

112339



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA  
(HECMR)

UTILIDAD DEL (111 In-DTPA-D- Phe)-  
OCTREOTIDO EN CIRUGIA GENERAL PARA  
EL ESTUDIO DE LOS TUMORES  
NEUROENDOCRINOS

TESIS CON  
FALLA EN LA CALIFICACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. DEMETRIO CELAYA COTERO

ASESOR : DR. JESUS ARENAS OSUNA



IMSS

MEXICO, D. F.

1997

1

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



No. del expediente: \_\_\_\_\_

**DR. ARTURO ROBLES PARAMO, DIVISION DE INVESTIGACION  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL (HECMR)\***



**DR. JESÚS ARENAS OSUNA,  
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y CIRUJANO  
ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL (HECMR)\*  
( ASESOR DE TESIS )**



**DR. JOSÉ FENIG RODRÍGUEZ,  
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL  
DEL (HECMR)\***

2

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

**DEDICATORIA.**

Domenica Celaya  
Dofere  
09/11/03  


**A DIOS.**

Por darme, la mas hermosa  
filosofia de la vida.

**A MIS PADRES.**

Por su maravilloso amor e insuperable  
apoyo.

**A MIS HERMANOS Y SOBRINAS**

Laura, Anabell, Noelia, Jorge,  
Georgina y Karina.

Por los hermosos momentos de  
felicidad, que compartimos.



**AGRADECIMIENTOS.**

**A los profesores del Departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza (HECMR) .**

**Al Dr. Héctor Abelardo Rodríguez Martínez. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de México (SS) .**

**A Gloria Rivero de Perea, citotecnólogo, del Hospital General de Zona No 194 (IMSS).**

**Y especialmente a Cecilia Esquivel, Diseñador Gráfico del Departamento de Enseñanza del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza (HECMR).**

4



**UTILIDAD DEL (111 In-DTPA-D-Phe)-OCTREOTIDO EN  
CIRUGÍA GENERAL PARA EL ESTUDIO DE LOS  
TUMORES NEUROENDOCRINOS.**

S



**INVESTIGADORES.**

**Dr. Demetrio Celaya Cotero.**

Residente de IV año de Cirugía General del (HECMR)\*.

**Dr. Jesús Arenas Osuna.**

Subjefe de enseñanza y Cirujano adscrito al Departamento de Cirugía General, del (HECMR)\*.

**Dra. Imelda Barrios R.**

Médico Nuclear adscrito, al Departamento de Medicina Nuclear del (HECMN Siglo XXI)\*\*.

**Dra. María Eugenia Galindo Rujano.**

Médico Patólogo adscrito al servicio de Anatomía Patológica del (HECMR)\*.

**Dr. Arturo Ysita Morales.**

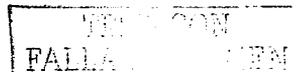
Médico Patólogo adscrito al servicio de Anatomía Patológica del (HECMR)\*.

\* HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

\*\* HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO

XXI.

6



## RESUMEN.

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de tumores distribuidos en hipófisis, suprarrenales, páncreas, tracto gastrointestinal, células C tiroideas. Tienen características comunes, la dificultad de localizarlos preoperatoriamente y poseer receptores para somatostatina. En 1987 Krenning introdujo la centellografía (111In-DTPA-Phe)-octreotido (OctreoScan), para la visualización de estos receptores. Con el objeto de conocer la utilidad de esta técnica se realizó en el Departamento de Cirugía General del HECMR, un estudio prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal de 1995 a 1996. Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino, 10 (38.46%) del sexo masculino y 16 (61.54%) del sexo femenino, edad media de 46 años. A todos se les aplicó la centellografía, positiva en 11 casos, 9 correspondieron a tumores gastroenteropancreáticos y 2 procesos inflamatorios, la sensibilidad general 75% y especificidad 84.61%, en los casos individuales alcanzó hasta 100%. El OctreoScan es una nueva técnica, altamente sensible para el estudio de los tumores neuroendocrinos.

7



TESIS DE ORIGEN  
MANCHADAS

**SUMMARY.**

The neuroendocrine tumors are an heterogeneous group, it distributed on hipofisis, suprarrenals, pancreas, gastrointestinal tract, tiroids C cells and others tissues. They have comun characteristics, the difficult for preoperative localization and to have somatostatin receptors. In 1987 Krenning report (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotide scintigraphy (OctreoScan) for localize these receptors. With intention to know the utility in the localization of neuroendocrine tumors, in General Surgery Department of HECMR, we performed prospective, observational, descriptive longitudinal study, from 1995 to 1996, we studied 26 with diagnostic of neuroendocrine tumors, 10(38.46%) was male and 16(61.54%) was female, the main age was 46 years. All going to scintigraphy, 11 cases positives, 9 gastroenteropancreatic tumors and 2 cases with inflamatory processes, the sensibility was 75% and especific 84.61%, in individual cases was until 100%. The OctreoScan is a new technic, highly sensible for evaluation of neuroendocrine tumors.

88

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

## ESTUDIO PROSPECTIVO

### UTILIDAD DEL (111 In-DTPA-D-Phe)-OCTREOTIDO EN CIRUGIA GENERAL PARA EL ESTUDIO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.

Celaya C.D.\*, Arenas O.J.\*, Barrios R.I.\*\*\*, Galindo R.M.E.\*\*\*, Ysita M.A.\*\*\*.

\* Dpto Cirugia General HECMR.

\*\* Dpto Medicina Nuclear HECMN Siglo XXI.

\*\*\*Dpto Anatomia Patológica HECMR.

El término neuroendocrino, es utilizado para definir ciertos grupos celulares, sus productos y proteínas citoplasmáticas, de acuerdo a su localización y origen embriológico común (neuroectodérmico). De esta forma el sistema de células neuroendocrinas, incluye neuronas y células endocrinas, que contienen un programa fenotípico caracterizado por expresión simultánea de ciertas proteínas marcadoras (marcadores neuroendocrinos generales) y sus productos hormonales de tipo específico. Este sistema se encuentra ampliamente distribuido en todo el organismo (1).

Las células que actualmente son llamadas neuroendocrinas, se describieron por primera vez, cuando Paul Langerhans las descubrió en 1869, posteriormente Heidenhain, las describió en la mucosa del intestino en 1870 y más tarde Kultschitzky en 1897. En 1914 Gosset y Masson demostraron gránulos plateados en células cromafines. En 1938 Friedrich Feyter describe un grupo de células denominadas "Helle Zellen", distribuidas en todo el cuerpo, pero particularmente en el tracto gastrointestinal; considero que se

trataba de un sistema difuso endocrino. Everson Pearse en 1969 consideró que ese tipo de células con funciones comunes para la producción de hormonas polipeptídicas tenían características citoquímicas y estructurales similares, formulando por primera vez el concepto neuroendocrino, utilizando el término APUD (amine precursor uptake descarboxilase), este concepto representa uno de los avances más significativos en la biomedicina de las últimas dos décadas; el término más utilizado para definir este tipo de células es neuroendocrino. Pearse considera, que estas células neuroendocrinas, tienen un origen embriológico común, es decir la misma capa germinativa (cresta neural). Sin embargo a 10 años de la proposición original, solo siete miembros de la serie han sido identificados en el mismo origen neural de esa capa germinativa. Debido a esto Fujita, desarrollo un concepto llamado paraneural, el propone que el origen neuroectodérmico esta ausente, lo que implica que todas las células neuroendocrinas están programadas para adoptar un fenotipo neuroendocrino.(2)



**TABLA 1. Polipeptidos secretados por las células neuroendocrinas**

1	Corticotropina hipofisiaria (ACTH)	(Células paraventriculares)
2	Melanotropina hipofisiaria (MSH)	(Células paraventriculares)
3	Insulina	(Islotes pancreáticos beta)
4	Glucagon	(Islotes pancreáticos alfa 2)
5	Calcitonina	(Células C tiroideas)
6	Gastrina	(Células argirofílicas)(Células alfa 1 de páncreas)
7	Gastrina - secretina	(Células enterocromafínicas)
8	Colecistocinina - pancreozimina	(Células enterocromafínicas intestinales)
9	Secretina -glucagon	(Células enterocromafínicas intestinales)
10	Glomina	(Células del cuerpo carotideo tipo 1)
11	Neumocinina	(Células endocrinas pulmonares)
12	Cromogranina-Medularina	(Células adrenérgicas y noradrenérgicas suprarrenales)

Modificado de Langley K (2)

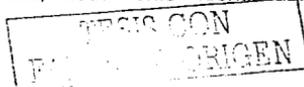
**CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS.**

Las células neuroendocrinas tienen las siguientes características específicas 1) producen un neurotransmisor o neuromodulador u hormona neuropeptídica, 2) esas substancias están contenidas en vesículas o gránulos rodeados por una membrana, los cuales pueden liberarse por un proceso de exocitosis en respuesta a un estímulo externo (neural), 3) las células neuroendocrinas difieren de las neuronas por la ausencia de axones y terminales nerviosas especializadas (el modo de transmisión es endocrino y paracrino más que sináptico), 4) diferentes tipos de células neuroendocrinas tienen propiedades específicas y se expresan por diversas propiedades específicas y proteínas en común, 5) Expresan

receptores para cada péptido.(2) (3)(4)

**PEPTIDOS NEUROENDOCRINOS.**

La primer hormona gastrointestinal que fue descubierta, fue la secretina en 1902, por Bayliss y Starling. Subsecuentemente una serie de péptidos han sido descubiertos y purificados en las últimas décadas, esos péptidos son moléculas extraordinariamente potentes, tienen funciones regulatorias en diversos tejidos y órganos(1). Varios de esas substancias, son consideradas marcadores tumorales, al menos por dos aspectos: 1) para tumores que sintetizan y liberan grandes cantidades de esos péptidos, y 2) para tumores que expresan una alta densidad de receptores específicos para uno de esos péptidos (3). Numerosos tumores endocrinos se caracterizan por una producción y secreción excesiva de uno o varios péptidos, usualmente identificables



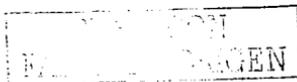
por métodos inmunohistoquímicos o por su demostración de RNAm con técnicas de hibridación in situ, también es liberado hacia la circulación manifestándose por dramáticos efectos distantes, con síntomas relacionados a la acción del péptido (3)

### EXPRESIÓN DE RECEPTORES PARA SOMATOSTATINA.

Para la identificación de los receptores de membranas, de los péptidos secretados, es necesario utilizar material especializado, es decir un péptido radiactivo, específico, para unirse a su receptor, formando un complejo receptor radiado que funciona también como marcador tumoral (3)

En la actualidad uno de los péptidos mayormente estudiados es la somatostatina, dada su amplia gama de aplicaciones en el estudio y tratamiento de tumores neuroendocrinos. Otro péptido estudiado actualmente es el VIP (Péptido intestinal vasoactivo) aplicado al estudio de tumores con diferenciación neuroendocrina (5) La somatostatina, llamada así porque fue aislada por primera vez, como un factor que inhibía la secreción de la hormona del crecimiento (GH), por Brazeu y cols, en 1973 (6) Es un péptido cíclico, la prohormona grande de la somatostatina ( PM 11 500 ) es procesada primero en un péptido de 28 aminoácidos y finalmente en una molécula de 1 640 que contiene 14 aminoácidos (todas las formas tienen actividad biológica) (5), su vida media es de 2-4 min (7). Tiene un efecto inhibitorio y es la llave de diversas

funciones en el cuerpo, inhibe la síntesis de GH, tirotrópina, además de existir en el hipotálamo, se han identificado en otras regiones cerebrales como la hipófisis, en el sistema nervioso periférico, páncreas endocrino, tracto gastrointestinal (7)(8). En el cerebro, sus acciones son comparables a las de un neurotransmisor, en el páncreas inhibe la secreción de glucagon e insulina, en el tejido linfóide inhibe la síntesis de inmunoglobulinas y proliferación leucocitaria, en el sistema gastrointestinal, inhibe la motilidad gástrica e intestinal, secreciones ácidas, reduce la absorción intestinal y el flujo sanguíneo mesentérico (7)(8). Recientemente se han identificado receptores para somatostatina en timo, corazón y retina (9) También puede considerarse como neurotransmisor o neurohormona, hormona local, que actúa por vía autocrina o mecanismos paracrinos o simplemente luminal (8). Regula la liberación de una variedad de neurotransmisores como la dopamina . 5-hidroxitriptamina y aminoácidos excitatorios (9) Varios estudios han demostrado que diversos tumores expresan receptores para somatostatina, como son los tumores de los islotes pancreáticos, adenomas hipofisarios, carcinoides gastrointestinales, paragangliomas, feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides, carcinomas de las células pequeñas de pulmón, el 80% de los astrocitomas, y un alto porcentaje de los neuroblastomas, meningiomas, más del 70% de los carcinoma de las células renales, también se han



localizado receptores para somatostatina en algunos tumores de mama y colangiocarcinomas y en patologías con leucocitos activados(enfermedades autoinmunes, granulomatosas y linfomas). (3)(7)(10)(11)(12)(13)(27)

#### LOS ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA EN EL ESTUDIO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.

A partir del descubrimiento de la somatostatina, se han desarrollado diferentes análogos sintéticos de la misma, como el Octreotido, cuenta con mayor vida media de 2 hrs y con mayor potencia y actividad biológica. Ha demostrado inhibir la secreción de GH, Glucagon e Insulina , 45,11,13 veces más, que la somatostatina, y tiene menor efecto de rebote, cuando el efecto inhibitorio, desaparece (8). La hipersecreción hormonal puede ser también controlada con octreotido(14).

#### DETECCIÓN DE RECEPTORES PARA SOMATOSTATINA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS.

Virtualmente todos los tumores neuroendocrinos y otros relacionados, expresan alta densidad de receptores para la somatostatina, y en mayor cantidad que en los tejidos normales (7). El primer intento para la medición de receptores para somatostatina fue realizado por Schonbrunn y Tashjian en 1978 (15) La identificación de una gran densidad de receptores para somatostatina in vitro en tejidos animales y humanos, además de su

identificación de estos receptores en pacientes vivos, ha proporcionado un campo diferente para el diagnóstico y localización de dichas tumoraciones. Actualmente esto se puede realizar con la administración intravenosa de un análogo de somatostatina radiado en pacientes en quienes se sospeche la presencia de tumores con diferenciación neuroendocrina, para su localización topográfica, mediante una cámara gamma (16). Krenning , Lamberts y cols. son los pioneros de estas investigaciones han revolucionado el estudio de los tumores neuroendocrinos y sus metástasis, permitiendo la aplicación de un reciente avance tecnológico en el estudio de este tipo de tumoraciones, mejorando el conocimiento del comportamiento de los mismos (17)(18)(19)(20). Inicialmente se utilizó el (123 I -Tyr3) Octreotido, obteniendo buenos resultados, sin embargo presentaba, defectos en su fijación, así como gran depuración hepática e intestinal, que interfería con las imágenes. Por lo que el análogo de somatostatina más utilizado actualmente es (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido, por su mayor vida media, rápido aclaramiento plasmático, eliminación renal, y menor acumulación hepática, permitiendo mejores imágenes (21)(22). El objetivo de este estudio, es evaluar la eficacia de la centellografía con (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido, para la localización de tumores con diferenciación neuroendocrina y otros relacionados. Así como la identificación de lesiones ocultas, definir la distribución de las metástasis y su multicentricidad.



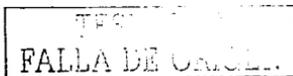
**TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS PREVIAS A LA REALIZACION DEL OCTREOSCAN**

PAC	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	QXP	HP	SINTOMAS
1	F	31	Pb Feocromocitoma	-	-	Hipertension
2	M	21	Pb Feocromocitoma	-	-	Hipertension
3	F	60	Carcinoide gástrico	+	+	Dolor epigástrico, vómito, pérdida de peso
4	F	62	Carcinoide gástrico	-	+	HTDA
5	F	42	Carcinoide gástrico	-	+	Dolor epigástrico, vómito
6	F	68	Carcinoide gástrico	-	-	Dolor epigástrico, HTDA, pérdida de peso
7	M	56	Adenocarcinoma gástrico	-	+	Vómito postprandial, pérdida de peso, obstrucción pilórica
8	M	41	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Dolor epigástrico, pérdida de peso
9	M	38	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Vómito postprandial, pérdida de peso
10	M	61	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Dolor epigástrico, náusea, vómito
11	M	40	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Dolor epigástrico, vómito, pérdida de peso
12	M	72	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Dolor epigástrico, pérdida de peso
13	M	45	Adenocarcinoma gástrico	+	+	Dolor epigástrico, vómito
14	F	82	Carcinoide duodenal	-	+	Cefalalgia, náusea, vómito, HTDA, pérdida de peso
15	F	74	Carcinoide duodenal	-	+	Náusea, vómito, pérdida de peso, HTDA
16	F	29	QT maligno	+	+	Tumoración en cuello
17	F	32	CMT	-	-	Tumoración en cuello
18	F	43	Pb insulinooma	-	-	Hipoglucemia
19	F	27	Pb insulinooma	-	-	Hipoglucemia
20	M	49	Pb insulinooma	-	-	Hipoglucemia
21	F	27	Cistadenocarcinoma de páncreas	+	+	Dolor en hipocondrio izquierdo, pérdida de peso
22	F	24	Pb carcinoma de páncreas	-	-	Pérdida de peso, dolor en hipocondrio izquierdo
23	F	58	CANEP	+	+	HTDA, trombosis de vena esplénica
24	M	42	Carcinoide de ciego	+	-	Irritación peritoneal en FID
25	F	33	Carcinoide de apéndice	+	+	Irritación peritoneal en FID
26	F	39	GPPMNE	+	-	Obstrucción pilórica, vómito postprandial

QXP (Cirugía previa), HP (Estudio histopatológico), QT (Quimioductoma), CMT (Carcinoma Medular de Tiroides), CANEP (Carcinoma neuroendocrino de páncreas), GPPMN (Ganglio peripancreático con tumor neuroendocrino), Pb (Probable), HTA (Hemorragia de tubo digestivo alto), FID (Fosa ilíaca derecha)

**PACIENTES Y MÉTODOS.**

Con el objeto de conocer la utilidad de la centellografía con (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido, en la



localización de tumores neuroendocrinos, identificación de metástasis, lesiones ocultas, distribución de metástasis, se decidió realizar un estudio, prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional, en el servicio de Cirugía General del (HECMR), del 1º de enero de 1995 al 30 de septiembre de 1996. Se revisaron los archivos de anatomía patológica y se incluyeron los reportes emitidos en ese periodo, con diagnóstico de tumor neuroendocrino, así como los pacientes enviados por otra especialidad y los incluidos por la consulta externa. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo 1, concentró aquellos pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino, corroborado con estudio histopatológico, estos pacientes fueron citados a la consulta externa de cirugía general a través de llamada telefónica o telegrama. El grupo 2, lo constituyeron los pacientes con diagnóstico clínico de tumor neuroendocrino, sin localización topográfica. Del expediente clínico se analizaron las variables de edad, sexo, variedad histopatológica de la tumoración, presencia de procedimiento quirúrgico, evolución postquirúrgica y estudios de imagen complementarios como TC, USG, Arteriografía, etc. El análisis estadístico efectuado, fue con medidas de tendencia central, dispersión y teorema de Bayes.

#### **Técnica de localización.**

Una gammagrafía con un análogo de somatostatina radiado, (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido, producido para uso clínico (Mallinckrot Diagnostica),

se administró por vía intravenosa en una dosis de 1.3 a 3 mCi. Para disminuir el contenido intestinal, se administraron enemas evacuantes, en la noche previa a la realización del estudio. Las imágenes fueron obtenidas mediante una cámara gamma (Sophia Medical France) con un colimador de alta energía. Todos los pacientes, fueron sometidos a rastreo corporal, en posiciones anteriores y posteriores a, 24, 48 y 72 hrs posterior a la administración del radiofármaco. En los pacientes en quienes se dificultó la localización anatómica, se realizó una tomografía simple de emisión de fotones (SPECT). Las imágenes fueron interpretadas, por especialistas de gran experiencia en medicina nuclear. Los estudios de imagen adicionales (TAC, USG, Arteriografía selectiva), realizados para la evaluación de estos pacientes, también fueron interpretados por especialistas expertos en estas áreas.

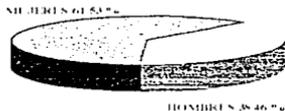
#### **RESULTADOS.**

Durante un periodo de 21 meses, se obtuvieron 45 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino, 31 pacientes para el grupo 1 y 14 para el grupo 2. Se excluyeron a 11 pacientes del grupo 1. Dos pacientes cambiaron de hospital, 5 finados (2carcinoides gástricos, 1 carcinoma medular de tiroides, 2 carcinomas neuroendocrinos de páncreas), 2 pacientes sin expediente clínico (1 carcinomide gástrico y 1 carcinoma medular de tiroides), 2 pacientes no cooperaron con el estudio (1 NEM II y 1 carcinoma neuroendocrino



metastásico a hígado). Del grupo 2 se excluyeron 8 pacientes, 2 finados (2 carcinoides duodenales), 5 sin expediente clínico (5 adenocarcinomas gástricos) y 1 paciente en quien se descartó un feocromocitoma. Se obtuvo una muestra de 25 pacientes, 10 (38.46%) del sexo masculino.

(gráf.1)  
DISTRIBUCION POR SEXO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

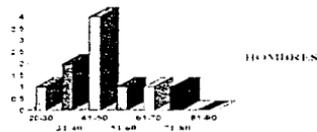


16 (61.53%) del sexo femenino (gráf. 1). El rango de edad fue de 21-82 años con una media de 46 años. La distribución por década de la vida y por sexo de los tumores evaluados se muestra en las gráficas 2-3. Veinte pacientes (76.92%) conformaron el grupo 1 y seis (23.07%) el grupo 2 (gráf.4-5). Quince pacientes del grupo 1 tenían cirugía previa, en estos casos el OctreoScan se realizó como parte de su seguimiento en búsqueda de metástasis. En los 5 casos restantes de este grupo, solo se contaba con biopsia endoscópica positiva para la tumoración neuroendocrina y no habían sido operados. El OctreoScan se realizó como parte del protocolo de localización del tumor primario y

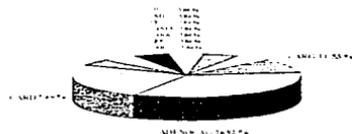
(gráf.2)  
DISTRIBUCION DE LAS PATOLOGIAS POR DECADAS DE LA VIDA



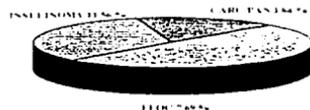
(gráf. 3)  
DISTRIBUCION DE LAS PATOLOGIAS POR DECADA DE LA VIDA



(gráf.4)  
20 PACIENTES 76.92% HP (-)



(gráf. 5)  
6 PACIENTES 23.07% HP (+)  
DIAGNOSTICO CLINICO



sus posibles metástasis, al igual que en los 6 pacientes del grupo 1 en quienes solo se tenía el diagnóstico clínico y no se conocía la localización del tumor primario. Las características previas al OctreoScan se describen en la tabla 2. Ninguno de los pacientes a quienes se les realizó la centellografía con (111 In-DTPA-D-Phe) - OCTREOTIDO presentó alguna reacción adversa al radiofármaco. Fue positiva en 11

(gráf.6)



**TABLA 3. RESULTADOS DEL SCAN (111 In- DTPA-D-Phe) OCTREOTIDO.**

PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	OCTPREQX	OCTPOSTQ
1	F	31	Adenoma Suprarrenal	NEGATIVO	N
2	M	21	Feocromocitoma	NEGATIVO	N
3	F	60	Carcinoma gástrico	N	NEGATIVO
4	F	62	Carcinoma gástrico	POSITIVO	N
5	F	42	Carcinoma gástrico	N	N
6	F	68	Carcinoma gástrico	N	POSITIVO
7	M	56	Úlcera péptica	N	NEGATIVO
8	M	41	Adenocarcinoma gástrico	N	NEGATIVO
9	M	38	Adenocarcinoma gástrico	N	NEGATIVO
10	M	61	Adenocarcinoma gástrico	N	POSITIVO
11	M	40	Adenocarcinoma gástrico	N	NEGATIVO
12	M	45	Adenocarcinoma gástrico	N	POSITIVO
13	M	72	Adenocarcinoma gástrico	N	NEGATIVO
14	F	82	Carcinoma duodenal	POSITIVO	N
15	F	74	Carcinoma duodenal	POSITIVO	N
16	F	29	Quimiodectoma maligno	N	NEGATIVO
17	F	32	CMT	N	NEGATIVO
18	F	43	Insulinoma	POSITIVO	N
19	F	27	Nesidioblastosis	POSITIVO	N
20	M	49	Nesidioblastosis	NEGATIVO	N
21	F	27	Cistadeno ca de páncreas	N	NEGATIVO
22	F	24	Pancreatitis	POSITIVO	N
23	F	58	CANEP	N	POSITIVO
24	M	42	Carcinoma de ciego	N	NEGATIVO
25	F	33	Carcinoma de apéndice	N	NEGATIVO
26	F	39	GPME	N	NEGATIVO

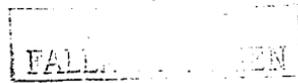
N(No fue realizado en ese periodo)

OCTPREQX (OctreoScan preoperatorio), OCTPOSTQ (OctreoScan postoperatorio)

CMT (Carcinoma medular de tiroides), CANEP (Carcinoma neuroendocrino de páncreas), GPME (Ganglio peripáncreático con tumor neuroendocrino)

pacientes (42.30%) y negativa en 15 (57.59%) (gráf.6). En el grupo 1, fue positiva en 8 casos

y negativa a metástasis o enfermedad residual en 12 pacientes. En el grupo 2, 3 positivos y 3 falsos



negativos. Los resultados del OctreoScan de acuerdo con el tipo histopatológico y el periodo de realización se muestran en la tabla 3. De los pacientes del grupo 1 con cirugía previa en quienes se realizó el OctreoScan como parte de su seguimiento postquirúrgico, se identificó la presencia de metástasis y enfermedad residual en cuatro de ellos (1 carcinóide gástrico 2 adenocarcinomas gástricos y 1 carcinoma neuroendocrino de páncreas) en 5 pacientes de este grupo quienes contaban con resultado histopatológico positivo para tumor neuroendocrino y en quienes el OctreoScan se realizó preoperatoriamente correspondieron a 1 carcinóide gástrico 2 carcinoides duodenales y 1 adenocarcinoma gástrico. La centellografía fue negativa a metástasis en 1 carcinóide gástrico el resto fueron positivos para localización de la tumoración y metástasis. Solo el paciente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, ha sido sometido a cirugía localizando una tumoración antro pilórica sin embargo el estudio histopatológico definitivo correspondió a un proceso inflamatorio gástrico a expensas de una úlcera péptica. En el grupo 2 fue positiva en 2 casos con diagnóstico clínico de insulinoma 1 probable carcinoma de páncreas y negativa en los dos casos de feocromocitoma y 1 de probable insulinoma. Los seis pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente posterior a la centellografía con octreotido, confirmandose histológicamente la presencia de 1 insulinoma, 2 nesidioblastosis, 1 adenoma

suprarrenal y 1 feocromocitoma y 1 proceso inflamatorio de páncreas. La sensibilidad general de la centellografía con octreotido fue de 75%, especificidad 84.61%, VPP 81.81%, VPN 78.57%

fig.1



Octreoscán craneo-torax 24 hrs. Acúmulo del radiofármaco en tiroides, y ganglio cervical metastásico.



Tc abdominal, normal.



Octreoscan abdominal 24 horas  
Metastasis hepáticas, y tumoración  
anterior al riñon derecho.

Fig. 2



Octreoscan abdominal 24 hrs, metástasis  
hepáticas de un carcinóide gástrico.



Tc abdominal normal.



Carcinoide gástrico, con tinción de  
Grimelius positiva para células  
neuroendocrinas.

#### IMÁGENES DEL SCAN (111 In-DTPA-D-Phe)-OCTREOTIDO.

#### CARCINOIDE GÁSTRICO.

Un paciente del sexo femenino de 62 años de edad (caso 4) con diagnóstico histopatológico de carcinóide gástrico (biopsia endoscópica de pólipos gástrico), localizado en la lámina propia, muscularis mucosae, presentó en las imágenes de 4 24 hrs, metástasis en lóbulo derecho de hígado, riñón derecho en ganglio cervical. Además presentó un acumulo del radiofármaco a nivel de tiroides. (Figura 1) Fue positivo en una paciente de 60 años (caso 3) con diagnóstico histopatológico (pieza quirúrgica) de tumoración con diferenciación mixta (adenocarcinoide), que infiltraba focalmente la capa muscular interna. Las imágenes centellográficas



planares y el SPECT de 48 hrs localizaron metastasis en borde inferior de higado(Figura 2)

El OctreoScan, fue negativo en dos pacientes ambas del sexo femenino con diagnóstico de carcinoides gástrico. Una de ellas tenía un reporte histopatológico de una biopsia de polipo gástrico positiva para carcinoides que abarcaba hasta la muscularis mucosae, esta paciente fue sometida previamente al OctreoScan a polipectomía endoscópica el reporte de la nueva biopsia gástrica, solo reportó gastritis crónica activa, en el segundo caso, la paciente contaba con cirugía gástrica radical curativa y el reporte de su pieza quirúrgica correspondió a un tumor carcinoides con extensión a todas las paredes del estómago, ambas pacientes se encuentran vivas, y sin evidencia de recidiva tumoral.

#### CARCINOIDES DUODENALES.

Dos pacientes del sexo femenino fueron positivas al OctreoScan, con diagnóstico de carcinoides duodenal. Una de ellas de 82 años (caso 14), en las imágenes planares corporales, a nivel de cráneo se localizó una lesión frontoparietal izquierda en tejido óseo en tiroides se produjo acumulo del radiofarmaco, a nivel abdominal se detectaron metastasis hepáticas y una lesión en glándula suprarrenal izquierda. La TC de cráneo no identificó la lesión frontoparietal izquierda, únicamente la abdominal, localizó la lesión suprarrenal, pero no las metastasis hepáticas, el reporte histopatológico

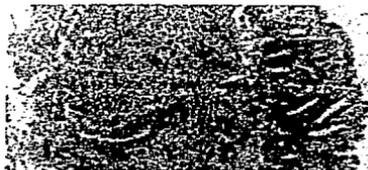
FIG.3



OctreoScan 24 hrs con metastasis a cráneo



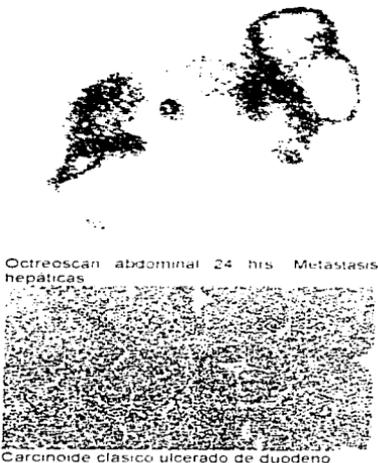
SPECT de cráneo



Carcinoides submucoso de duodeno.

de la biopsia del pólipo duodenal encontró un carcinoide intramucoso, con extensión a la muscularis mucosae (Figura 3). En la paciente de 74 años de edad (caso 15) el resultado histopatológico de una biopsia de pólipo duodenal, reporto un carcinoide duodenal clásico que invade la muscularis mucosae en las imágenes planares abdominales de su OctreoScan se observan zonas de metástasis hepáticas en ambos lóbulos hepáticos y en el ángulo hepátocólico (Figura 4)

fig4.

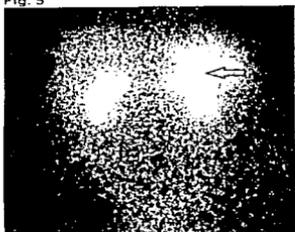


Tc abdominal normal

#### INSULINOMAS Y NESIDIOLASTOSIS.

El OctreoScan, fue positivo, en dos de los tres casos en quienes se tenía la sospecha clínica de Insulinoma, ambos casos correspondieron al sexo femenino de 43 (caso 18) y 27 años (caso 1) con historial de hipoglucemia. las imágenes planares abdominales, anteriores y posteriores, localizaron la tumoración en los dos casos en la cola de páncreas en 1 de ellas junto al hilo esplénico. Ambas pacientes fueron sometidas a laparotomía exploradora observando a el páncreas microscópicamente normal, en 1 de ellas se palpó manualmente (caso 18) y en otra se realizó adicionalmente ultrasonido intraoperatorio localizando una tumoración de 3x2 cms a nivel del hilo esplénico (caso 19), se realizó

Fig. 5



Octreoscan 24 his abdomen anterior  
localización de la tumoración en cola de  
páncreas.



Octreoscan 24 his Abdomen posterior  
(Tumoración en cola de páncreas a nivel de  
hilo esplénico)



Isiote de Langerhans.



Reacción de inmunoperoxidasa positiva  
para insulina

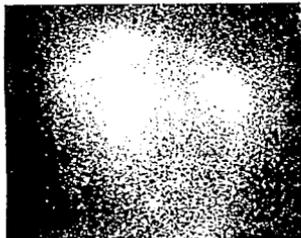
en ambos casos pancreatectomía  
distal y el resultado histopatológico  
fue insulinoma y en el otro  
nesidioblastosis (figura 5). En el  
paciente masculino de 49 años (caso  
20), con sospecha inicial de  
insulinoma el OctreoScan fue  
negativo, este paciente tenía TC y  
USG, que localizaban una  
tumoración en el cuerpo del  
páncreas, fue sometido a laparotomía  
exploradora, realizando  
pancreatectomía distal, el reporte  
histopatológico de su pieza quirúrgica  
correspondió a nesidioblastosis.

#### CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS.

Se realizó el OctreoScan en un  
paciente del sexo femenino de 58  
años (caso 23) con diagnóstico  
histopatológico (pieza quirúrgica)  
de carcinoma neuroendocrino de



Fig.6.



Ultrason abdominal 24 hrs. Múltiples metástasis hepáticas y peritoneales.



Ultrason abdominal posterior 24 hrs. Metástasis hepáticas y polo superior de riñón.

páncreas, a esta paciente se le había realizado pancreatectomía del 75 % y esplenectomía. En las imágenes planares, anteriores y posteriores, se observan metástasis múltiples en ambos lobulillos hepáticos, en polo



TC abdominal, sin evidencia de metástasis.



Carcinoma neuroendocrino de páncreas.



Carcinoma neuroendocrino de páncreas.

superior riñón derecho y metástasis peritoneales. (Figura 6)

## ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

El OctreoScan fue positivo en dos pacientes del sexo masculino, con diagnóstico de adenocarcinoma gástricos. En un paciente de 45 años (caso 12), con diagnóstico histopatológico (pieza quirúrgica) de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado, con metástasis a ganglios perigástricos de curvatura menor y a epiplón, se localizaron metástasis de ganglios mesentéricos. En el paciente de 61 años (caso 10), también tenía diagnóstico de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado con ganglios perigástricos positivos, y al igual que en el anterior el OctreoScan localizó metástasis en ganglios mesentéricos. Los 4 pacientes con este mismo diagnóstico y con OctreoScan negativo, se encuentran vivos, sin evidencia clínica o tomográfica de recurrencia tumoral.

## PROCESOS INFLAMATORIOS.

El OctreoScan fue positivo en 1 paciente de 56 años (caso 7), con biopsia endoscópica preoperatoria y estudio transoperatorio positivo para adenocarcinoma gástrico, se sometió preoperatoriamente al estudio gamagráfico reportando en la imagen planar, acúmulo del radiofármaco en borde inferior de lóbulo derecho de hígado, este paciente fue sometido a gastrectomía subtotal radical, sin embargo el resultado histopatológico definitivo, correspondió a un proceso inflamatorio en la región antro pilórica a expensas de una úlcera péptica, a este paciente, se le sometió a un

nuevo OctreoScan postoperatorio, donde desaparecieron las imágenes encontradas en el estudio previo. En una paciente del sexo femenino de 24 años (caso 22), con sospecha clínica de carcinoma de páncreas, se le realizó preoperatoriamente el OctreoScan, encontrando una tumoración en la cola de páncreas a nivel del hilio esplénico, la TC, también localizó a la tumoración, fue sometida a laparotomía exploradora, identificando una tumoración quística de 4 cms de diámetro a nivel de hilio esplénico dependiente de la cola de páncreas, se realizó pancreatomectomía distal y esplenectomía, el resultado histopatológico reveló proceso inflamatorio de páncreas, con zonas de pancreatitis aguda y crónica.

## TUMORES GASTROENTEROPANCREATICOS.

Los tumores gastroenteropancreáticos (GEP) de nuestra serie, fueron los mayormente localizados con el OctreoScan. La sensibilidad para este grupo de tumores neuroendocrinos fue de 87.5% y especificidad del 100%. La distribución fue de la siguiente forma: 8 pacientes con diagnóstico de tumores carcinoides (4 gástricos, 2 duodenales, 1 de ciego y otro de apéndice), fueron localizados 4 de estos carcinoides y sus metástasis con esta técnica. En cuanto a los carcinoides que fueron negativos al OctreoScan, ninguno de estos pacientes, tiene evidencia clínica, endoscópica, tomográfica de recidiva tumoral por lo que los consideramos curados o libres de la enfermedad en el momento actual. Debido a esto la

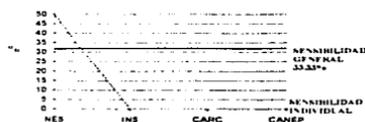


sensibilidad del OctreoScan para los tumores carcinoides fue del 100% y especificidad del 100%. En cuanto a los adenocarcinomas gástricos, fue negativa en 4 de los 6 pacientes, en todos se realizó una cirugía gástrica radical y todos se encuentran vivos, sin evidencia clínica o paraclínica de recidiva tumoral, de hecho los pacientes más sintomáticos, con pérdida de peso, fueron los que tuvieron el OctreoScan positivo y en donde se sospechaba de actividad tumoral. El establecer la sensibilidad en este caso, resulta particularmente difícil por dos circunstancias 1) aproximadamente 25 % de los adenocarcinomas gástricos expresan células enterocromafínicas (células neuroendocrinas) y estas a su vez receptores para somatostatina, por lo que el no haber sido positivo el OctreoScan puede corresponder a la ausencia de receptores para somatostatina, en estos casos y 2) los pacientes se encuentran libres de la enfermedad, por lo que el OctreoScan fue lógicamente negativo. En los pacientes con insulinooma el OctreoScan tuvo una sensibilidad del 100% y especificidad del 100%, y para los casos de nesidioblastosis su sensibilidad fue del 50%, especificidad del 50%, en el caso del carcinoma neuroendocrino de páncreas la sensibilidad fue del 100%, por lo que la sensibilidad para los tumores de los islotes pancreáticos fue del 75% y especificidad del 100%.

**COMPARACIÓN DEL OCTREOSCAN CON OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN.**

De los 26 pacientes evaluados, en este estudio, solo a uno de ellos no se le realizó TC (1 paciente con diagnóstico de carcinoides de apéndice), de los 25 restantes, tan solo existió evidencia tomográfica de alguna tumoración en tres casos, en uno de los casos con nesidioblastosis, el caso de pancreatitis, en el adenoma suprarrenal y otro lo consideramos hallazgo incompleto, el correspondiente a la paciente con carcinoides duodenal, donde solamente localizó la lesión suprarrenal, no detectando las metástasis hepáticas, ni la lesión

**SENSIBILIDAD DE LA TC EN LOS TUMORES GASTROENTEROPANCREÁTICOS**



(gráf.6)

frontoparietal izquierda. La sensibilidad general de la tomografía fue muy baja en comparación con la sensibilidad del OctreoScan 33.33% vs 75%. En los casos individuales la sensibilidad de la tomografía disminuye notablemente, a diferencia del OctreoScan la cual se eleva (gráfica 6-7). Por otra parte, no detecto prácticamente ninguna de las lesiones detectadas con el OctreoScan. Del resto de estudios de imagen adicionales utilizados, en el protocolo de estudio de estos pacientes, se realizaron en algunos de ellos USG abdominal, gammagrama



hepatoesplénico en 1 caso, CPRE en otro caso y 1 arteriografía selectiva con sustracción digital. Solo en uno de estos estudios utilizados, aportaron datos positivos, en relación a la detección de alguna de las tumoraciones estudiadas, correspondiendo a la nesidioblastosis, donde el USG, reportó una lesión hipoecoica de páncreas, el resto no aportó ningún dato adicional positivo.

(gráf.7)

**SENSIBILIDAD DEL OCTREOSCAN**



**DISCUSIÓN.**

Los tumores con diferenciación neuroendocrina, son un grupo heterogéneo de neoplasias, con comportamiento biológico y presentación clínica muy variables. La única característica común compartida, es la dificultad para localizarlos de forma preoperatoria. Hasta fechas recientes, no existía un estudio de imagen convencional, que por sí mismo localizara tumores endocrinos con un alto nivel de sensibilidad y especificidad, por lo que era necesario realizar estudios de imagen en forma complementaria y combinada. Muchos de los estudios de imagen utilizados actualmente son invasivos para el paciente, y aumentan su morbimortalidad. En la actualidad,

solo con el uso combinado de varios estudios de imagen invasivos y no invasivos, seguidos de exploración quirúrgica confirmatoria, se puede lograr la identificación, sin embargo esto no sucede en todos los casos. Los insulinomas, pueden visualizarse preoperatoriamente entre el 40 al 70% de los casos (23)(24), los estudios de imagen no invasivos, localizan a los insulinomas en un 30% en promedio, el USG 20%, la TC 40%. Los métodos invasivos como la angiografía selectiva en un 85% y el muestreo de sangre venosa portal en el 90% de los casos, estos procedimientos combinados con la cirugía localizan a los insulinomas en un 95% especialmente cuando se combina con ultrasonido intraoperatorio (23). En los casos de gastrinomas (25) y otros tumores neuroendocrinos malignos, resultan insatisfactorios los estudios de localización preoperatoria, así como en muchos tumores sincrónicos, como en el caso de los NEM (Neoplasias Endocrinas Múltiples) (26)(29), por lo que es indiscutible, disponer de un mejor método de estudio para este tipo de neoplasias. La identificación de una gran densidad de receptores en tejidos animales y humanos para la somatostatina, proporciono la aparición de un nuevo y completo estudio diagnóstico para los tumores neuroendocrinos (18), el scan (111 In-DTPA-D-Phe )-Octreotido, realizado por primera vez en humanos en 1987, marcó el comienzo de una nueva era en el estudio y tratamiento de los tumores neuroendocrinos (27). Resultados de estudios de segundos mensajeros y



análogos radiados sugirieron por años la presencia de por lo menos dos subtipos de receptores para somatostatina (9)(3), sin embargo en la actualidad, se han identificado 5 subtipos de receptores de somatostatina, tanto en tejidos animales como en humanos, y en 4 de ellos su localización cromosómica. Los genes para receptores de subtipos de somatostatina (SSTR), SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, se han localizado en cromosomas separados 14,17,22 y 20 respectivamente (9). El porcentaje de aminoácidos idénticos entre los subtipos de receptores para somatostatina es aproximadamente del 50% (7). El subtipo SSTR2 es el más importante, dado que los análogos de somatostatina, se unen con gran afinidad a éstos subtipos de receptores (9)(3), observándose en cáncer de mama, tumores colorrectales, pancreáticos, gastrointestinales y pulmonares, etc (27). La presencia de receptores para la somatostatina, puede considerarse un marcador tumoral patobioquímico predictivo, del valor de la eficacia de los análogos de la somatostatina (7), mientras que en otros puede tener un significado pronóstico. Por otra parte estos receptores pueden visualizarse mediante una cámara gamma en muchos tumores primarios y metastásicos, con diferenciación neuroendocrina. Los estudios inicialmente realizados, se efectuaron con un análogo de somatostatina unido al I123, el (I 123-Tyr3)-Octreotido. Lemberts, encontró gran utilidad a esta técnica de estudio, para la localización de tumores

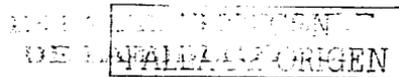
carcinoides, de páncreas endocrino y paragangliomas, estableció que existían gran cantidad de receptores para somatostatina en estos tumores y concluyó al igual que otros investigadores que era un procedimiento rápido para la visualización efectiva de tumores que expresan receptores para somatostatina (20)(22). Para la demostración de este tipo de receptores en los tejidos animales, humanos y en tumores neuroendocrinos, en numerosos experimentos de laboratorio y clínicos utilizaron inicialmente el octreotido unido al I 123, observando su unión en muchos tumores humanos en comparación con el tejido circundante normal (8)(28)(29). Sin embargo este radiofármaco tiene el inconveniente de que el análogo radiado utilizado (I 123-Tyr3)-Octreotido tiene una vida media muy corta, limitada pureza bioquímica, y emite gran cantidad de radiactividad durante el estudio, causada principalmente por su aclaramiento hepático e intestinal, por lo que se desarrolló un nuevo análogo radiado, el (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido, de mayor vida media, y como vía de eliminación la urinaria (18). Sherubi (30), reportó la eficacia del scan con (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido (OctreoScan), en 40 pacientes con tumores gastroenteropancreáticos, 17 pacientes con tumor neuroendocrino de intestino superior, 16 en intestino medio y 7 pacientes con tumores gastroenteropancreáticos metastásico, sin identificación del tumor primario. A todos los pacientes de su estudio, se les realizó TC, resonancia magnética y



USG, además de cromogranina A. Las imágenes se obtuvieron a las 4 y 24 hrs, después de la inyección del radiofármaco, encontrando la expresión de receptores para somatostatina en los tumores neuroendocrinos de intestino superior en un 64.7%, intestino medio 87.5% y para pacientes con el sitio desconocido los localizó en el 100%. En términos generales el OctreoScan localizó a los tumores neuroendocrinos de su serie en el 80% de los pacientes, este estudio fue particularmente sensible en comparación con los métodos convencionales, y en 40% de los pacientes con tumor positivo, que no fueron detectados por el USG o la TC el OctreoScan demostró la presencia del tumor, además fue superior para la demostración de metástasis óseas (30).

El estudio de los tumores neuroendocrinos, con esta moderna técnica centellográfica, tiene actualmente una amplia difusión mundial, entre diferentes grupos de investigadores (31)(32), inicialmente en Europa, posteriormente en los E.U. En el hospital de la Universidad de Rotterdam (27), se realizó un estudio en más de 1000 pacientes, demostrando la localización de tumores gastroenteropancreáticos de origen neuroendocrino, con alta sensibilidad, carcinoides 96%, glucagonomas 100%, vipomas 50%, insulinomas 61%, tumores no secretores 89%, glucagonomas 100%, vipomas 50%, teniendo una sensibilidad general del 88% para la localización de estas tumoraciones en estos pacientes. La localización de tumores gastroenteropancreáticos

mediante esta técnica, ha revelado que estos tumores tienen una elevada cantidad de receptores para somatostatina, lo que ha permitido conocer más sobre la fisiología del sistema neuroendocrino. Los receptores de somatostatina no solo se han identificado en la mucosa gástrica, sino también en la mucosa del yeyuno, ileon y colon (7). Su función no esta completamente esclarecida, pero parecen mediar la secreción de muchas células endocrinas, descritas en otras partes del tracto gastrointestinal. Específicamente inhibe, las secreciones intestinales inducido por varios péptidos, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y glucagon en el yeyuno y colon. Al respecto los receptores de somatostatina, no solo se localizan en la mucosa gastrointestinal, sino en los plexos mientéricos y submucosos, lo que ha demostrado la inhibición de la transmisión colinérgica. Los receptores de somatostatina, también se encuentran en asociación con el tejido linfóide (GALT), en el que se incluye a las tonsilas palatinas, placas ileales de Peyer's, apéndice, folículos colonicos linfáticos solitarios. Reubi, considera que el intestino humano representa un tejido blanco, en donde por lo menos existen tres sitios diferentes del mismo, mucosa, plexos nerviosos y tejido linfóide, integrados por un sistema de regulación por la somatostatina, desempeñando un importante papel en las funciones inmunológicas (7).



**TABLA 4. SENSIBILIDAD DEL OCTREOSCAN EN LOS TUMORES ENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS**

AUTOR	TOTAL	GMA	INS	NES	CAR	GLU	CANEP
KRENNING, et al. 1993	83%	100%	61%	NA	96%	100%	NA
UNIV. ROTTERDAM (27)							
UR, et al. 1993 (34)	86%	67%	50%	NA	100%	100%	NA
EXPERIENCIA EUROPEA (Lemberts, Krenning 1990-1993)(33)	81%	73%	46%	NA	87%	100%	NA
MODLIN 1995 (32)	80%	80%	50%	NA	80%	NA	NA
HECMR 1995	87.5%	NA	100%	50%	100%	NA	100%

NA (No existe en la serie). GMA (Gastrinoma). INS (Insulinoma). NES (Nesidioblastosis). CAR (Carcinoma). GLUC (Glucagonoma). CANEP (Carcinoma Neuroendocrino de Páncreas) no contamos con resultado inmunohistoquímico. HECMR (Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza)

Modificado de Modlin IM, et al (32)

En el presente estudio, el OctreoScan tuvo una sensibilidad general del 75%, y especificidad del 84.61%. VPP 81.81%, VPN 78.57%. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP), fueron los que presentaron la mayor positividad al OctreoScan, sin falsos negativos, nuestros resultados son semejantes a los reportados por otros autores (tabla 4) como en la experiencia Europea con una sensibilidad del 81-86% y falsos negativos del 20% (33). Modlin reporta una sensibilidad del 75% y FN 25% (32). De los tumores GEP, los que tuvieron mayor frecuencia y donde el OctreoScan fue sensiblemente positivo, fueron los tumores carcinoides, donde el OctreoScan tuvo una sensibilidad del 100% y especificidad del 100%. Este resultado es muy importante, dadas las implicaciones diagnósticas que representa. Del 85-90% de los tumores carcinoides, se encuentran en el tubo digestivo (35). La distribución anatómica de estos

tumores es variable. De acuerdo con estudios recientes, los tumores neuroendocrinos del estómago (carcinoides) comprenden del 11-13% de todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal (36). Thomas RM (37), análisis 194 452 casos de cáncer gastrointestinal, a través de un programa epidemiológico gastrointestinal, del Instituto Nacional de Cáncer de los E.U. de 1983 a 1984, de los cuales 26 972 correspondieron a cáncer gástrico y de estos el 0.4% (118 casos) fueron carcinoides gástricos. Gerstle (35), en una serie de 69 pacientes con carcinoides gastrointestinales, reportó la presencia de carcinoides duodenales en el 10% de sus pacientes. Los carcinoides gástricos y duodenales, muestran más similitudes, que los de apéndice, ileon o recto, en cuanto a patrones de crecimiento, receptores de somatostatina y reactividad a marcadores endocrinos, sin embargo la colecistocina y gastrina son

FALLA EN

mayormente frecuentes en los carcinoides gástricos (38). Los tumores carcinoides, se asocian con una gran cantidad de tumores sincrónicos, siendo el segundo sitio más frecuente, el tracto gastrointestinal, lo que sugiere una predisposición a la degeneración maligna. Su capacidad de multicentricidad, excede a la de cualquier neoplasia maligna del tubo digestivo (35)(38). La evaluación de este tipo de tumores no es fácil. En 8 pacientes bajo este diagnóstico se realizó el OctreoScan, en cuatro fue positivo (2 gástricos y 2 duodenales) , todas del sexo femenino. En los 4 casos , metastásicos a hígado, este hallazgo fue esperado, dado que este es el sitio más común de metástasis de este tipo de tumores (39). En 1 paciente con carcinoides gástrico y otra con carcinoides duodenal, la glándula tiroides mostró un acumulo del radiofármaco, la explicación de esta situación, ya ha sido descrita previamente por otros autores, debido a que existe una relación entre tumor carcinoides-anemia perniciosa (40) y tiroiditis autoinmune. Thomas (38) encontró en su serie de 104 carcinoides gástricos, la presencia de enfermedad tiroidea en 5 pacientes, de los cuales solo uno de ellos tenía historia de anemia perniciosa. Ronnblom (41) encontró en 18 de sus 135 pacientes con diagnóstico de carcinoides gástrico, tratados con interferon, el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Este hecho tiene gran importancia, en virtud, de que estos pacientes, parecen estar predispuestos a desarrollar hipotiroidismo con

fármacos para el control de sus síntomas, como ocurre con el Octreotido (38). Las dos pacientes encontradas en nuestra serie con afección tiroidea, cursaban con estado anémico y con gastritis crónica activa, con zonas de metaplasia intestinal, factores asociados a gastritis atrófica (40). De los grupos de tumores neuroendocrinos, con mayor dificultad para su diagnóstico preoperatorio, le corresponden a los tumores de los islotes pancreáticos. En orden de frecuencia, insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, vipomas y somatostatonomas (3). De estos los insulinomas, tienen mayor probabilidad sobre los otros tumores insulares pancreáticos, de localizarse con mayor frecuencia, de forma preoperatoria, en comparación con el resto de sus compañeros de grupo. En el caso de los gastrinomas, continúa esta dificultad de localización, ya que los gastrinomas son muy pequeños y generalmente ocultos. El contar con un método de imagen con mayor sensibilidad para la localización de estos tumores neuroendocrinos, resulta en un factor importante para la cura de los pacientes con gastrinomas (25), la localización preoperatoria del tumor primario ha mostrado un incremento en la probabilidad de que el tumor sea encontrado en la laparotomía, incrementando la posibilidad de curación, modificando la historia natural del gastrinoma, además de que la resección curativa tiene menor frecuencia de metástasis. (42)(43)(44) Sugg y cols. (25), encontraron en su serie de 35 pacientes con



gastrinomas duodenales, los estudios de imagen preoperatorios no invasivos (USG, TC e IRM), tuvieron una sensibilidad del 15% y los invasivos como la arteriografía selectiva 63%, muestreo de sangre venosa portal para gastrina 77%, inyección de secretina por arteriografía selectiva y medición de gastrina tiene una sensibilidad del 96%, aunque otras series han reportado una sensibilidad menor (41%)(45), sin embargo solo son específicos para la cabeza del páncreas y duodeno. La palpación los identificó en un 61 %, la transluminación endoscópica 64%, estas técnicas en conjunto alcanzan una sensibilidad promedio del 72.2%, aunque en su serie, fueron localizado los gastrinomas en el 94% de los pacientes de su serie, teniendo un rango de morbilidad del 17%. Como observamos en la serie de Sugg y cols, son un enorme conjunto de técnicas, lo que confirma la dificultad de evaluación de estos pacientes, por otra parte no están libres de complicaciones postquirúrgicas. Los gastrinomas son tumores malignos del 64-75% de los casos y el pronóstico para pacientes con enfermedad metastásica extensa es pobre, la supervivencia a 5 años es del 20%. El OctreoScan, ofrece una nueva y mejor opción para el diagnóstico oportuno de estos tumores neuroendocrinos. Schrimmer y cols, utilizaron esta técnica en 12 pacientes con confirmación histológica, comparandose con la TC, encontrando una marcada superioridad del scan (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido en la detección de

los gastrinomas, incluso en los más pequeños, localizándolos en un 90%. También mostró una clara ventaja diagnóstica en los gastrinomas de menos de 2 cms, donde los estudios de imagen convencionales, tienen limitada resolución (46), desde la incorporación de esta técnica en el estudio de sus pacientes, no ha tenido que explorar a ningún paciente por falla de localización preoperatoria, también ha comprobado su efectividad en la localización de gastrinomas metastásicos (46) y también en el resto del grupo de los tumores de los islotes pancreáticos. En nuestra serie, los tumores de los islotes pancreáticos estudiados correspondieron a 2 casos de nesidioblastosis, otro de insulinoma y un tumor neuroendocrino de páncreas, donde no se ha logrado determinar el tipo de péptido producido, ya que no se cuenta en el servicio de patología con la técnica de identificación, aunque de acuerdo con la presentación clínica en la paciente (tabla 1), podría corresponder a un gastrinoma. En los dos casos de nesidioblastosis, y de insulinoma los pacientes fueron operados con éxito, resecano la tumoración en el sitio especificado por el OctreoScan en dos de ellos, actualmente se encuentran sin datos de hipoglucemia, sin embargo en el carcinoma neuroendocrino de páncreas, la paciente tiene recurrencia de la enfermedad, presentando metástasis hepáticas y peritoneales. Un caso, evaluado en nuestra serie, correspondió a la presencia de un ganglio peripancreático con

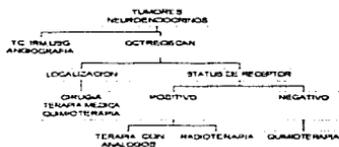


metástasis neuroendocrinas, la paciente tenía historial de obstrucción pilórica y enfermedad ácido péptica, previamente al OctreoScan, se le realizó Billrot II y resección de un ganglio peripancreático, con los hallazgos histopatológicos, ya descritos, tampoco contamos con estudio inmunohistoquímico en este caso, por lo que desconocemos el péptido, secretado, aunque por el cuadro presentado por la paciente, podría corresponder a un gastrinoma nodal. El hecho de haber sido negativo el OctreoScan, puede estar en relación a la presencia de un gastrinoma primario en ese ganglio, aunque si bien es cierto esto es controvertido (47), ya ha sido descrito en la literatura (48). Por otra parte continuamos con la vigilancia de la paciente, y los niveles de gastrina sérica, se encuentran normales y la paciente asintomática. En dos de los seis casos de adenocarcinomas gástrico, el OctreoScan detectó la presencia metástasis en ganglios mesentéricos, ambos adenocarcinomas eran poco diferenciados, por que en este caso, a pesar de que las células enterocromafínicas expresan receptores SSTR2 (49), el 25% de los adenocarcinomas están compuestos por este tipo de células (38), por lo resulta difícil establecer la sensibilidad del mismo en estos casos. Por otra parte, también ha mostrado utilidad para localizar a otros adenocarcinomas de origen desconocido, esto con base en que el 89% de los carcinomas de células renales y el 12% de los carcinomas de colon y los tumores de mama

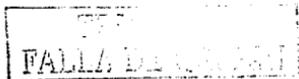
expresan receptores para somatostatina (27). En nuestra serie se localizaron con el OctreoScan, dos procesos inflamatorios, un caso de úlcera péptica y otro de pancreatitis, la positividad del OctreoScan en procesos inflamatorios, ya ha sido descrito previamente en sitios donde existen leucocitos activados, como en los casos de CUCI (colitis ulcerativa crónica inespecífica), además ha servido para la estadificación y evaluación de enfermedades granulomatosas y autoinmunitarias (3)(27), proporcionando, otra utilidad de esta técnica, para el seguimiento de este tipo de patologías.

fig.7

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS**



Un aspecto que llamo la atención en nuestra investigación, fue el predominio del sexo femenino, para los tumores neuroendocrinos, ocurriendo en el 61.53% en comparación con el 38.47% de los pacientes del sexo masculino, resultados como este, fueron comunicados anteriormente, específicamente para tumores carcinoides (50), tal y como ocurrió en nuestra serie. Del total de pacientes con OctreoScan positivos



(11), 8 (72.72%) fueron mujeres y 3(27.27%) fueron varones.

Es indiscutible la utilidad del scan (111 In-DTPA-D-Phe-Octreotido), en la localización de muchos de los tumores neuroendocrinos que contienen receptores para somatostatina, así como otras enfermedades relacionadas, tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar estas tumoraciones neuroendocrinas. Permite dada la variedad de técnicas de imagen que incluye, una evaluación corporal total de los pacientes, de naturaleza no invasiva de fácil interpretación. La

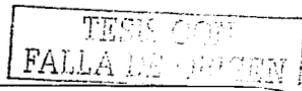
identificación de receptores para somatostatina, predice un efecto benéfico de la terapia con octreotido en la hipersecreción hormonal de estos tumores (14)(51). Estudios experimentales animales, estos análogos han producido un efecto antiproliferativo en las líneas celulares tumorales, sin embargo esos resultados no han sido consistentes en los trabajos experimentales de pacientes vivos (52)(53). Sin embargo el uso de estos análogos en asociación con agentes quimioterapéuticos utilizados en este tipo de neoplasias endocrinas. (Interferon, mitomicina c, doxorubicina, tamoxifen) potencializa su efecto antineoplásico (54)(55)(56). Krenning, ha descrito un flujograma aplicado al estudio, tratamiento y seguimiento de estos pacientes (Figura 7), donde se aprecia, las limitaciones de los estudios convencionales con respecto al uso del OctreoScan, la presencia de receptores para somatostatina, registrados mediante

esta técnica, es un monitor de la eficacia de la terapia médica o quirúrgica, estos análogos recientemente han sido acoplados, bajo el efecto Auger a electrones que emiten partículas radiactivas, lo que abre un nuevo campo en la radioterapia de los tumores neuroendocrinos, lo que complementa el tratamiento de estos tumores (57)(58)(59). La presencia de más de un subtipo de receptores para somatostatina, con diferente afinidad a la misma, ha requerido el desarrollo de otros análogos, que en contraste con el Octreotido, puedan unirse con mayor afinidad al resto de los subtipos de receptores, la inyección de un cóctel de análogos probablemente, ayude a incrementar la sensibilidad de esta técnica(27)(57).

El scan con (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotido es un procedimiento simple, seguro y funcional, en la evaluación integral de los pacientes con tumores neuroendocrinos y que expresan receptores para somatostatina, lo que ha proporcionado una nueva forma de guiar a los procedimientos quirúrgicos de este tipo de pacientes, así como el determinar las implicaciones, diagnósticas y terapéuticas futuras. Nos encontramos con la oportunidad de explorar nuevos horizontes en el estudio moderno de los tumores neuroendocrinos.

#### BIBLIOGRAFIA.

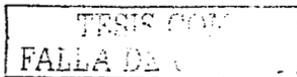
1. Klopel G, Heitz P. Classification of normal and neoplastic



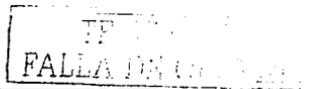
- neuroendocrine cells. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sep 15:18-33.
2. Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sept 15: 1-17.
  3. Reubi JC. The role of peptides and their receptors as tumor markers. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993; 22:917-939.
  4. Wiedenmann B, Ahnert GH, Kvolis LK and Riecken EO. New molecular aspects for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sep 15: 515-525.
  5. Virgolini Y. Vasoactive intestinal peptide receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 1994;331:1116-1121.
  6. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypotalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-79.
  7. Reubi JC. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sep 15:122-135.
  8. Lamberts SWJ, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin and concept peptide receptor scintigraphy in oncology. *Seminars in Oncology* 1994;21:1-5.
  9. Bruns C, et al. Molecular pharmacology of somatostatin receptors subtypes. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sep 15:139-146.
  10. Bong SB, et al. Clinical experience with somatostatin receptor imaging in linfoma. *Seminars in Oncology* 1994;21:46-50.
  11. Rainer W, et al. Radiolabeled octreotide for demonstration of somatostatin receptors in malignant lymphoma and limphadenopathy. *J Nucl Med* 1995;36:13-18.
  12. Ejick CHJ, Krenning EP, Bootsma A. Somatostatin receptors scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 1994;342:640-643.
  13. Prevost G, Hosford D, Thomas F. Receptors for somatostatin and somatostatin analogues in human breast tumors. *Ann Ny Acad Sci* 1994; sep 15:146-150.
  14. Lamberts SWJ, Reubi JC, Krenning EP. The role of somatostatin analogs in the controle of tumor growt. *Seminars in Oncology* 1994;21:61-64.
  15. Reubi JC. Distribution of somatostatin receptors in normal on tumor tissue. *Metabolism* 1990;39:78-81.
  16. Krenning EP, et al. Essentials of peptide receptors scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Seminars in Oncology* 1994; 21:6-14.
  17. Krenning EP, et al. Localization of endocrine related tumor with radioionated analog of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-245.
  18. Shirmer T, et al. Influence of isotope dose of somatostatin receptor imaging when less is



- bether. Seminars in Oncology 1994;21:6-14.
19. Kvols L, Brown ML, O'Connor MK, et al. Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog (Y-123 Octreotide) in detection and localization of carcinoid and islet cell tumors. Radiology 1993;187:129-139.
  20. Lamberts SWJ, et al. Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. The New England Journal of Medicine 1990;323:1246-1249.
  21. Fursell EA, Fjälling M, Nilsson O, et al. Indium-111 activity concentration in tissue samples after intravenous injection of indium 111-DTPA-D-Phe-Octreotide. J Nucl Med 1995;36:7-12.
  22. Pawels S, Lener N, Jamar F. Localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with 111-Indium pentreotide scintigraphy. Seminars in Oncology 1994;21:15-20.
  23. Weinel RJ. Preoperative localization of gastrointestinal endocrine tumors using somatostatin receptors scintigraphy 1993;5:640-645.
  24. Ruthmund, et al. Surgery for benign insulinomas and international review. World J Surg 1990;14:333-339.
  25. Sugg SL, Jeffrey A, Northon, et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. Annals of Surgery 1993;218:138-144.
  26. Anderson DK, et al. Current diagnosis and management of Zollinger Ellison Syndrome. Ann Surg 1989;210:685-703.
  27. Krenning EP, et al. Somatostatin receptors scintigraphy with (111 In-DTPA-D-Phe) octreotide: the Rotterdam experience with more 1000 patients. Eur J Med 1993;20:716-731.
  28. Srkalovic G, Ren Zhi, Schally A. Evaluation of receptors for somatostatin in various tumors using different analogs. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990;70:661-669.
  29. Windenman B, et al. Gastroenteropancreatic tumor imaging with somatostatin receptor scintigraphy. Seminars in Oncology 1994;21:29-32.
  30. Scherübl H, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. Gastroenterology 1993;105:1705-1709.
  31. Ahlman, et al. Somatostatin receptors imaging in patients with neuroendocrine tumors: preoperative and postoperative scintigraphy and intraoperative use of a scintillation detector. Seminars in Oncology 1994;5:21-28.
  32. Modlin IM, et al. Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. Arch Surg 1995;130:367-384.
  33. Krenning EP, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. Ann Ny Acad Sci 1994;sep 15:416-424.



34. Ur E, Bomanji J, Mathei SJ, et al. Localization of neuroendocrine tumors and insulinomas using radiolabeled somatostatin analogues 123-Ty3-octreotide and 111 In pentetreotide. Clin Endocrinol 1993;38:501-506.
35. Gerstle JT, et al. The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies. Journal of the American College of Surgeons 1995;180:427-432.
36. Rindi G. Clinopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumor. Am J Sur Pathol 1995;19:supp 1:20-28.
37. Thomas RM, et al. Gastrointestinal Cancer. Cancer 1994;75:154-170.
38. Thomas RM, et al. Gastric Carcinoids. Cancer 1994;73:2053-2058.
39. Ihse I, Persson B, Tibblin S, et al. Neuroendocrine metastases of the liver. World J Surg 1995;19:76-82.
40. Sjoblom SM, et al. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in Pernicious Anemia. Endoscopy 1988;20:52-56.
41. Ronnblom LE, Gunnar V, Kjell E. Autoimmunity after alpha interferon therapy for malignant carcinoid tumors. Annals of internal medicine 1991;115:178-183.
42. Schirmer WJ, Scott WM, Rusch RM, et al. Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. Surgery 1995;118:1105-1114.
43. Douglas LF, Norton JA, Alexander R, et al. Surgery in Zollinger Elison Syndrome alters the Natural History of Gastrinoma. Annals of Surgery 1994;220:320-330.
44. Ellison CE. Forty Years Appraisal of Gastrinoma. Annals of Surgery 1995;222:511-524.
45. Gibril F, Doppman JL, Chang R, et al. Metastatic Gastrinomas: localization with selective arterial injection of secretin. Radiology 1996;198:77-84.
46. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. Annals of Internal Medicine;125:26-34.
47. Perrier ND, Batts KP, Thompson GB, et al. An immunohistochemical survey for neuroendocrine cells in regional pancreatic lymph nodes: a plausible explanation for primary nodal gastrinomas? Surgery 1995;118:957-966.
48. Arnold WS, Fraker DL, Alexander R, et al. Apparent lymph node primary gastrinoma. Surgery 1994;116:1123-1130.
49. Tang LH, Modlin IM. Somatostatin receptors regulation of gastric carcinoid tumors. Digestion 1995;57(supp1):11-14.
50. Godwin JD. Carcinoid Tumors an analysis of 2837 cases. Cancer 1975;36:560-569.
51. Jacobsen MB, Hansssen LE. Clinical effects of octreotide



compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours report on a double-blind, randomized trial. *Journal of Internal Medicine* 1995;237:269-275.

52. Bajeta E., Carnaghi C, Ferrari L, et al. Ther role of somatostatin analogues in treatment of gastro enteropancreatic endocrine tumors. *Digestion* 1996;57 (supp 1):72-76.
53. Steven WJ, Lamberts, Reubi JC, Krenning EP. The role of somatostatin analogs in the control of tumor growth. *Seminars in Oncology* 1994;21(suppl13):61-64.
54. Weckbecker G, Raulf F, Tolesvai L, et al. Potentiation of the anti proliferative effects of anti cancer drugs by octreotide in vitro and in vivo. *Digestion* 1996;57(supp1):22-28.
55. Arnol R, Frank M. Control of growth in neuroendocrine gastro enteropancreatic tumours. *Digestion* 1996;57(supp 1):69-71.
56. Pollak M. Enhancement of the anti-neoplastic effects of tamoxifen by somatostatin analogues. *Digestion* 1996;57(suppl 1):29-33.
57. Krenning EP, Kooij PP, Pauwels S, et al. Somatostatin receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Digestion* 1996;57(supp1):57-61.
58. Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, (111 In-DTPA-D-Phe)-Octreotide. *Ann Ny Acad Sci* 1994;sep 15:496-507.
59. Stolz B, Smith-Jones P, Albert R. Somatostatin analogues for

somatostatin receptor mediate radiotherapy of cancer. *Digestion* 1996;57(suppl 1):17-21.

