

# La gammagrafía de receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos

A.C. REBOLLO AGUIRRE, J.M. JIMÉNEZ-HOYUELA GARCÍA  
Y D. ZAMORANO VÁZQUEZ

Servicios de Medicina Nuclear y Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

En el pasado se identificaban los tumores neuroendocrinos (TNE) con los APUDomas (*amine precursor uptake and decarboxylation*), un grupo de tumores originados en células de la cresta neural con capacidad para producir aminas biógenas y características metabólicas comunes. En la actualidad, se considera que los TNE pueden originarse de estirpes celulares pluripotenciales o células neuroendocrinas diferenciadas, y tienen un característico patrón histológico (particularmente de tinción histopatológica y en microscopía electrónica) debido a la presencia de productos secretorios y proteínas citoplásmicas particulares<sup>1,2</sup>.

Los TNE no tienen una elevada prevalencia, pero su morbilidad y su tasa de mortalidad obligan a utilizar todos los medios a nuestro alcance para el diagnóstico y posterior tratamiento de la enfermedad. Su presentación clínica puede ser por efecto masa y/o por sobreproducción hormonal. Uno de los problemas diagnósticos que presentan es que diferentes tipos de tumores pueden secretar la misma clase de hormona o que un mismo tipo de tumor puede secretar diferentes hormonas a la vez. Si a esto se le suma una muy variable localización de los mismos y un pequeño tamaño, el diagnóstico y la estadificación se hacen más difíciles<sup>3,4</sup>.

En los TNE, la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) puede proporcionar información adicional y complementaria a las técnicas convencionales de imagen por diferentes razones: *a*) el aumento de tamaño de los tejidos no indica necesariamente diseminación tumoral; *b*) la ausencia o desaparición durante el tratamiento de anomalías detectadas con técnicas convencionales de imagen no excluye la presencia o persistencia de enfermedad; *c*) la presencia de receptores demostrada por GRS puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento, y *d*) la presencia o ausencia de receptores también puede emplearse para determinar el tratamiento a seguir. Además, los análogos de la somatostatina pueden utilizarse en radioterapia metabólica<sup>5</sup>.

## SOMATOSTATINA

La somatostatina (SS), factor inhibidor de la liberación de somatotropina) es un tetradecapéptido cíclico con un enlace disulfuro entre los residuos 3 y 14, que están formados por moléculas de cisteína. En la estructura de la molécula, los aminoácidos situados en los lugares 6, 7, 8 y 9 (Phe, Trip, Lys, Thr) forman el núcleo esencial. Procede de un precursor de elevado peso molecular que es escindido a SS-28 y SS-14<sup>6</sup>.

La SS tiene una acción de amplio espectro, esencialmente de naturaleza inhibitoria. Modula la neurotransmisión en el sistema nervioso central; regula la liberación de GH, TSH, ACTH, renina; la secreción endocrina y exocrina del páncreas; la absorción intestinal; la motilidad del aparato digestivo; el flujo celíaco, mesentérico y renal; el crecimiento celular y la función de las células inmunes activadas<sup>2,6,7</sup>.

Las diferentes acciones de la SS son mediadas por receptores específicos localizados en la membrana de las células diana. Los receptores de somatostatina (R-SS) están relacionados con glucoproteínas (proteínas G) de la membrana celular. La unión de la SS con el receptor reduce los valores intracelulares de AMPc, por la acción inhibitoria de la adenilciclase,

**Palabras clave:** Tumores neuroendocrinos. Gammagrafía de receptores de somatostatina. Gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida. Tumores gastroenteropancreáticos. Carcinoma. Feocromocitoma. Paragangliomas. Carcinoma medular de tiroides.

**Key words:** Neuroendocrine tumors. Somatostatin receptor scintigraphy. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy. Gastroenteropancreatic tumors. Carcinoid. Pheochromocytoma. Paragangliomas. Medullary thyroid carcinoma.

Correspondencia: Dr. A.C. Rebollo  
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.  
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga.

Manuscrito recibido el 25-06-2001 y aceptado para su publicación el 17-12-2001.

y del  $\text{Ca}^{2+}$ , al estimular la salida intracelular de  $\text{K}^+$  e inhibir los canales del calcio. Además, produce un incremento de la actividad tirosinofosfatasa, que origina una inactivación de la tirosinasa, lo que tiene un efecto antiproliferativo celular<sup>1,2,8,9</sup>.

Se han identificado 5 subtipos de R-SS (R-SS1, R-SS2, R-SS3, R-SS4, R-SS5) con diferente distribución tisular. Los subtipos de receptor expresados varían de un tumor a otro. Los R-SS1/R-SS4 son más frecuentes en tumores del sistema nervioso central, colon, hígado, páncreas, pulmón, mama y piel. Los R-SS2 se presentan en los TNE. Los R-SS5 predominan en hipófisis, músculo liso, tracto gastrointestinal y cáncer de tiroides<sup>1,8</sup>. Una vez que la SS se une al R-SS2, el complejo es interiorizado mediante endocitosis. En las vesículas intracelulares se disocia el ligante del receptor, el ligante es liberado en los lisosomas y el receptor es exteriorizado. Por el contrario, la SS no es interiorizada en células que expresan R-SS1<sup>1</sup>.

No es posible la utilización terapéutica de la SS nativa debido a sus múltiples acciones biológicas y a su vida media corta (< 3 min), al sufrir una rápida degradación enzimática, junto al efecto rebote que se puede producir al interrumpir su administración. Por estas razones se ha tratado de investigar análogos de la somatostatina que no fueran degradados con tanta rapidez como la molécula original, presentando una vida media más larga.

El octreótido es un octapéptido que mantiene el núcleo activo incorporado al puente de cisteína, con un aminoácido D-Phe N-terminal y un aminoalcohol Thr-ol C-terminal que lo protegen de la degradación enzimática. Tiene una acción más prolongada (vida media biológica de 2 horas), más selectiva y más potente que la SS<sup>2,7,10</sup>. La SS tiene una elevada afinidad por los 5 subtipos de R-SS, mientras que el octreótido tiene alta afinidad por el R-SS2, baja por el R-SS3 y R-SS5, y nula por el R-SS1 y R-SS4<sup>1,8</sup>.

#### GAMMAGRAFÍA DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

Las primeras gammagrafías con análogos de la SS fueron realizadas con [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]octreótido<sup>11,12</sup>. Sin embargo, los problemas inherentes al uso del <sup>123</sup>I, el procedimiento complicado de marcaje y la elevada excreción intestinal, que dificultaba la interpretación de las imágenes abdominales, fueron factores determinantes para buscar otras alternativas. Algunos de estos problemas se solventaron mediante la incorporación del DTPA al N-terminal de la molécula de octreótido (pentetreótida), que permite el marcaje con <sup>111</sup>In ([<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]octreótido)<sup>7,8,13-15</sup>.

El <sup>111</sup>In-pentetreótida (OctreoScan®, Mallinckrodt Medical) tiene afinidad únicamente por el grupo de receptores R-SS2/R-SS3/R-SS5. La expresión del subtipo R-SS2 por parte del tumor o las metástasis es determinante para que puedan ser detectados mediante la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida. Ésta será negativa cuando el tumor tenga una celularidad y densidad de receptores baja, exprese un subtipo de R-SS no reconocido por el octreótido o produzca concentraciones elevadas de SS endógena.

#### Administración del radiofármaco

La dosis de actividad recomendada para adultos es de 185-222 MBq de <sup>111</sup>In, con 10 µg de pentetreótida<sup>1,16</sup>. Aproximadamente, el 80-90% del <sup>111</sup>In-pentetreótida administrado por vía intravenosa se elimina por vía renal en 24-48 h. Hasta las 6 h después de la administración, la actividad en orina es <sup>111</sup>In-pentetreótida intacto. Después, se van excretando cantidades crecientes de actividad unida a no péptidos<sup>2,16,17</sup>.

El <sup>111</sup>In-pentetreótida es captado por los siguientes órganos: hígado (2% a las 24 h), bazo (2,5% a las 24 h), tiroides e hipófisis. La eliminación a través de la vesícula biliar y las heces es aproximadamente el 2% de la actividad administrada en pacientes con función intestinal normal<sup>2,15,17</sup>.

La dosis efectiva equivalente (EDE) para la dosis de actividad recomendada para adultos es 26 mSv para 220 MBq de <sup>111</sup>In (incluyendo la contribución del 0,1% del <sup>114m</sup>In). El órgano diana son los riñones (6,6E-01 mGy/MBq)<sup>2,13,15,18</sup>.

Hasta el momento no se han descrito interacciones con otros medicamentos. Tampoco existen incompatibilidades conocidas. No se debe mezclar el radiofármaco con ninguna otra solución para evitar posibles incompatibilidades. Las reacciones adversas atribuibles a la administración de <sup>111</sup>In-pentetreótida son poco corrientes. No se han observado efectos específicos. Los síntomas descritos son sugerentes de reacciones vasovagales o de efectos anafilactoides a fármacos<sup>17</sup>.

#### Preparación del paciente

##### Preparación intestinal

Debe iniciarse una dieta baja en fibra desde 3 días antes de la administración del <sup>111</sup>In-pentetreótida, hasta la finalización de la adquisición de las imágenes. Además, deben administrarse laxantes 24 horas antes de la inyección del radiofármaco. Los enemas de limpieza suelen ser más agresivos y peor tolerados por los pacientes. En pacientes con insulinoma debe tenerse especial cuidado al administrar laxantes o enemas<sup>1,2,10</sup>.

##### Hidratación del paciente

Se recomienda incrementar de forma moderada la toma de líquidos durante los 2-3 días que siguen a la administración del radiofármaco, para estimular el proceso de eliminación con el fin de disminuir la actividad de fondo y la dosis de radiación a riñones y vejiga<sup>2,10</sup>.

##### Tratamiento con análogos de la somatostatina

En la actualidad, se considera que no interrumpir el tratamiento con análogos de la SS no influye de manera negativa sobre los resultados de la gammagrafía<sup>10</sup>. Anteriormente, se recomendaba la suspensión temporal del tratamiento con análogos de la SS para evitar un posible bloqueo de los R-SS. Además, la suspensión de la terapia puede no ser tolerada por algunos pacientes o tener un efecto rebote, en particular en pacientes con insulinoma o síndrome carcinoide<sup>2,19</sup>.

Desde el punto de vista clínico, cuando la GRS se realiza sin suspender el tratamiento con análogos de la SS, se ha observado una disminución de la captación fisiológica en hígado, bazo y riñones, que puede facilitar la visualización de las metástasis hepáticas<sup>16,20</sup>.

##### Precauciones

La administración de <sup>111</sup>In-pentetreótida no es aconsejable en pacientes con insuficiencia renal, ya que la función reducida o ausente de la principal vía de eliminación conduciría a la acumulación de una mayor dosis de radiación (EDE 1,9E-01 mSv/MBq). Se pueden obtener gammagrafías interpretables después de hemodiálisis, durante la cual parte de la actividad de fondo ha sido eliminada. Después de la diálisis, se observa una mayor captación de lo normal en hígado, bazo e intestino<sup>17</sup>.

En pacientes con insulinomas o en diabéticos que reciben altas dosis de insulina, la administración de <sup>111</sup>In-pentetreótida

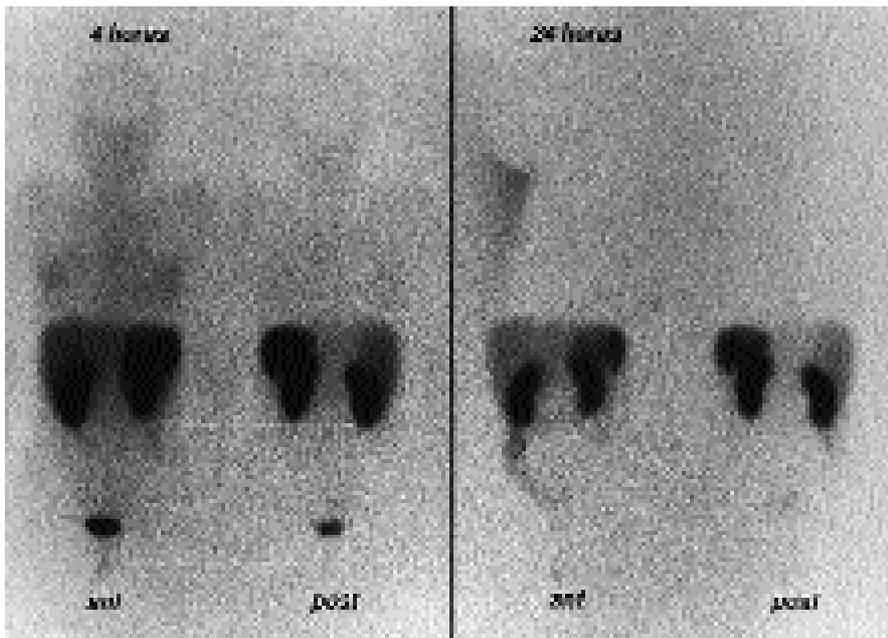


Fig. 1. Gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -pentetreótida. Exploración normal.

tida puede producir hipoglucemia paradójica por una inhibición temporal de la secreción de glucagón<sup>17,19</sup>.

Adquisición de las imágenes<sup>5,10,19</sup>

Gammacámara

Se utilizará una gammacámara de campo grande, equipada con colimador para energías medias, con los picos de 172 y 247 KeV del  $^{111}\text{In}$  (ventana del 20%).

Tiempo de adquisición

Se obtendrán imágenes planares a las 4 y 24 h de la administración del  $^{111}\text{In}$ -pentetreótida. Las imágenes abdominales pueden repetirse a las 48-72 h en los casos dudosos por la actividad intestinal. La SPECT (*single photon emission computed tomography*) abdominal a las 4 y/o 24 h es obligatoria, aunque las imágenes planares sean normales; también puede realizarse SPECT de cabeza y tórax.

Proyecciones planares

Se obtendrán imágenes de cabeza y cuello (anterior, posterior, laterales), tórax (anterior, posterior) y abdomen (anterior, posterior) con la matriz  $256 \times 256$  a razón de 10-15 min por imagen.

Una imagen de cuerpo entero puede sustituir a las imágenes locales. La velocidad máxima de rastreo es de 3 cm/min, esto supone un mínimo de 40 minutos para obtener una imagen desde la cabeza hasta la pelvis.

SPECT

Cámara de un cabezal: matriz  $64 \times 64$ , 60 proyecciones, 6 grados, 45-60 s (90 proyecciones, 4 grados, 30-45 s). Cámara de doble cabezal: matriz  $64 \times 64$ , 60 proyecciones, 3 grados, 30-45 s. Cámara de triple cabezal: matriz  $64 \times 64$ , 40 proyecciones, 3 grados, 30-45 s.

Patrón gammagráfico normal

Las imágenes gammagráficas adquiridas a las 4 h revelan captación en hígado, bazo, riñones y vejiga urinaria, con ac-

tividad de fondo (actividad circulante menor del 10% de la dosis administrada). A las 24 h el fondo disminuye significativamente (1% actividad circulante), aparece actividad intestinal y no es infrecuente la visualización de la hipófisis, el tiroides y la vesícula biliar<sup>2,16</sup> (fig. 1).

Para la correcta interpretación de las imágenes es conveniente reconocer algunas variantes<sup>1,13</sup>: a) durante la temporada de resfriado común/gripe pueden observarse captaciones en la región nasal (frecuente) o hilios pulmonares (rara), por la presencia de linfocitos activados; b) hallazgos similares ocurren en otras enfermedades virales y granulomatosas; c) la radioterapia externa y la bleomicina pueden ocasionar captaciones pulmonares del radiofármaco; d) también pueden aparecer captaciones en zonas con cirugía reciente; e) se observa captación mamaria difusa en el 40 y el 7% de las pacientes a las 4 y 24 h, respectivamente, en relación con actividad circulante, y f) en la cabeza puede existir captación en los senos sigmoideos.

#### TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Constituyen el 70% de los TNE y el 2% de las neoplasias gastrointestinales malignas, y se dividen en dos grandes grupos: carcinoides (55-60%) y tumores endocrinos pancreáticos (40-45%). Los tumores endocrinos pancreáticos se clasifican dependiendo de su producción hormonal (gastrina, insulina, glucagón, VIP, somatostatina), la presencia o no de un síndrome clínico asociado (funcionantes o no funcionantes) y su comportamiento biológico. En general, los insulinomas son benignos y más del 50% de los gastrinomas, glucagonomas y vipomas tienen un comportamiento maligno, aunque de evolución lenta. Estos tumores pueden asociarse con adenoma de hipófisis e hiperplasia de paratiroides dentro del síndrome MEN-1, de transmisión autosómica dominante, causado por una mutación localizada en el cromosoma 11q13<sup>21-23</sup>.

El término "carcinoide" es poco adecuado, pues sugiere un proceso benigno, cuando con frecuencia no es el caso. Clínicamente, puede manifestarse por efecto masa y/o por clínica secundaria a la liberación de hormonas y amins



Fig. 2. GRS. Metástasis hepáticas y peritoneales de tumor carcinoide.

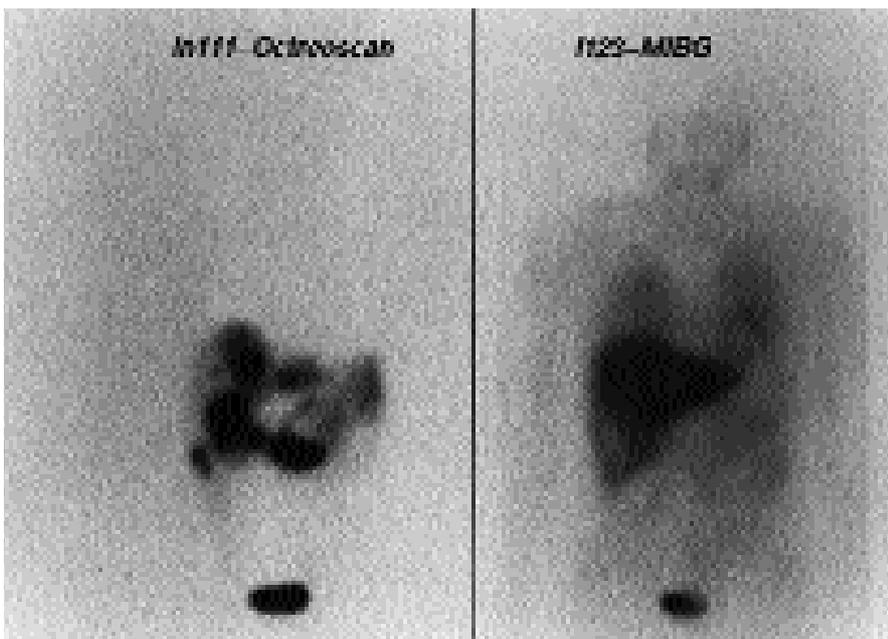


Fig. 3. Metástasis hepáticas y abdominales de tumor carcinoide visualizadas en la GRS, que no captan MIBG.

biógenas, la más característica la serotonina (excretada en la orina como 5-hidroxiindolacético, útil para el diagnóstico), causando en los casos más típicos el síndrome carcinoide, que se manifiesta por *flush* episódico, sibilancias, diarrea, y eventualmente valvulopatía derecha. Los tumores carcinoides se han clasificado según se originen del intestino anterior (pulmón, timo, estómago), medio (intestino delgado, apéndice, colon derecho) o posterior (colon izquierdo, recto) del embrión. También se subclasifican según variante histológica y comportamiento biológico<sup>21,24</sup>.

En general, la sensibilidad de la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida en los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) es

alta (80-90%), excepto en los insulinomas (40-60%). La baja sensibilidad en la detección de los insulinomas se relaciona con el subtipo de receptores de somatostatina (R-SS3) que estos tumores expresan<sup>5,22,25</sup>. La GRS es una técnica eficaz para la detección tanto de la lesión primaria como de las metástasis hepáticas, abdominales extrahepáticas y extraabdominales<sup>10,26</sup> (fig. 2). Los carcinomas pancreáticos de origen exocrino no presentan captación en la GRS. La SPECT incrementa la sensibilidad, tanto en la detección del tumor primario como de las metástasis, y permite la visualización de lesiones superpuestas a órganos con alta captación fisiológica (hígado, riñones, bazo)<sup>27-29</sup>.

En los pacientes con gastrinoma la sensibilidad para la detección del tumor primario es de 60-90%, con limitaciones en la detección de lesiones extrapancreáticas y adenopatías abdominales metastásicas<sup>16,30</sup>. La sensibilidad en los carcinoides es del 72-93%, con mejores resultados en las lesiones bronquiales y menor en tumores gástricos e intestinales<sup>31-34</sup>.

Sólo el 50-70% de los tumores carcinoides se visualizan con MIBG (metaiodobencilguanidina), con mejores resultados en los originados en íleon y apéndice<sup>1,35-37</sup> (fig. 3). La PET (tomografía por emisión de positrones) con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>FDG) sólo presenta un aumento en el metabolismo glucolítico en TNE-GEP pobremente diferenciados con elevada actividad mitótica y proliferativa<sup>38-40</sup>. Parecen más prometedores los resultados de la PET con moléculas marcadas con <sup>11</sup>C, como el <sup>11</sup>C-5-HTP (hidroxitriptófano) en TNE-GEP productores de serotonina, y la <sup>11</sup>C-L-Dopa en TNE pancreáticos (glucagonomas e insulinoomas)<sup>22,41</sup>.

Los resultados de la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida son superiores a los obtenidos con las técnicas de imagen convencionales. Gibril et al<sup>42</sup>, en un estudio prospectivo en 80 pacientes con gastrinoma, comparan los resultados de la GRS con US, TC, RM y angiografía selectiva, y encuentran que es más sensible que cualquier otra técnica de imagen para la identificación del tumor primario, e incluso es superior a las demás técnicas combinadas. La combinación de GRS y US endoscópica detecta el 90% de los tumores primarios, y constituye la mejor estrategia para la detección preoperatoria de gastrinomas duodenales y peripancráticos<sup>43,44</sup>. La GRS es una técnica con una buena razón coste-efectividad en pacientes con tumores carcinoides y gastrinomas<sup>45,46</sup>.

Además, la GRS proporciona información adicional que modifica el manejo del paciente<sup>47</sup>. Para Termanini et al<sup>48</sup>, en un grupo de 122 pacientes con gastrinoma en diferentes situaciones clínicas, la GRS modifica el manejo terapéutico del 47% de los casos. Las principales razones de este cambio son el esclarecimiento de resultados dudosos de otros métodos diagnósticos y la identificación de la lesión primaria. Lebtahi et al<sup>44</sup> describen que los resultados de la GRS suponen el cambio de estadio y de la estrategia quirúrgica en el 25% de los pacientes.

La GRS no es la técnica de elección para la detección de metástasis óseas, y su precisión diagnóstica es igual o inferior a la gammagrafía ósea<sup>27,49</sup>. No obstante, en gastrinomas con alto riesgo de metástasis óseas (pacientes con metástasis hepáticas) es conveniente realizar una GRS cada 6-12 meses. En contraste, en los tumores carcinoides originados del intestino anterior y medio, las metástasis óseas son frecuentes en pacientes sin metástasis hepáticas<sup>50,51</sup>.

La gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida tiene una tasa de falsos positivos hasta del 12%, tanto para la localización del tumor primario como para la detección de las metástasis. Los falsos positivos extraabdominales son más frecuentes que los intraabdominales. Las causas extraabdominales más comunes son enfermedad tiroidea (bocio, cáncer, CMT), enfermedades granulomatosas pulmonares (sarcoidosis, tuberculosis), lesiones mamarias, sinusitis, captaciones articulares y procesos dentarios. Entre las causas intraabdominales se encuentran los bazoos accesorios, los quistes renales y los artefactos por la técnica. Sin embargo, con un adecuado conocimiento de las causas y la valoración del contexto clínico, menos del 3% de los resultados falsos positivos tienen influencia en el manejo terapéutico del paciente<sup>52,53</sup>.

La mayor rentabilidad de la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida en los TNE-GEP se obtiene en: a) pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de TNE-GEP secretor; b)

TNE-GEP diagnosticado mediante endoscopia o durante una intervención quirúrgica; c) sospecha de progresión de la enfermedad tras cirugía, y d) TNE-GEP metastásico en el que se requiere valorar la eficacia del tratamiento<sup>10</sup>. No está justificada la utilización de la GRS como técnica de cribado<sup>29</sup>. La GRS proporciona información sobre el "estado del receptor" del tumor, permitiendo la selección de pacientes candidatos al tratamiento con análogos de la somatostatina<sup>47,54,55</sup>.

En pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de TNE-GEP, la GRS es la exploración diagnóstica de primera línea para la correcta detección y estadificación del tumor. Si la GRS demuestra metástasis extrahepáticas extrabdominales, no son necesarias otras exploraciones y el paciente puede ser tratado con quimioterapia sistémica, análogos de la somatostatina y/o radioterapia metabólica. En pacientes con metástasis hepáticas en los que se valora la posibilidad de cirugía, quimioembolización o trasplante hepático, la GRS indica la decisión terapéutica. Si el paciente es candidato a cirugía y la GRS es negativa, la secuencia diagnóstica RM, USE y arteriografía selectiva es la más adecuada para la localización del tumor<sup>10,44,48,56,57</sup>.

#### TUMORES SIMPATICOADRENALES

El feocromocitoma es la neoplasia más importante de la médula suprarrenal, que ocurre en el 0,1% de los pacientes con hipertensión arterial. Los feocromocitomas pueden ser esporádicos o familiares. Las formas familiares incluyen tumores sin otras manifestaciones, síndromes MEN-2 (20-50%) y síndromes neuroectodérmicos (neurofibromatosis tipo 1, 1%, y enfermedad de von Hippel-Lindau, 14%). Hasta el 20% de los casos pueden ser malignos. La distinción entre feocromocitoma benigno y maligno es imprecisa y se basa en la existencia de invasión local, recurrencia local y presencia de afectación linfática o metástasis a distancia<sup>1,58</sup>.

Los paragangliomas son tumores raros productores de catecolaminas que se derivan del tejido cromaffínico extraadrenal. En un tercio de los casos son múltiples o se asocian con un feocromocitoma. Desde un punto de vista clínico, estos tumores son a menudo malignos, asociados a una alta incidencia de enfermedad persistente o recurrente con una elevada mortalidad<sup>1,59</sup>.

La MIBG es el radiofármaco de elección en los pacientes con feocromocitoma<sup>5,35,36,60</sup>. Habitualmente, la TC de abdomen es el estudio inicial en el paciente con feocromocitoma, ya que la mayoría son intraadrenales y de gran tamaño<sup>61</sup>. La gammagrafía con MIBG es la técnica de elección en la detección de lesiones extraadrenales, recidivas y metástasis<sup>36,60</sup> y, por supuesto, para valorar el número y la intensidad de la captación cuando se decide aplicar radioterapia metabólica con <sup>131</sup>I-MIBG<sup>37,62</sup>.

Aunque las cifras de sensibilidad son similares entre <sup>111</sup>In-pentetreótida y MIBG, el número de pacientes estudiados es mucho menor<sup>5</sup>. Aproximadamente, el 85-100% de los feocromocitomas presentan R-SS *in vivo*. Una importante limitación de la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida para la detección de feocromocitomas de localización adrenal es la captación renal del radiofármaco. Las principales indicaciones de la GRS están en aquellos casos en que la gammagrafía con MIBG y las técnicas convencionales de imagen no dan resultado, y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Además, la captación de <sup>111</sup>In-pentetreótida puede tener significado pronóstico, pues los tumores más agresivos pierden la expresión de los R-SS<sup>1</sup>. Se han encontrado diferencias entre las gammagrafías con <sup>111</sup>In-pentetreótida y MIBG, en la estadificación de pacientes con feocromocito-

ma maligno, por lo que ambas técnicas pueden ser complementarias<sup>5,37,63</sup>. No obstante, existe una peor relación entre la captación de <sup>111</sup>In-pentetreótida y la actividad funcional o la respuesta terapéutica al octreótido<sup>64</sup>.

Por el contrario, el <sup>111</sup>In-pentetreótida es el agente de elección en los paragangliomas, con una sensibilidad de 94-100%<sup>60,65</sup>, es muy sensible para la detección de tumores mayores de 1,5 cm, y menos para los menores de 1 cm. La GRS es superior a la MIBG porque la captación de ésta se limita a los paragangliomas funcionantes (hormonalmente activos)<sup>60,66,67</sup>. Además, la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótida permite la detección de lesiones adicionales no conocidas hasta en un tercio de los pacientes<sup>65</sup>. Por ello, es de utilidad en la detección de lesiones multicéntricas y metástasis, en la diferenciación entre cicatriz y tumor residual o recurrencia posquirúrgica, en la valoración de pacientes de alto riesgo (historia familiar de paragangliomas) y en la selección de pacientes no operables candidatos a tratamiento con octreótida<sup>60,66,67</sup>.

La mayoría de los feocromocitomas captan <sup>18</sup>F-FDG, y esta captación es más frecuente en las lesiones malignas que en las benignas. La PET-FDG no está indicada como técnica inicial en la localización de los feocromocitomas, es menos sensible y específica que la MIBG; sin embargo, es útil cuando otras técnicas de imagen no dan resultado positivo. Están en fase experimental los estudios con <sup>11</sup>C-HED (hidroxiefedrina) y <sup>11</sup>C-epinefrina<sup>40,68,69</sup>.

#### CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se origina a partir de las células parafoliculares del tiroides (células C), productoras de calcitonina. Representa el 5-10% de todas las neoplasias tiroideas. El 80% de los casos son de presentación esporádica y el 20% son de carácter familiar (síndrome MEN-2). Existen 3 variantes del síndrome MEN-2: MEN-2A, MEN-2B, y CMT familiar. Todas estas formas tienen una herencia autosómica dominante, con un alto grado de penetrancia, y son causadas por una mutación del oncogén RET en el cromosoma 10q11.2. El estudio de esta mutación, que es obligado ante cualquier CMT, permite conocer cuáles son familiares y, dentro de cada familia, qué miembros son los afectados, y en éstos permite realizar un diagnóstico precoz (en fase de hiperplasia de células C o microcarcinoma) que posibilita una cirugía precoz con frecuencia curativa. Cuando se presenta de manera esporádica, suele hacerlo como un nódulo tiroideo, frecuentemente ya con metástasis linfáticas cervicales, y con frecuencia no curable a pesar de tratamiento quirúrgico agresivo. Las determinaciones de calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA) permiten el diagnóstico prequirúrgico de persistencia/recidiva de la enfermedad en pacientes con CMT<sup>1,36,70,71</sup>.

Las exploraciones de medicina nuclear desempeñan un papel secundario en el CMT, cuando las técnicas de imagen convencionales dan resultado negativo o no concluyente, ante la sospecha de restos tumorales poscirugía o recurrencia<sup>1,71,72</sup>. No existe una exploración gammagráfica ideal para el CMT. Los estudios comparativos con diferentes radiofármacos (<sup>201</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA, <sup>111</sup>In-pentetreótida, AcMo antiCEA) demuestran una mayor sensibilidad del <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA<sup>71,73</sup>. La combinación de <sup>111</sup>In-pentetreótida y <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA es más sensible para la detección tumoral en pacientes con recurrencia del CMT<sup>73</sup>. La utilización de GRS e inmunogammagrafía con AcMo anti-CEA también mejora la sensibilidad y proporciona información pronóstica<sup>74</sup>. La utilidad de la MIBG en pacientes con CMT es muy limitada, pues aunque su especificidad es alta (95%), la sensibilidad es sólo del 35%<sup>1,37</sup>. Los resultados son mejo-

res en las formas de presentación familiar que en el CMT esporádico<sup>36</sup>. Un estudio positivo con MIBG permite la posibilidad de radioterapia metabólica<sup>35,71</sup>. En ocasiones, un estudio preoperatorio puede ayudar a la estadificación del tumor, y la utilización de diferentes radiofármacos puede seleccionar el más adecuado para el seguimiento.

La sensibilidad de la GRS en el CMT es del 50-70%, con peores resultados en la localización de lesiones hepáticas e intratiroides<sup>35,37,72</sup>. La expresión y densidad de los R-SS es muy variable en el CMT (50% R-SS3 y R-SS5) y parece relacionarse con el grado de diferenciación del tumor. La GRS suele ser positiva en pacientes con cifras elevadas de calcitonina, que corresponden a formas más diferenciadas de CMT, y valores séricos elevados de CEA se corresponden con tumores de naturaleza agresiva<sup>75,76</sup>. Un hallazgo frecuente en la GRS es el "signo de la chimenea", captación mediastínica bilateral de morfología paralela, que parece indicar afección metastásica linfática o ser un efecto de la radioterapia<sup>9,77</sup>.

La PET-FDG presenta un aumento del metabolismo glucolítico en CMT metastásicos con elevados valores séricos de CEA, y está indicada en pacientes con resultados negativos en la GRS o con <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA<sup>38</sup>, aunque la PET-FDG podría ser superior al resto de las exploraciones gammagráficas en el CMT<sup>71</sup>.

#### CIRUGÍA RADIOGUIADA

Es posible la detección intraoperatoria de TNE con una sonda detectora gamma utilizando análogos de la SS marcados con diferentes isótopos: <sup>125</sup>I-Tyr<sup>3</sup>-octreótido, <sup>125</sup>I-lantreótido, <sup>111</sup>In-pentetreótida, <sup>161</sup>Tb-pentetreótida<sup>78</sup>.

La utilización intraoperatoria de sondas detectoras gamma puede facilitar al cirujano la localización de pequeños tumores primarios y adenopatías infiltradas, y la detección de lesiones no visualizadas en la gammagrafía (hasta de 5 mm)<sup>79-81</sup>. Esta estrategia puede ser de utilidad en pacientes con pequeños tumores de la región pancreática (adenomas MEN, gastrinomas duodenales) y TNE cervicales (CMT primario y recurrente, adenopatías metastásicas de carcinoides).

#### RADIOTERAPIA METABÓLICA

El éxito de la estrategia terapéutica se basa en la cantidad de radioligando, que puede concentrarse dentro de las células tumorales y en las tasas de internalización, degradación y recirculación de ambos, ligando y receptor. Una vez que la SS se une al receptor, el complejo SS-receptor es interiorizado mediante endocitosis. En las vesículas intracelulares originadas se disocia el ligando del receptor, el ligando es liberado en los lisosomas y el receptor es exteriorizado. Este proceso dura unos 15 min, y permite que un solo receptor libere numerosos ligandos intracelularmente<sup>16,82,83</sup>. La interiorización y retención intracelular del <sup>111</sup>In-pentetreótida es fundamental para que los electrones Auger y de conversión del <sup>111</sup>In, que tienen escasa penetración (< 10 µm y 200-500 µm, respectivamente), puedan ejercer un efecto antiproliferativo. Tras la interiorización del complejo SS-receptor, el <sup>111</sup>In es translocado desde el área perinuclear al interior del núcleo, aunque se desconoce si permanece unido a la pentetreótida intacta o a un metabolito<sup>84</sup>.

De Jong et al<sup>83</sup> valoraron la eficacia terapéutica del <sup>111</sup>In-pentetreótida en 30 pacientes con TNE y progresión de la enfermedad o fracaso de los procedimientos terapéuticos habituales. La pauta típica de tratamiento consistió en la administración de al menos 8 dosis de 6-7 GBq con un intervalo mínimo de 2 semanas. De los 21 pacientes que recibie-

ron una dosis acumulativa total superior a 20 GBq, ocho presentaron estabilización de la enfermedad y en seis disminuyó el tamaño del tumor. Después del tratamiento no se han encontrado efectos indeseables graves, excepto la disminución transitoria de las cifras de plaquetas y linfocitos<sup>83,85</sup>. Los mejores resultados se obtienen en tumores que presentan una mayor captación pretratamiento en la GRS. Se pueden producir efectos beneficiosos en la sintomatología, producción hormonal y proliferación tumoral<sup>83</sup>.

La sustitución del DTPA por el DOTA, como agente quelante, ha permitido obtener un nuevo preparado ([DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>]octreótido) que al poder ser marcado con <sup>111</sup>In o <sup>90</sup>Y tiene potenciales aplicaciones diagnósticas y terapéuticas<sup>86,87</sup>. El <sup>90</sup>Y es un emisor β con alta energía. La biodistribución y patrón de excreción son bastantes similares al [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]octreótido, si bien presenta una mayor fijación en órganos y tumores que expresan R-SS. La sustitución del Phe<sup>3</sup> del octreótido por Tyr aumenta el carácter hidrofílico de la molécula<sup>86</sup>.

Otte et al<sup>88</sup>, trataron con [<sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>]octreótida a 29 pacientes con tumores R-SS positivos sin otra opción terapéutica, administrando cuatro o más dosis progresivamente crecientes a intervalos de 6 semanas, con una dosis acumulada de 6.120 ± 1.347 MBq/m<sup>2</sup>. En 20 de los 29 pacientes existió estabilización de la enfermedad, dos presentaron remisión parcial, cuatro reducción de la masa tumoral y tres progresión del tumor. En 5 pacientes apreció toxicidad hematológica (anemia, trombopenia) y/o renal (hemodiálisis), con dosis acumuladas mayores de 7.400 MBq/m<sup>2</sup>. La toxicidad renal puede disminuirse con la administración de L o D-lisina, y soluciones de aminoácidos (Hartmann-Hepa 8%).

Se considera que los pacientes con TNE-GEP y paragangliomas metastásicos, linfomas (30% de los casos) y carcinomas pulmonares de células pequeñas (40% de los casos) son candidatos a la radioterapia metabólica con análogos de la somatostatina<sup>83</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Seregni E, Chiti A, Bombardieri E. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 1998;25:639-58.
2. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (OctreoScan). *Semin Nucl Med* 1995;25:251-61.
3. Scott BA, Gatenby RA. Imaging advances in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 1998;10:37-42.
4. Mateos JJ, Pons F, Fuster D, Vidal-Sicart S, Lomeña F, Herranz R. <sup>111</sup>In-pentetreotide en el estudio de tumores que expresan receptores para la somatostatina. *Rev Esp Med Nuclear* 1999;18:325-30.
5. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols L, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy. En: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual* 1995. New York: Raven Press, 1995; p. 1-50.
6. Astorga R. Análogo de la somatostatina: perspectivas actuales y futuras. *Med Clin (Barc)* 1989;93:508-15.
7. Blok D, Feitsma RIJ, Vermeij P, Pauwels EJK. Peptide radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1511-9.
8. Pauwels EJK, McCready VR, Stoot JHMB, van Deurzen DFP. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1998;25:277-305.
9. Behr TM, Béhé M, Becker W. Diagnostic applications of radiolabeled peptides in nuclear endocrinology. *Q J Nucl Med* 1999;43:268-80.
10. Banzo J, Abós MD, Prats E, García F, Razola P. La gammagrafía de receptores de somatostatina en el diagnóstico y estadificación de los tumores neuroendocrinos del aparato digestivo y páncreas. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:225-39.
11. Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323:1246-9.
12. Kvols LK, Brown ML, O'Connor MK, Hung JC, Hayostek RJ, Reubi JC, et al. Evaluation of a radiolabeled somatostatin analog (I-123 octreotide) in the detection and localization of carcinoid and islet cell tumors. *Radiology* 1993;187:129-33.

13. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>] and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
14. Fischman AJ, Babich JW. Radiolabeled peptides: a new class of imaging agents. En: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual* 1997. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 103-31.
15. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, de Jong M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992;33:652-8.
16. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41:1704-13.
17. Información técnica. Equipo para la preparación de Indio (In111) Pentetreótida (OctreoScan®). Mallinckrodt Medical, junio 1995.
18. Stabin MG, Kooij PPM, Bakker WH, Inone T, Endo K, Coveney J, et al. Radiation dosimetry for indium-111-pentetreotide. *J Nucl Med* 1997;38:1919-22.
19. Wiseman GA. <sup>111</sup>In-Pentetreotide scan. En: O'Connor MK, editor. *The Mayo Clinic Manual of Nuclear Medicine*. New York: Churchill-Livingstone, 1996; p. 265-69.
20. Dörr U, Räh U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-3.
21. Buetow PC, Miller DL, Parrino TV, Buck JL. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization (From the archives of the AFIP). *RadioGraphics* 1997;17:453-72.
22. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:368-77.
23. Chun J, Doherty GM. Pancreatic endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 2001;13:52-6.
24. Kulke MH, Mayer RJ. Medical progress: Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-8.
25. Delgado M, Razola P, Abós MD, García F, Prats E, Banzo J. Gammagrafía con receptores de somatostatina en un insulinooma metastásico. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:505-6.
26. De Kervilier E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Gudulec D, Mignon M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1191-7.
27. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolario R, Danielli R, Annibale B, et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1452-6.
28. Corleto VD, Scopinaro F, Angeletti S, Materia A, Basso N, Poletti E, et al. Somatostatin receptor localization of pancreatic endocrine tumors. *World J Surg* 1996;20:241-4.
29. Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med* 2000;41:459-62.
30. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396-403.
31. Kwekkeboom D, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PPM, Lamberts SWJ. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumors. *Eur J Nucl Med* 1993;20:283-92.
32. Kisker O, Weinel RJ, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M. Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World J Surg* 1996;20:162-7.
33. Gibril F, Reynolds JC, Lubensky IA, Roy PK, Peghini PL, Doppman JL, et al. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study. *J Nucl Med* 2000;41:1646-56.
34. Banzo J, Abós MD, Prats E, Delgado M, Razola P, García S, et al. La gammagrafía de receptores de somatostatina en el tumor carcinóide. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:11-8.
35. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994;21:561-81.
36. Shapiro B, Fig LM, Gross MD, Shulkin BL, Sisson JC. Neuroendocrine tumors. En: Aktolun C, Tauxe WN, editors. *Nuclear oncology*. Berlin: Springer-Verlag, 1999; p. 3-31.
37. Kaltsas G, Korbomits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
38. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
39. Erasmus J, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR* 1998;170:1369-73.
40. Le Rest C, Bomanji JB, Costa DC, Townsend CE, Visvikis D, Ell PJ. Functional imaging of malignant paragangliomas and carcinoid tumors. *Eur J Nucl Med* 2001;28:478-82.

41. Eriksson B, Bergström M, Lilja A, Ahlström H, Långström B, Öberg KE. PET imaging in endocrine tumors. En: Sandler MP, Coleman RE, Wackers FJTh, Patton JA, Gottschalk A, Hoffer PB, editors. *Diagnostic nuclear medicine* (3<sup>rd</sup> ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; p. 1067-73.
42. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
43. Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996;111:845-54.
44. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997;38:853-8.
45. Kwekkeboom DJ, Lamberts SWJ, Habbema JDF, Krenning EP. Cost-effectiveness analysis of somatostatin scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:886-92.
46. Woodward RS, Schnitzler MA, Kvols LS. Reduced uncertainty as a diagnostic benefit: an initial assessment of somatostatin receptor scintigraphy's value in detecting distant metastases of carcinoid liver tumors. *Health Econ* 1998;7:149-60.
47. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995;36:542-9.
48. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997;112:335-47.
49. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, et al. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1999;40:1602-8.
50. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Chen CC, Sutliff VE, Serrano J, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998;16:1040-53.
51. Cortés M, Mora J, Benítez A, Ricart Y, González MJ, Castell M, et al. Metástasis ósea de gastrinoma sin afectación hepática. Utilidad de la gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreotide. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:23-6.
52. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999;40:539-53.
53. Horn JD, Gordon BM, Gordon L, Spicer KM. Octreotide uptake in head and neck. *Semin Nucl Med* 1997;27:79-81.
54. Nilsson O, Kölbl Y, Wängberg B, Wigander A, Billig H, William-Olsson L, et al. Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours. *Br J Cancer* 1998;77:632-7.
55. Carnaille B, Nocaudie M, Pattou F, Huglo D, Deveaux M, Marchandise X, et al. Scintiscans and carcinoid tumors. *Surgery* 1994;116:1118-22.
56. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:157-61.
57. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997;112:583-90.
58. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996;34:1101-12.
59. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation (from the archives of the AFIP). *RadioGraphics* 1999;19:1605-32.
60. Sisson JC, Shulkin BL. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1999;43:217-23.
61. Cirillo RL, Benett WF, Vitellas KM, Poulos AG, Bova JG. Pathology of the adrenal gland: imaging features. *AJR* 1998;170:429-35.
62. Troncone L, Rufini V. Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *Q J Nucl Med* 1999;43:344-55.
63. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Mure A, Plouin PF, Cailhou B, et al. Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995;36:1-6.
64. Kopf D, Bockisch A, Steinert H, Hahn K, Beyer J, Neumann HPH, et al. Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1997;46:39-44.
65. Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BKH, Lamberts SWJ, Kooij PPM, Hoogma RPLM, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* 1993;34:873-78.
66. Myssiorek D, Palestro CJ. <sup>111</sup>Indium pentetreotide scan detection of familial paragangliomas. *Laryngoscope* 1998;108:228-31.
67. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Rodríguez A, Ramírez A, Gómez M, Arráez MA, et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy is superior to <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma. *Nucl Med Commun* 1998;19:735-42.
68. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999;212:35-41.
69. Macfarlane DJ, Shulkin BL, Murphy K, Wolf GT. FDG PET imaging of paragangliomas of the neck: comparison with MIBG SPET. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1347-50.
70. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:44-51.
71. Grünwald F, Briele B, Biersack HJ. Non-<sup>131</sup>I-scintigraphy in the treatment and follow-up of thyroid cancer. Single-photon-emitters or FDG-PET? *Q J Nucl Med* 1999;43:195-206.
72. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, Leclere J, Giammarile F, Gardet P, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:912-6.
73. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Draeger PM, Usadel KH, Hör G. Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1277-83.
74. Behr T, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hüfner M, Schauer A, et al. Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. Are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors? *Cancer* 1997;80:2436-57.
75. Mari C, Flotats A, Bernà L, Estorch M, Catafau A, Carrió I. <sup>111</sup>In-pentetreotide en el diagnóstico de localización de la recidiva del carcinoma medular de tiroides. *Rev Esp Med Nuclear* 1997;16:316-20.
76. Bernà L, Chico A, Matías-Guiu X, Mato E, Catafau A, Alonso C, et al. Use of somatostatin analogue scintigraphy in the localization of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1482-8.
77. Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hüfner M, Becker H, et al. Enhanced bilateral somatostatin receptor expression in mediastinal lymph nodes ("chimney sign") in occult metastatic medullary thyroid cancer: a typical site of tumour manifestation? *Eur J Nucl Med* 1997;24:184-91.
78. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG. The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. En: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual 1997*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 209-37.
79. Krag D, Moffat F. Nuclear medicine and the surgeon. *Lancet* 1999;354:1019-22.
80. Öhrvall U, Westlin JE, Nilsson S, Juhlin C, Rastad J, Lundqvist H, et al. Intraoperative detection reveals abdominal endocrine tumors more efficiently than somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer* 1997;80 (Suppl 12):2490-4.
81. Waddington WA, Kettle AG, Heddl RM, Coakley AJ. Intraoperative localization of recurrent medullary carcinoma of the thyroid using indium-111 pentetreotide and nuclear surgical probe. *Eur J Nucl Med* 1994;21:363-4.
82. Chatal JF, Hoefnagel CA. Radionuclide therapy. *Lancet* 1999; 354:931-5.
83. De Jong M, Breeman WAP, Bernard HF, Kooij PPM, Slooter GD, Van Eijck CHJ, et al. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin-analogues. *Q J Nucl Med* 1999;43:356-66.
84. Janson ET, Westlin JE, Öhrvall U, Öberg K, Lukinius A. Nuclear localization of <sup>111</sup>In after intravenous injection of [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-octreotide in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2000;41:1514-18.
85. Caplin ME, Mielcarek W, Buscombe JR, Jones AL, Croasdale PL, Cooper MS, et al. Toxicity of high-activity <sup>111</sup>In-Octreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun* 2000;21:97-102.
86. De Jong M, Bakker WH, Krenning EP, Breeman WAP, van der Pluijm ME, Bernard BF, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:368-71.
87. Otte A, Jermann E, Behe M, Goetze M, Bucher HC, Roser HW, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:792-5.
88. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-47.