

Colaboración especial

# Cirugía radioguiada de tumores neuroendocrinos. Revisión de la literatura



P. García-Talavera<sup>a,\*</sup>, R. Ruano<sup>b</sup>, M.E. Rioja<sup>c</sup>, J.M. Cordero<sup>d</sup>, P. Razola<sup>e</sup> y S. Vidal-Sicart<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de junio de 2014

Aceptado el 9 de julio de 2014

Palabras clave:

Tumores neuroendocrinos

Cirugía radioguiada

Sonda gammadetectora

Análogos de la somatostatina

## R E S U M E N

La cirugía radioguiada puede ser útil en la localización de tumores neuroendocrinos, detectando más lesiones y de menor tamaño que las pruebas de imagen prequirúrgicas y la palpación por el cirujano, detectando lesiones residuales e indicando una ruta más corta para acceder a la lesión. No obstante, su uso no se ha generalizado, ya que plantea dificultades técnicas, las series publicadas son limitadas, y no existe una uniformidad de criterios, debido a la gran variabilidad en cuanto al tipo de radiofármaco, dosis a emplear e intervalo entre la inyección del trazador y la cirugía. De estos aspectos nos ocupamos en esta revisión, describiendo la experiencia de distintos grupos, en los diversos tumores.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

## Radioguided surgery in neuroendocrine tumors. A review of the literature

### A B S T R A C T

Radioguided surgery can be a useful technique in the localization of neuroendocrine tumors. It detects more and smaller lesions compared to pre-surgical imaging and intraoperative digital palpation by the surgeon. It detects residual lesions and also indicates the shortest access route to the lesion. Nevertheless, its use has not become widespread because of technical difficulties. There is a limited number of published series, a lack of standardized protocol because of the great variability regarding type of radiopharmaceutical, dose of radiotracer, timing between injection and surgery. In this paper, we review these issues, describing the experience of different authors in diverse tumors.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMNIM. All rights reserved.

## Introducción

La cirugía radioguiada se basa en la localización intraoperatoria de un tejido que presenta actividad de un radiofármaco inyectado antes de la intervención. Dicho radiofármaco emite generalmente radiación gamma, que es detectada por una sonda portátil, manual y de pequeño tamaño. Durante la cirugía, la lesión a extirpar es aquella que presenta el mayor recuento en comparación con los tejidos circundantes. Su aplicación principal es la detección del ganglio centinela<sup>1,2</sup>, donde se emplea con gran éxito en una amplia variedad de tumores (melanoma, mama y otros tumores ginecológicos, tumores de cabeza y cuello. . .), y cuyas indicaciones están en expansión. También se utiliza en la cirugía del hiperparatiroidismo y en la localización de otros tumores, entre ellos los neuroendocrinos (TNE). No hay que olvidar que es necesario un periodo de

aprendizaje y que en esta técnica, particularmente, la experiencia del equipo se correlaciona de forma directa con el éxito quirúrgico.

Los TNE son un grupo heterogéneo de neoplasias, originadas en células neuroendocrinas, que pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), de las glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de los islotes (carcinoma medular de tiroides -CMT-, páncreas, células de Merkel-cutáneo) y del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital)<sup>3</sup>.

La mayoría de los TNE sobreexpresan receptores para la somatostatina (SS), fundamentalmente los tipos 2 y 5 (sstr2 y sstr5). Debido a la corta vida media de la SS (2 minutos), se han desarrollado diversos análogos (ASS) para el tratamiento de estos tumores, entre ellos el acetato de octreotide (Sandostatin®). Este tiene una vida media de aproximadamente 1 hora y, además, es más potente que la SS nativa. Por otro lado, Krenning et al.<sup>4</sup>, a finales de los 80, comenzaron a utilizar un ASS radiomarcado (<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-octreotide) para gammagrafía en tumores carcinoides y otros TNE.

Posteriormente, se han ido desarrollando, con el mismo fin, otros trazadores, siendo el más utilizado el <sup>111</sup>In-DTPA-Phe-octreotide

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomagtalavera@gmail.com (P. García-Talavera).

( $^{111}\text{In}$ -pentetreotida). La gammagrafía con ASS radiomarcados es una herramienta con elevada sensibilidad para localizar TNE, que puede proporcionar una valoración funcional de la enfermedad. Además, puede añadir especificidad y aumentar la confianza en el diagnóstico de una lesión visible en otras pruebas de imagen convencionales (TAC, RMN, ecografía)<sup>5</sup>. Además de los ASS radiomarcados, en la práctica clínica diaria se utilizan otros trazadores como la  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), o trazadores PET como la  $^{18}\text{F}$ -FDG, esta última con especial indicación en tumores con un alto índice de proliferación Ki67 > 15%<sup>6</sup>.

En cuanto al abordaje de los TNE, está influido por la histopatología, la localización y la extensión de la enfermedad. En caso de enfermedad tumoral localizada el tratamiento quirúrgico suele ser de elección, y en situaciones con tumores avanzados o con enfermedad diseminada se recurre a tratamientos sistémicos. Dentro de los tratamientos sistémicos se incluyen ASS, interferón, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la tirosin-cinasa, o inhibidores de la proteínasa mTOR. El tratamiento con análogos de la somatostatina radiomarcados con  $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$  es otra alternativa, que se reserva para los casos con enfermedad metastásica en los que han fracasado otros tratamientos.

En el tratamiento quirúrgico de los TNE es posible incorporar la cirugía radioguiada para facilitar su detección y exéresis. Algunos autores han descrito que la sonda gamma puede identificar más lesiones que la exploración manual por el cirujano. Adams et al.<sup>7</sup> detectaron con dicho instrumento hasta un 57% adicional de tumores gastroenteropancreáticos (GEP) que con la sola exploración manual. Además, la sonda puede identificar lesiones más pequeñas que la imagen preoperatoria con receptores para ASS. En este sentido, la gammagrafía es particularmente eficiente en tumores mayores de 1 cm, con un ratio de detección del 92%, que se reduce al 38% en tumores de menor tamaño<sup>8</sup>. En consecuencia, la sonda gamma podría resultar más eficiente en las lesiones que midan 0,5-1 cm<sup>7,9</sup>.

Para planificar la cirugía radioguiada, debe realizarse al paciente una gammagrafía de cuerpo entero y, si es posible, un estudio SPECT o SPECT-TAC de la zona de interés, con objeto de valorar la captación de la/las lesiones a extirpar. Se ha referido que el SPECT-TAC ayuda a la planificación del abordaje quirúrgico y contribuye al éxito de la cirugía radioguiada<sup>10</sup>. Además, se recomienda realizar horas antes de la intervención una imagen gammagráfica, después de una nueva inyección del trazador, para comprobar su adecuada captación por la lesión a extirpar<sup>5,9,11-15</sup>.

Aunque la localización intraoperatoria radioguiada parece ser una técnica útil para detectar pequeños tumores, indicar una ruta más corta para acceder a la lesión o detectar una masa residual del tumor<sup>11</sup>, la cirugía radioguiada de los TNE no se ha generalizado, debido en parte a la falta de estandarización del tipo de radiofármaco, dosis a emplear e intervalo entre la inyección del trazador y la cirugía. De dichos aspectos nos ocuparemos en esta revisión, describiendo la experiencia de distintos grupos, en los diversos tumores.

## Radiotrazadores

Entre los trazadores más empleados en cirugía radioguiada de TNE, se encuentran:

### $^{125}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>-octreotide

Este radiofármaco ha sido utilizado para la detección intraoperatoria de TNE, pero tiene la desventaja de una elevada excreción biliar, que hace necesaria la oclusión manual del conducto biliar para evitar falsos positivos por acumulación del trazador.

En teoría, el  $^{125}\text{I}$  es el radionúclido más apropiado para medidas intraoperatorias de tumores que se encuentran a poca profundidad, debido a su baja energía fotónica y, por tanto, a una menor influencia de la radiación de los tejidos más profundos.

Martínez et al.<sup>16</sup> refieren buenos resultados con el  $^{125}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>-octreotide en el neuroblastoma (sensibilidad del 100% y especificidad del 71%). Asimismo, Schirmer et al.<sup>17</sup> obtuvieron buenas tasas de detección en la localización intraabdominal de TNE GEP.

### $^{111}\text{In}$ -DTPA-Phe<sup>1</sup>-octreotide

El  $^{125}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>-octreotide fue desplazado por el  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida, ya que este ofrece varias ventajas, como su fácil preparación, disponibilidad, vida media apropiada y menor interferencia de actividad fisiológica en abdomen superior, debido a su excreción, fundamentalmente urinaria<sup>18</sup>.

Actualmente, el  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida está siendo ampliamente utilizado en gammagrafía para el estudio de TNE, y hay autores que lo emplean para la cirugía radioguiada.

### Análogos de la somatostatina marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$

El Tyr<sup>3</sup>-octreotide marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tricine-HYNIC-TOC) es un ASS desarrollado por Béhé y Maecke<sup>19</sup>, quienes demostraron que dicho radiofármaco poseía adecuadas características clínicas (afinidad por receptores elevada y específica, buena biodistribución, excreción renal, baja exposición a radiación), disponibilidad y costo-efectividad. Este trazador proporciona, además de alta calidad de imagen, un diagnóstico más temprano (imágenes a los 10 minutos-4 horas).

Introduciendo un coligando, el EDDA, Decristoforo y Mather<sup>20</sup> demostraron mayor captación, más rápida excreción renal y menor actividad sanguínea, en hígado e intestino delgado. Gabriel et al.<sup>21</sup> han demostrado que la gammagrafía con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, realizando 2 adquisiciones de cuerpo completo en un mismo día más una SPECT, tiene sensibilidad global de 80%, especificidad de 94,4% y exactitud de 82,9%, en pacientes con tumores GEP. Respecto a la cirugía radioguiada, la energía del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es más adecuada que la del  $^{111}\text{In}$  para la detección con sondas gamma y su corta vida media permite el uso de mayor actividad, presentando, además, menor captación renal<sup>22</sup>.

Hubalewska-Dydejczyk et al.<sup>23</sup> utilizan otro ASS tecnecio, el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate, con mayor afinidad que el octreotide por el sstr2 y una biodistribución similar al  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida. Con un ratio lesión/tejido sano más elevado en el estudio de tumores carcinoides, detecta más lesiones metastásicas y es eficaz en la estadificación, seguimiento y determinación del estado de los receptores de SS de los TNE bien diferenciados y en la localización de focos no detectados con otros métodos de imagen.

### $^{123}\text{I}$ -Metayodobenzilguanidina

Existen algunos tipos de TNE, como el feocromocitoma y el neuroblastoma, que son estudiados, preferiblemente, mediante otros trazadores como la MIBG. Esta, que estructuralmente recuerda a la norepinefrina, es objeto de un mecanismo activo de captación de aminas, a través de las membranas celulares de los tejidos simpático-adrenérgicos, siendo almacenada en gránulos de catecolaminas intracelulares<sup>24</sup>. La MIBG puede marcarse con  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  o  $^{123}\text{I}$ , aunque las características físicas de este último (energía gamma de 159 keV y periodo físico de 13,2 horas) lo hacen preferible. Antes de su inyección, hay que tener en cuenta que algunos fármacos interfieren en su captación y deben retirarse previamente.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4249840>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4249840>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)