Sí	TNE	TNE	Sí (Páncreas)	No			No	0			No	0		TNE

PACIENTE														
Num	Edad	Sexo	Loc Tumor	Diferenciación	Grado	GC	Tipo GC	SPECTCT	TipoSPECTCT	Nuevo Si/No	Confirma Foco Dudoso Si/No	Mejora Localización Si/No	Num	Diagnóstico Definitivo
							Prob. No TNE	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
139	30,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Prob. No TNE	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
140	32,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	No	Indeterminado	No	TNE	No	No	No	0	No TNE
141	19,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
142	64,00	Hombre	No NET	TNE bien diferenciado	Sí	Indeterminado	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	No	Sí	0	No TNE
143	70,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. TNE	Sí	TNE	Sí (Pulmón)	No	Sí	0	TNE
146	75,00	Hombre	Otros	TNE bien diferenciado	1	No	Indeterminado	No	Indeterminado	No	No	No	0	No TNE
148	59,00	Mujer	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
150	60,00	Mujer	I. grueso	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
159	48,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	Sí (Adp Abd S)	No	Sí	0	TNE
160	48,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	TNE	No	Sí	Sí	1	TNE
161	79,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	Sí	Indeterminado	Sí	Indeterminado	No	Sí	Sí	2	No TNE
164	55,00	Hombre	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
167	38,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE	No	No	TNE	No	TNE	No	No	No	0	No TNE
168	53,00	Mujer	No NET	No TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	0	No TNE
170	57,00	Mujer	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	0	TNE
173	58,00	Mujer	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	0	TNE
176	58,00	Mujer	Páncreas	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	No	0	TNE
178	81,00	Mujer	Estómago	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	TNE	No	No	No	0	No TNE
179	77,00	Mujer	Glomus carotídeo	TNE	No	No	No	No	Indeterminado	No	No	No	0	No TNE
180	43,00	Hombre	Broncopulmonar	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	No	Sí	0	TNE
181	64,00	Mujer	I. delgado	TNE pobremente diferenciado	3	Sí	Prob. No TNE	Sí	No TNE	No	No	Sí	0	TNE
182	68,00	Hombre	Otros	TNE pobremente diferenciado	3	No	Prob. No TNE	Sí	TNE	Sí (Pelvis)	No	No	0	TNE
185	76,00	Mujer	No NET	TNE pobremente diferenciado	Sí	Indeterminado	Indeterminado	Sí	Prob. No TNE	No	Sí	Sí	1	No TNE
188	67,00	Hombre	Páncreas	TNE bien diferenciado	1	Sí	TNE	Sí	TNE	No	Sí	Sí	1	TNE
191	67,00	Hombre	Glomus carotídeo	TNE bien diferenciado	1	No	No	No	No	No	No	No	0	No TNE
192	53,00	Mujer	No NET	No TNE	No	No	No	No	No	No	No	No	0	No TNE
193	72,00	Mujer	I. delgado	TNE bien diferenciado	2	No	No	No	No	No	No	No	0	No TNE



Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid