

Una nueva modalidad diagnóstica para la detección de tumores neuroendocrinos con ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT. Caso clínico

Horacio Amaral¹, Rossana Pruzzo¹, Francisca Redondo¹, M. Cecilia Gil², Alejandra Pizarro¹, Hernán de la Fuente³, Jean M. Butte³ y T.M. Irene Coudeu¹

Detection of neuroendocrine tumors by positron emission tomography-computed tomography with ^{68}Ga -DOTATATE. Report of one case

We report a 74-year-old male with liver metastases from a neuroendocrine tumor (NET) of unknown origin. Conventional imaging studies with ultrasound, computed tomography, colonoscopy and Positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) with ^{18}F Fluorodeoxyglucose did not identify the site of origin of the primary tumor. The patient was submitted for a PET/CT scan with a new radiopharmaceutical, the somatostatin analogue ^{68}Ga -DOTATATE. This new technique demonstrated increased focal uptake at the ileocecal valve. This lesion and other two liver metastases were surgically removed. The histopathology and immunohistochemistry analysis confirmed the diagnosis of NET (carcinoid). This case illustrates the advantages of the PET/CT scan with ^{68}Ga -DOTATATE (Rev Méd Chile 2009; 137: 537-41).

(Key words: ^{68}Ga -DOTATATE; Neuroendocrine tumors; Tomography, emission computed)

Recibido el 26 de junio, 2008. Aceptado el 10 de octubre, 2008.

¹Centro de Medicina Nuclear y PET/CT Fundación Arturo López Pérez (FALP), ²CGM Nuclear y ³Servicio de Cirugía FALP y Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se caracterizan por presentar sobreexpresión de receptores de somatostatina (SST) en su superficie celular. La SST es un pequeño péptido regulador, produci-

do principalmente por la hipófisis, con efecto inhibidor de la hormona de crecimiento con una vida media fisiológica de sólo un par de minutos. Debido a esta última particularidad se han desarrollado diversos péptidos análogos de la SST que mantienen su afinidad por los receptores respectivos, pero con vida media fisiológica prolongada permitiendo su uso tanto con fines diagnósticos¹ como terapéuticos²⁻⁴. La mayoría de dichos análogos están constituidos por una cadena de 5 u 8 aminoácidos conocidos como pentreotidos u oc-

Correspondencia a: Dr. Horacio Amaral. Centro de Medicina Nuclear y PET/CT Fundación Arturo López Pérez. Av. Rancagua 878, 7500921. Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: (569) 92303510. Fax: (562) 2101346. E mail: amaralh@falp.org

treatidos. Existen 5 subtipos conocidos de receptores de SST (ss_1 - ss_5), los TNE tienen mayor expresión principalmente de los receptores ss_2 .

La incorporación de la "tomografía por emisión de positrones" (PET por su sigla en inglés) representa un importante avance en el campo de las imágenes médicas, especialmente en oncología, por entregar información de tipo metabólica o molecular⁹. Cuando a ella se le incorpora en el mismo aparato un tomógrafo computado multicorte (CT), se obtienen simultáneamente imágenes funcionales y anatómicas fusionadas conocidas como PET/CT. Con ello se logra sumar en una sola imagen las ventajas del comportamiento molecular expresadas en PET y la fina estructura anatómica revelada por el CT. El radiofármaco emisor de positrones más utilizado a la fecha es la ¹⁸Flúor-deoxi-glucosa (¹⁸FDG) que representa el grado del metabolismo glucídico en los diversos tejidos. Sin embargo, la sensibilidad de ¹⁸FDG-PET en los TNE depende de su grado de diferenciación. En los más diferenciados su rendimiento es limitado debido a su escasa actividad metabólica^{10,11}.

Con el reciente resurgimiento de generadores de Germanio-68/Galio-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) basados en la larga vida media del padre (⁶⁸Ge) de 270,95 días es posible contar localmente con uno de estos aparatos para producir diariamente ⁶⁸Ga¹²⁻¹⁴. Recientemente se ha incorporado uno de estos generadores en nuestro país (Cyclotron Co., Rusia) permitiendo la disponibilidad permanente de este radioisótopo emisor de positrones con una vida media de sólo 68 minutos lo que origina una muy baja dosis de radiación a los pacientes. Las características de este radionucleido permiten una adecuada marcación estable a través de un procedimiento radioquímico simple de péptidos análogos de la SST, tal como DOTA⁰-Tyr³-octreotate (DOTATATE)¹⁵. Una vez que el radiofármaco es inyectado al paciente éste se fija específicamente en las células que presentan sobreexpresión de receptores de SST como ocurre con los TNE y sus metástasis.

Hasta donde sabemos, nuestro centro es el primero en Latinoamérica en incorporar esta novel tecnología de imágenes moleculares PET/CT para identificar específicamente tumores con sobreexpresión de receptores de SST.

A continuación presentamos el caso clínico de un paciente portador de un tumor neuroendocrino metastásico donde el nuevo examen PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTATATE permitió detectar el tumor primario desconocido y efectuar una adecuada etapificación, modificando la conducta terapéutica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 74 años sin antecedentes médicos o familiares de importancia. Consultó en servicio de urgencia en septiembre de 2007 por dolor abdominal en hipocondrio derecho, afebril, sin vómitos ni alteraciones del tránsito intestinal. El examen físico no fue concluyente por lo que se solicitaron exámenes de laboratorio e imágenes. En los análisis destacaba una proteína C reactiva de 7,2 mg/dL, leucocitos 8.080/mm³ con 67,8% de neutrófilos y amilasa normal. Una ecotomografía demostró una lesión sólido-quística compleja de alrededor de 5 cm en el lóbulo izquierdo del hígado. La tomografía computada de abdomen reveló una probable colecistitis aguda y una lesión focal hepática sospechosa de absceso. Se efectuó colecistectomía y biopsia de la lesión hepática. No se identifican otras lesiones abdominales durante la exploración quirúrgica. El estudio anatomopatológico demuestra una metástasis hepática de tumor neuroendocrino con inmunohistoquímica concordante.

Se solicitó un PET/CT con ¹⁸FDG de cuerpo entero el que mostró sólo captación fisiológica en diversos órganos sin observarse un incremento significativo del metabolismo glucídico de la metástasis del lóbulo izquierdo del hígado en comparación con el resto del parénquima hepático (Figura 1). Una colonoscopia en búsqueda del tumor de origen fue catalogada como normal.

Tres meses más tarde se realizó un examen PET/CT utilizando el nuevo radiofármaco ⁶⁸Ga-DOTATATE (CGM Nuclear, Santiago-Chile) recientemente incorporado a nuestro centro. El control de calidad del producto reveló una pureza radioquímica superior al 99%. Se inyectaron por vía e.v. 111 MBq (3 mCi) del radiotrazador. Cincuenta minutos más tarde se registraron imágenes PET/CT 3D de cuerpo entero en un aparato Biograph 6 HiRez P3D (Siemens Medical Systems, USA). El

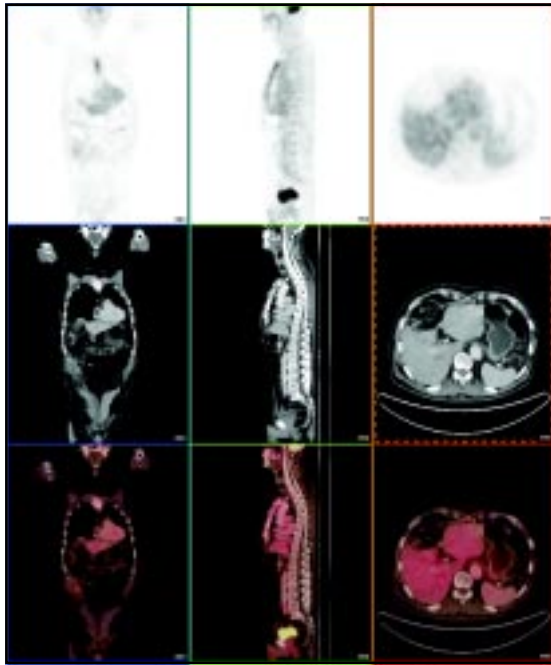


Figura 1. Imágenes PET/CT a nivel del hígado. Fila superior: Cortes PET con ^{18}F FDG en ejes coronal, sagital y axial que muestra metabolismo glucídico similar en la metástasis del lóbulo izquierdo del hígado y en el resto del parénquima hepático. Fila central: Imágenes de tomografía axial computada al mismo nivel de la fila superior. Fila Inferior: Imagen de fusión PET/CT correlacionando metabolismo de la glucosa marcada y localización anatómica.

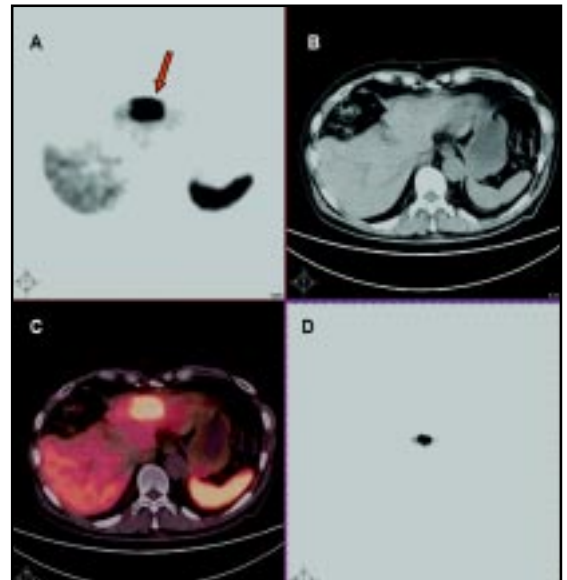


Figura 2. Imágenes PET/CT a nivel del hígado. (A) Cortes axiales PET con ^{68}Ga -DOTATATE que muestra sobreexpresión focal de receptores de SST en la metástasis de TNE de lóbulo izquierdo del hígado (flecha). (B) Imagen de tomografía axial computada al mismo nivel. (C) Imagen de fusión PET/CT correlacionando incremento focal de receptores de SST con la localización anatómica. (D) Corte coronal PET a nivel de la lesión hepática.

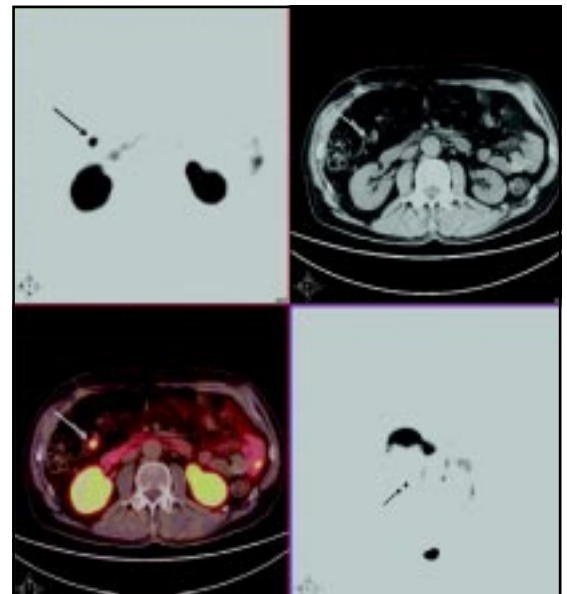


Figura 3. Imágenes PET/CT a nivel de la válvula ileocecal. (A) Cortes axiales PET con ^{68}Ga -DOTATATE que muestra sobreexpresión focal de receptores de SST en la región de la válvula ileocecal sugerente del TNE primario (flecha). (B) Imagen de tomografía axial computada al mismo nivel. (C) Imagen de fusión PET/CT correlacionando incremento focal de receptores de SST con la localización anatómica. (D) Corte coronal PET a nivel de la válvula ileocecal.

examen mostró, además de la intensa captación del radiofármaco en la metástasis del lóbulo hepático izquierdo (Figura 2) y un segundo foco de sobreexpresión de receptores de SST situado en un asa de ileon distal en la región de la válvula ileocecal altamente sugerente de corresponder al tumor primario (Figura 3). No se encontraron otros focos patológicos.

El paciente fue sometido a una nueva cirugía mediante laparotomía sub-costal identificándose un nódulo de 16 mm en el ileon terminal, vecino a la válvula ileocecal, sin extensión regional macroscópica. Se efectúa resección del ileon terminal, ciego y apéndice cecal mediante laparotomía sub-costal ampliada. En el mismo acto se extirpa la metástasis hepática mediante hepatectomía izquierda. Como hallazgos intraoperatorio se identifica una segunda metástasis de 8 mm del segmento VII del hígado la que se reseca en cuña. La anatomía patológica confirmó un carcinoma neuroendocrino de bajo grado del ileon terminal de 16 mm que infiltraba el espesor de la pared y con penetración linfovascular, 6 linfonodos regionales sin tumor y 2 metástasis hepáticas de carcinoma neuroendocrino de también de bajo grado, la ya conocida de 4,1 cm y otra de 0,8 cm.

DISCUSIÓN

La cintigrafía planar o SPECT con ^{111}In -[DTPA⁰-D-Phe¹]-Octreotido ha demostrado tener gran eficacia en el diagnóstico, etapificación y seguimiento de TNE, con rendimiento superior a la resonancia magnética, tomografía computada y a las determinaciones de cromogranina A en plasma. Sin embargo, la resolución y calidad de las imágenes está limitada por las condiciones inherentes a la propia técnica¹⁶. A ello se agrega su costo elevado y disponibilidad restringida por la necesidad de importar el radiofármaco para cada paciente. Tal como lo demuestra este caso la nueva tecnología PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE¹⁷⁻¹⁹, fue claramente

superior al resto de las imágenes practicadas entregando información clínicamente relevante no detectada previamente. Este examen permitió identificar la localización del tumor de origen en la región ileocecal lo que no había ocurrido con ninguno de los otros exámenes tales como tomografía computada con medio de contraste oral y endovenoso y colonoscopia. Como era de esperar en este caso el PET/CT con ^{18}F FDG no aportó información útil debido al bajo metabolismo glucídico de estos tumores.

Los hallazgos del examen PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE permitieron cambiar la conducta clínica indicándose una resección parcial del intestino delgado y de las metástasis hepáticas. Como ya es sabido este tipo de tumores presenta una mala respuesta a la quimio-radioterapia, siendo la cirugía la mejor herramienta terapéutica con intención curativa. En el caso de enfermedad inoperable o diseminada hoy en día la mejor opción disponible es la terapia sistémica con los mismos péptidos análogos de la SST marcados ^{90}Y o ^{177}Lu ^{20,21} los que por su emisión de partículas β entregan altas dosis de radiación selectiva en los sitios con sobreexpresión de receptores de SST.

En conclusión, el uso de la tecnología PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE presenta ventajas sobre los exámenes convencionales al mostrar en una sola imagen de fusión la sobreexpresión local de receptores de somatostatina. Las imágenes PET/CT obtenidas con esta técnica son claramente de mejor resolución, menor costo y de disponibilidad permanente en comparación con la cintigrafía SPECT con ^{111}In -Octreotide. Por lo tanto, el estudio con imágenes PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE debería ser la técnica de elección para el diagnóstico, etapificación, re-etapificación y control de tratamiento de los tumores neuroendocrino. Adicionalmente esta técnica permite identificar aquellos pacientes con enfermedad metastásica residual de TNE que se beneficiarían con tratamiento sistémico con péptidos radiactivos.

REFERENCIAS

1. RUFINI V, CALCAGNI ML, BAUM RP. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Semin. Nucl Med* 2006; 36: 228-47.

2. BODEI L, CREMONESI M, GRANA C, ROCCA P, BARTOLOMEI M, CHINOL M, PAGANELLI G. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA]0-Tyr3-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumores. *Eur J Nucl Med* 2004; 31: 1038-46.

3. KALTAS GA, PAPADOGIAS D, MAKRAS P, GROSSMAN A. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 683-99.
4. AMARAL H. Peptide Receptor Therapy with 90Y-DOTATOC: The Emerging Experience in Chile. In: Marco Chinol and Giovanni Paganelli, editors. *Radionuclide Peptide Cancer Therapy*. New York: Taylor & Francis Group, 2006.
5. KUBOTA A, YAMADA Y, KAGIMOTO S, SHIMATSU A, IMAMURA M, TSUDA K ET AL. Identification of somatostatin receptor subtype and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *Clin Invest* 1994; 93: 1321-5.
6. REUBI JC, WASER B, SCHAEER JC, LAISSUE JA. Somatostatin receptors subtypes sst1-sst-5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtypes-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836-46.
7. SCHILLACI O. Functional-anatomical image fusion in neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 129-34.
8. REUBI JC, SCHÄR JC, WASER B, WENGER S, HEPPELER A, SCHMITT JS, MÄCKE HR. Affinity profiles for human somatostatin receptors subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-82.
9. JUNIK R, DROBICK P, MALKOWSKI B, KOBUS-BLACHINIO. The role of positron emission tomography (PET) in diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET). *Adv Med Sci* 2006; 51: 66-8.
10. PAPI S, URBANO N, OBENHAUS ER AND CHINOL M. The Labeling of Peptides with Positron-Emitting Radionuclides: The Importance of PET in Cancer Diagnosis. In: Marco Chinol and Giovanni Paganelli, editors. *Radionuclide Peptide Cancer Therapy*. New York: Taylor & Francis Group, 2006.
11. ADAMS S, BAUM R, RINK T, SCHUMM-DRAGER PM, USADLE KH, HOR G. Limited value of fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 79-83.
12. KOUKOURAKI S, STRAUSS LG, GEORGIOULIAS V, EISENHUT M, HABERKORN U, DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A. Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1115-22.
13. ZHERMOSEKOV KP, FILOSOFOV DV, BAUM RP, ASCHOFF P, BIHL H, RAZBASH AA ET AL. Processing of Generator-Produced ⁶⁸Ga for Medical applications. *J Nucl Med* 2007; 48: 1741-8.
14. BREEMAN WA, VERBRUGGEN AM. The ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator has high potential, but when can we use ⁶⁸Ga-labelled tracers in clinical routine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 978-81.
15. BREEMAN WA, DE JONG M, DE BLOIS E, BERNARD BF, KONIJNENBERG M, KRENNING EP. Radiolabelling DOTA-peptides with ⁶⁸Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 478-85
16. GABRIEL M, DECRISTOFORO C, KENDLER D, DOBROZEMSKY G, HEUTE D, UPRIMNY C ET AL. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr(3)-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508-18.
17. AL-NAHHAS A, WIN Z, SZYSZKO T, SINGH A, NANNI C, FANTI S, RUBELLO D. Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging. *Anticancer Research* 2007; 27: 4087-94.
18. AL-NAHHAS A, WIN Z, SZYSZKO T, SINGH A, KHAN S, RUBELLO D. What can gallium-68 PET add to receptor and molecular imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1897-901.
19. KOWALSKI J, HENZE M, SCHUHMACHER J, MÄCKE HR, HOFMANN M, HABERKORN U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [⁶⁸Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [¹¹¹In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 42-8.
20. CHINOL M, BODEI L, CREMONESI M, PAGANELLI G. Receptor-Mediated Radiotherapy with 90Y-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide: The Experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* 2002; 2: 141-7.
21. BAUM RP, PRASAD V, HOMMANN M, HORSCH D. Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results in Cancer Research* 2008; 170: 225-42.