

Aportaciones de la medicina nuclear al diagnóstico y seguimiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MERCEDES MITJAVILA CASANOVAS

Departamento de Imagen, Medicina Nuclear. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

CONTRIBUTIONS OF NUCLEAR MEDICINE TO THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

The optimal treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors requires accurate staging. Nuclear medicine is an imaging technique that provides functional information. In gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors this information is obtained from radiotracers providing data on amine synthesis (MIBG) and/or somatostatin receptor expression (111-In-octreotide, 68Galio-DOTATOC) by the tumoral cell, both in primary and metastatic tumors. The accumulated experience shows that nuclear medicine techniques are essential in the management of these patients. The indications in the diagnosis, extension study and follow-up of these tumors, as well as the distinct radiotracers available, are reviewed.

Key words: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. MIBG. 111-In-octreotide. PET.

El tratamiento óptimo de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos requiere una adecuada estadificación de los pacientes. La medicina nuclear es una técnica de imagen que aporta una información funcional. En los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos dicha información se obtiene con la utilización de radiotrazadores que aportan información sobre la síntesis de aminas (MIBG) y/o expresión de receptores de somatostatina (111-In-octreotido, 68galio-DOTATOC) por la célula tumoral, tanto del tumor primario como sus metástasis. La experiencia acumulada demuestra que las técnicas de medicina nuclear son una herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes. Se revisan las indicaciones en el diagnóstico, estudio de extensión y seguimiento de estos tumores con los diferentes radiotrazadores disponibles.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Meta-iodobencilguanidina. 111-In-octreotido. Tomografía por emisión de positrones.

Los pacientes que acuden a medicina nuclear para un estudio por posible tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNEGEP) lo hacen por 2 indicaciones fundamentales: paciente con síndrome de hipersecreción hormonal en búsqueda del tumor primario y extensión de la enfermedad o paciente con hallazgo o síntomas de "masa"/complicaciones, para tipificar su etiología y extensión de la enfermedad. En este segundo supuesto, el paciente suele acudir con pruebas de imagen estructural previas, habitualmente ecografía y/o tomografía computarizada (TC).

La capacidad de los tumores neuroendocrinos (TNE) de sintetizar aminas y la expresión de receptores de somatostatina en su membrana va a permitir su visualización mediante radiotrazadores, como la radioyodo-meta-iodobencilguanidina (MIBG), 18F-FDOPA, y análogos de la somatostatina radiomarcados (111-In-octreotido, 68galio-DOTATOC)¹.

La MIBG es un isómero meta de la guanetidina cuya estructura molecular es similar a la noradrenalina pero, a diferencia de ésta, la MIBG muestra una menor afinidad por los receptores postsinápticos α y β , y no es metabolizada en el hígado por las enzimas

Correspondencia: Dra. M. Mitjavila Casanovas.
Departamento de Imagen, Medicina Nuclear.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid. España.
Correo electrónico: mmitjavila@fhalcorcon.es

monoaminooxidasa (MAO) y catecol-ortometiltransferasa (COMT), eliminándose por la orina. En las terminaciones adrenérgicas, la MIBG es captada por un mecanismo de transporte activo de captación de aminas tipo 1 (*uptake 1*) y se localiza en las vesículas de almacenamiento intracelular². La MIBG puede unirse al 123-I o al 131-I para la obtención de imágenes. Por sus características físicas, el 123-I es el radioisótopo preferible para la obtención de imágenes, reservando el 131-I para terapia metabólica.

Las drogas que interfieren la captación de la MIBG por el tejido tumoral son: la cocaína, los opiáceos, los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos, el labetalol y el metoprolol, por ser inhibidores del mecanismo de captación tipo I, y los simpaticomiméticos, por la depleción de los gránulos de almacenamiento. Se ha descrito un aumento de la captación y de la retención de la MIBG con el uso de bloqueantes de los canales del calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). El propranolol y la fenoxibenzamina no interfieren en la captación.

Tras la administración intravenosa de MIBG, ésta se concentra selectivamente en el tejido neuroectodérmico y en los tumores derivados de él, entre los que se incluyen el feocromocitoma, el paraganglioma, el tumor carcinoide, el carcinoma medular de tiroides y el neuroblastoma. El 70% (40-85%) de los tumores carcinoides acumulan MIBG. En estudios comparativos en TNE con gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) y MIBG, la sensibilidad de la GRS es mayor. La gammagrafía con MIBG puede utilizarse cuando las demás técnicas de imagen no localizan el TNE o cuando se considera la posibilidad del uso terapéutico con MIBG.

Más del 80% de los TNEGEP expresan receptores de somatostatina (RS) y frecuentemente sobreexpresan RS comparado con el tejido normal. Esta característica se ha utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos. El octreotido, análogo sintético de la somatostatina, unido al 111-In permite la obtención de imágenes gammagráficas con un rastreo corporal total en una sola sesión (fig. 1). Cuando se combina con adquisición tomográfica (SPET), dada su elevada sensibilidad y excelente especificidad, la GRS se considera el estudio de imagen de elección para la valoración de los TEGEP, tanto para localizar el tumor primario como para su estadificación, con una sensibilidad diagnóstica que excede a la TC y la resonancia magnética (RM)³⁻⁸.

El grupo ENET (European Network of Neuroendocrine Tumours) recomienda la GRS como exploración de primera línea diagnóstica, de tal manera que las demás exploraciones (TC, RM, ultrasonografía endoscópica) deberían solicitarse según los hallazgos gammagráficos (fig. 2).

La captación del radiotrazador se basa en la densidad de receptores de membrana de la somatostatina y la unión a los mismos, con una mayor afinidad para los receptores del subtipo 2. La expresión de los RS por el tumor varía con el grado de diferenciación celular, siendo los tumores con mayor expresión de receptores

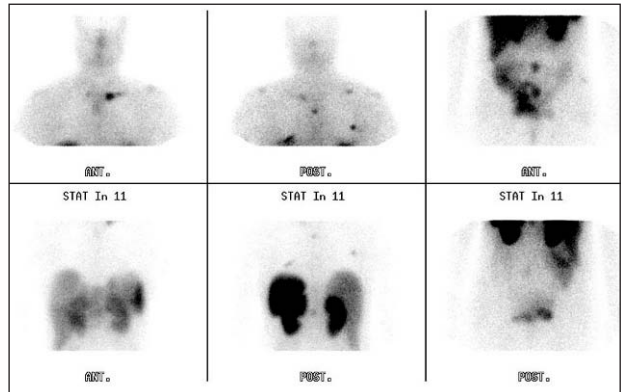


Fig. 1. Mujer de 58 años intervenida de tumoración laríngea. El diagnóstico anatomopatológico fue de tumor carcinoide atípico. En la gammagrafía de receptores de somatostatina se observa afectación ósea y mesentérica.

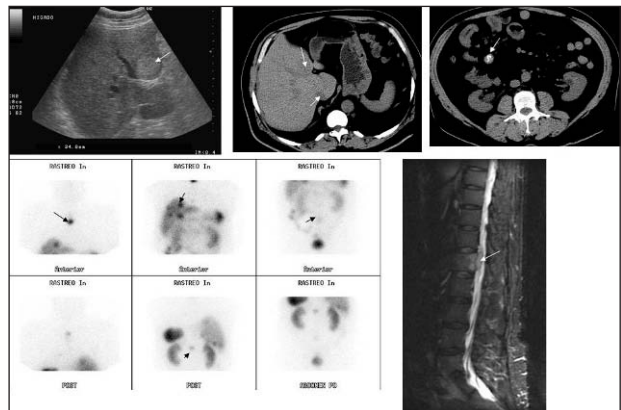


Fig. 2. Varón de 53 años que acude a urgencias por dolor abdominal y diarrea. En la ecografía hepática se observa una lesión ocupante de espacio. En la tomografía computarizada sin contraste se observan lesiones hepáticas de baja atenuación e imagen abdominal sugestiva de tumor carcinoide. La gammagrafía de receptores de somatostatina muestra múltiples lesiones hepáticas, captación por el tumor primario, en región esternal y lumbar. La resonancia magnética demostró la afectación lumbar.

los más diferenciados, por lo que la GRS tiene un significado pronóstico². Se ha asociado la captación del tumor en la GRS a un valor del $ki67 < 5\%$.

Las posibles fuentes de falsos positivos de la GRS son debidas a variantes anatómicas normales (bazo accesorio, etc.), patrones variables de excreción del radiotrazador (vía intestinal y actividad vesicular, etc.), patología inflamatoria, granulomatosa, autoinmune o neoplásica, que tiene la propiedad de expresar receptores de somatostatina², ya que la GRS se puede considerar una autorradiografía in vivo.

Se han descrito estudios con GRS falsamente negativos en tumores muy pequeños, por debajo del límite de resolución de la técnica, o que no expresan receptores de somatostatina, que se corresponden con lesiones histológicamente mal diferenciadas; o en tumores que expresan receptores de somatostatina de diferente subtipo (no del tipo 2), como los insulinomas.

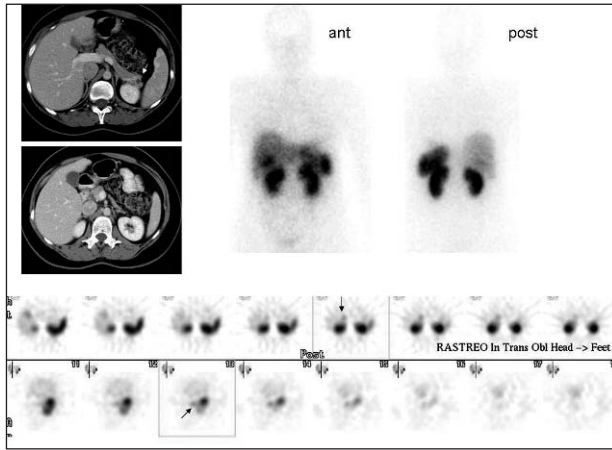


Fig. 3. Mujer de 25 años. Paratiroidectomía total (11-02), estudio genético MEN I positivo. Elevación del polipéptido pancreático de forma intermitente (624; N = 55-284) del 2003-06 con pruebas de imagen negativas. La tomografía computarizada (TC) en marzo de 2006 muestra imagen quística en cola del páncreas. En la gammagrafía de receptores de somatostatina se observa captación patológica focal, por delante del riñón derecho, no coincidente con la imagen de la TC. En la cirugía con ecografía intraoperatoria se aprecia nódulo en la cola del páncreas de 12 mm, sin correspondencia con Wirsung y/o vasos, y otro en cabeza cercano a la rodilla duodenal, de 16 mm y muy cercano al vaso pancreaticoduodenal. Se realiza enucleación de tumor de cabeza de páncreas y pancreatocetomía caudal con preservación esplénica. La biopsia confirma los hallazgos de tumor neuroendocrino.

La sensibilidad de los estudios GRS varía dependiendo del tipo de tumor y la localización anatómica. En el caso de los tumores carcinoides, la sensibilidad se encuentra entre el 80 y el 90%, del 75 al 100% en los gastrinomas, los tumores secretores del polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), los glucagonomas y los tumores no funcionantes, y entre el 50 y el 60% en los insulinomas. Los insulinomas malignos expresan receptores de somatostatina en casi el 100% de los tumores; ésta es una excepción de la regla de que a mayor indiferenciación celular se pierden las funciones específicas.

Estudios prospectivos demuestran que la inclusión de la gammagrafía con análogos de la somatostatina (GRS) en el estudio de los pacientes con TNEGEP modifica su manejo entre el 12 y el 47% de los casos, identificando lesiones no sospechadas o clarificando hallazgos equívocos con otras técnicas de imagen.

La información anatómica de la TC es imprescindible para el planteamiento quirúrgico del paciente, para valorar la reseccabilidad del tumor y decidir qué tipo de intervención quirúrgica es la más adecuada (fig. 3).

Existe controversia sobre qué modalidad diagnóstica es más eficaz para detectar las metástasis hepáticas. La gammagrafía con 111-In-octreotido, con adquisición tomográfica (SPET), se considera uno de los métodos de elección para la detección de las metástasis hepáticas de los tumores GEP. El uso combinado de la SPET hepática con 111-In-octreotido y la TC alcanza una sensibilidad del 100% en la detección de las metástasis

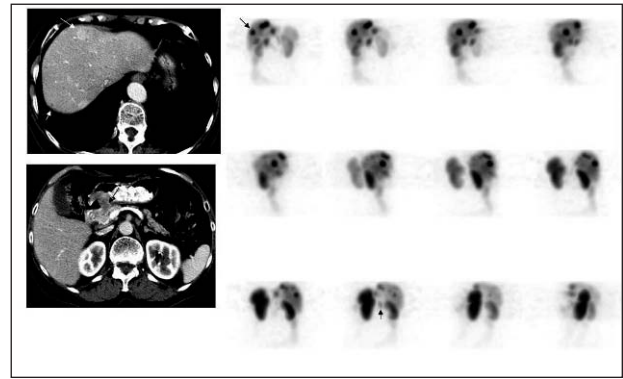


Fig. 4. Mujer de 69 años que acude a urgencias por dolor abdominal. Se pide tomografía computarizada abdominal, observándose engrosamiento irregular e hipodenso en la pared del antro gástrico, que obliga a descartar tumoración. En el hígado se insinúan lesiones ocupantes de espacio de 13-15 mm, hiperdensas, y algunas milimétricas hipodensas que podrían corresponder a angiomas y quistes, respectivamente. La endoscopia muestra neoformación de aspecto maligno en el antro gástrico con biopsia compatible con tumor carcinóide. La gammagrafía de receptores de somatostatina, en reconstrucción 3D, muestra la tumoración primaria y múltiples metástasis hepáticas.

hepáticas en estos pacientes, permitiendo la SPET diferenciar entre enfermedad metastásica y no metastásica en más del 95% de los pacientes⁹⁻¹² (fig. 4).

La combinación de la GRS y la TC permite localizar y estadificar (TNM) correctamente la mayoría de los TNE. La fusión TC y GRS-SPECT puede contribuir a precisar la localización exacta de los hallazgos gammagráficos en el 32% de los pacientes estudiados y cambiar el manejo en el 14% de los casos. Esta fusión puede realizarse por medio de *software* o por adquisición en equipos híbridos SPET-TC. La interpretación conjunta de la imagen morfológica con la imagen funcional permite valorar determinadas metástasis no detectadas en la GRS, consideradas como falsos negativos, lesiones histológicamente mal diferenciadas con escasa o nula expresión de receptores y, por tanto, con un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico. La obtención de imágenes de cuerpo completo de la GRS permite localizar metástasis no sospechadas^{13,14}.

La cirugía radioguiada es una alternativa a los ultrasonidos intraoperatorios en aquellos casos en los que la GRS sea la única exploración diagnóstica que haya permitido detectar el tumor y su localización exacta sea incierta. Una vez administrado el radiotrazador al paciente y obtenido las imágenes gammagráficas para localizar la lesión, en quirófano y guiado por una sonda de detección gamma, se ayuda al cirujano para localizar, reseccar la lesión y confirmar su resección completa^{15,16}.

Además de la detección del tumor primario y sus metástasis, la GRS tiene como indicaciones: el seguimiento de los pacientes después de la cirugía, el diagnóstico de la recurrencia en caso de elevación de marcadores tumorales, la evaluación de la respuesta al tratamiento quimioterápico o terapias biológicas, el

diagnóstico diferencial TNE frente al tumor no neuroendocrino en el caso de lesiones ocupantes de espacio, la predicción de la respuesta al tratamiento como factor pronóstico y la selección de pacientes para terapia con radionúclidos.

El seguimiento del paciente con TNEGEP debe basarse en criterios clínicos, parámetros bioquímicos (determinación de péptidos, serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA] y cromogranina A), ecografía, GRS y TC. La GRS detecta recidivas y metástasis en cualquier localización (fig. 5). No está establecida la periodicidad del estudio GRS en el seguimiento de estos pacientes. La GRS ocupa un lugar preferente en la reestadificación del paciente y permite adoptar decisiones terapéuticas sin que sean necesarios otros procedimientos diagnósticos, mientras que la TC o la RM detectan una progresión basada en el tamaño del tumor y las metástasis.

PRECAUCIONES PARA LA REALIZACIÓN DE UNA GRS¹⁷

– Como todo estudio con radiaciones ionizantes, el embarazo es una contraindicación. En caso de que en esta situación fuera imprescindible, la realización de la prueba deberá basarse en el balance riesgo-beneficio para la paciente.

– Al eliminar una pequeña proporción del radiotrazador por la leche materna, deberá suspenderse la lactancia y no podrá reiniciarse hasta que el nivel de radiación que recibe el bebé sea inferior a 1 mSv.

– En caso de insuficiencia renal, debe valorarse la realización del estudio con GRS, ya que la vía de eliminación del radiotrazador es principalmente renal. Pueden obtenerse imágenes diagnósticas después de la diálisis teniendo en cuenta que se obtendrá una mayor captación hepatoesplénica e intestinal.

– Es recomendable, siempre que la situación clínica del paciente lo permita, la suspensión de la terapia con análogos de la somatostatina, ya que pueden disminuir la captación del radiotrazador por bloqueo de los receptores. Se debe suspender un día antes en caso de moléculas de vida corta y de 3 a 4 semanas previas en fórmulas de acción prolongada.

– En pacientes diabéticos que están recibiendo elevadas dosis de insulina, la administración de pentatreotido puede originar hipoglucemias paradójicas con inhibición temporal de la secreción de glucagón.

ESTUDIOS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Las ventajas que ofrece la tomografía por emisión de positrones (PET) frente a la gammagrafía son una mayor resolución espacial (3-6 frente a 10-15 mm) y que permite una cuantificación de la captación, muy útil para el seguimiento de los pacientes.

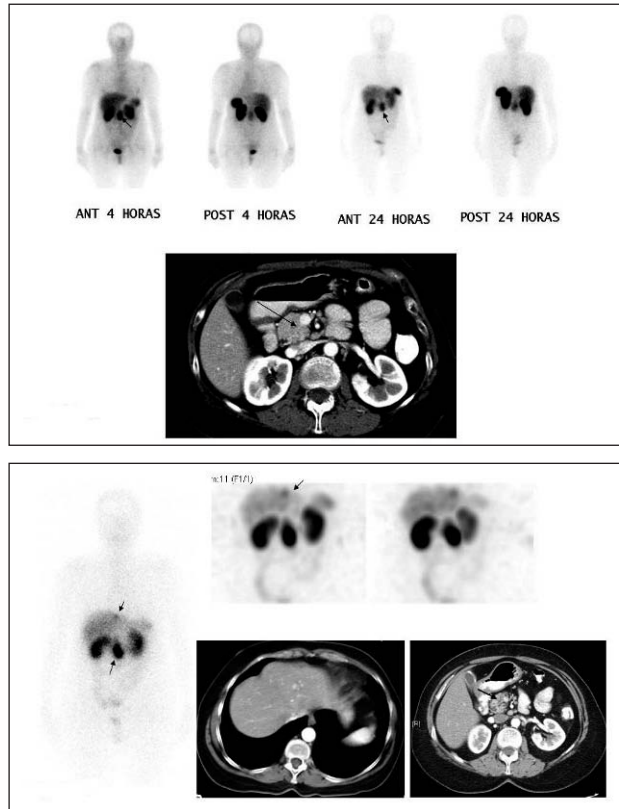


Fig. 5. Mujer de 56 años con dolor en la fosa ilíaca izquierda, de carácter cólico, de 6 meses de evolución. En la ecografía, a nivel mesohipogastrio, se observa una masa de 37 mm heterogénea compatible con neoformación. En la tomografía computarizada (TC): masa sólida de 4 x 3,6 cm en el mesogastrio adyacente al asa del intestino delgado, por delante de la bifurcación aórtica. Por encima de la lesión, se perciben adenopatías inespecíficas, la mayor de 14 x 9 mm. Cirugía: resección segmentaria de íleon con linfadenectomía paliativa con anatomía patológica de tumor neuroendocrino maligno de bajo grado, que infiltra grasa perivisceral quedando próximo a la serosa sin atravesarla. Bordes libres. Metástasis en el único ganglio remitido que contacta con el borde quirúrgico. En el primer estudio de imagen de seguimiento (a) con TC y gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) se observan adenopatías mesentéricas sin otras alteraciones. Tras 2 años de seguimiento presenta elevación de la cromogranina A. En el estudio (b) con TC persisten adenopatías mesentéricas de la misma localización y tamaño, sin otros hallazgos. La GRS muestra, además de las adenopatías mesentéricas, la aparición de metástasis hepática.

La 18F-fluorodeoxiglucosa (18FDG) es el radiotrazador PET más comúnmente empleado para la evaluación de la patología tumoral, presentando una mayor captación en los tumores con crecimiento rápido y más agresivos. La utilización de la 18FDG en oncología se fundamenta en que las células tumorales muestran un incremento de los transportadores celulares de glucosa (denominados GLUT-1 a GLUT-9) y una glucólisis aumentada como respuesta al requerimiento energético necesario para mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación. En general, la 18FDG inicia la vía glucolítica con la fosforilación en el carbono 6 por medio de la enzima hexoquinasa. La 18FDG-6-P resultante no es reconocida por fosfoglucosa-isomera-

sa (no contiene el grupo hidroxilo del carbono 2 necesario para producirse la isomerización) y sufre un atrapamiento metabólico intracelular.

Los estudios con tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en oncología han mostrado una sensibilidad y especificidad global del 84 y del 86%, respectivamente, y los resultados de la FDG-PET han cambiado el manejo en un tercio de los pacientes. Sin embargo, los estudios con FDG-PET sólo se han mostrado útiles en los TNEGEP con una elevada actividad proliferativa, relacionada con el ki67, y una baja diferenciación celular^{1,2,4,11}. No obstante, es necesario seguir con el estudio y hacer un análisis sistemático del papel de la FDG-PET en los TNEGEP, ya que algunos tumores de crecimiento lento también muestran captación de FDG (fig. 6).

Los TNE también se han denominado apudomas debido a la capacidad de captación y descarboxilación de los precursores de las aminas. Precursores de aminas como 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) son captados por las células tumorales donde son descarboxilados por la acción de la enzima aromática aminoácido descarboxilasa (AADC). Esta reacción convierte a los precursores en sus correspondientes aminas, serotonina y dopamina. El aumento de la actividad de la L-DOPA-descarboxilasa es un rasgo distintivo de los TNE. Basado en el concepto APUD, el 11C y el 18F unidos a la L-dihidroxifenilalanina y el 5-hidroxitriptófano (11C-DOPA, 18F-L-DOPA, 11C-5-HTP) han sido utilizados en numerosos estudios para visualizar los TNE.

Se adquieren las imágenes entre los 45-50 min postinyección de la 18F-DOPA. Una de las potenciales limitaciones de la 18F-DOPA es su captación fisiológica en la región abdominal, que puede enmascarar tumores en dicha localización. La calidad de las imágenes mejora de forma significativa si se premedica al paciente con carbidoopa. En estudios comparativos con GRS y 18F-L-DOPA-PET, la 18F-L-DOPA-PET obtiene mejores resultados que los estudios con la GRS en los tumores carcinoides (81 y 75%, respectivamente), situación que se invierte en los TNE no carcinoides. La 18F-DOPA-PET¹⁸ visualiza las metástasis óseas mejor que los estudios con GRS (sensibilidad 100 frente a 50%). Por qué algunas lesiones no son detectadas por los estudios 18F-DOPA-PET no está claro. Una posible explicación podría ser una diferente expresión de la DOPA descarboxilasa en analogía con la diferente expresión de los receptores de somatostatina.

En el diagnóstico de las metástasis pulmonares, los estudios PET tienen el problema de los movimientos respiratorios torácicos, mientras que la TC multicorte se adquiere en apnea, mejorando la sensibilidad ante lesiones pequeñas.

Debido a la vida media corta del 11C (20 min) el desarrollo de análogos marcados con 18F (110 min) presenta ventajas para su uso en la práctica clínica rutinaria.

El 68galio (68Ga) es un emisor de positrones que se produce en generador, lo que le hace fácilmente dispo-

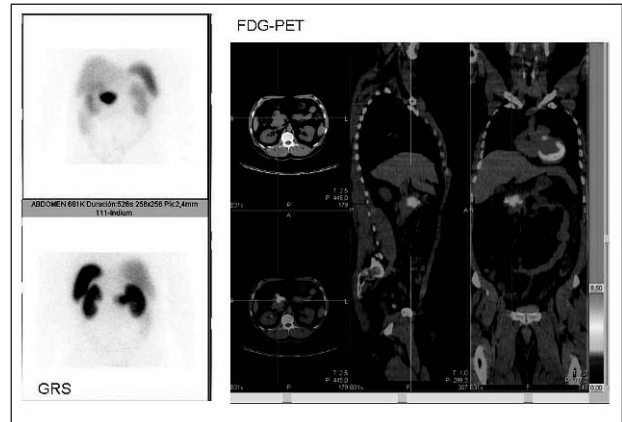


Fig. 6. Estudio con gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) y tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en tumor neuroendocrino de cabeza de páncreas. Por cortesía de la Dra. L. García Cañamaque, del Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Madrid Norte, Sanchinarro.

nible en un departamento de medicina nuclear, independientemente de la localización de un ciclotrón¹⁹. La vida media del 68Ga es de 68 min, y se ha utilizado en estudios unidos a análogos de la somatostatina (ST) para obtener imágenes PET en los TNE. La rápida farmacocinética del 68Ga-análogo-ST y su rápida acumulación en el tumor permite obtener imágenes 1 h después de su administración. Se han sintetizado varios preparados como, por ejemplo, 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC y 68Ga-DPTA-TATE, todos ellos con afinidad por los receptores de somatostatina subtipo II.

En un estudio comparativo entre 68Ga-DOTATOC PET y 111-In-octreoscan SPET en pacientes con TNE, el 68Ga-DOTATOC PET fue superior en la detección de afectación muscular y esquelética y similar en la detección de la afectación hepática y cerebral²⁰.

La imagen con 68Ga-DOTATOC PET mejora la selección de los pacientes y permite una mejor cuantificación de la captación del tejido tumoral y tejido sano para realizar el cálculo dosimétrico previo a la terapia con radiopéptidos.

El 68Ga-DOTATOC PET, si bien se muestra como imagen idónea para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con TNEGEP, no se encuentra disponible en la práctica clínica en nuestro país en el momento actual.

CONCLUSIONES

La imagen molecular con análogos de la somatostatina radiomarcados tiene un gran impacto en el manejo de los pacientes con TNEGEP, permitiendo una mejor estadificación, visualizando tumores ocultos y seleccionando a los pacientes para tratamiento con análogos de la somatostatina. Es fundamental la integración con las imágenes estructurales (TC/RM), pudiéndose realizar

la fusión mediante *software* o en los equipos híbridos SPET-TC/PET-TC. Los estudios con FDG-PET tienen una aplicación limitada en los TNEGEP, teniendo su indicación en los tumores desdiferenciados con elevada replicación celular. La introducción de trazadores PET (⁶⁸Ga-DOTATOC) en la práctica clínica permitirá una mayor sensibilidad y cuantificación de la captación para planificar el tratamiento radiometabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sundin A, Garske U, Örlfors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Practice Research Clinical Endocrinol Metabolism*. 2007;21:69-85.
2. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36:228-47.
3. Berna MJ, Jensen RT. Uses of radiolabeled somatostatin receptor analogues in diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine tumors. En: Modlin IM, Öberg K. A Century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. *Felsenstein CCCP* 2007;328-39.
4. Intenzo CM, Jabbour S, Lin HC, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM, et al. Scintigraphic Imaging of body neuroendocrine tumors. *Radiographics*. 2007;27:1355-69.
5. Banzo J, Prats E, Razaola P, García S, Alonso V, Velilla J, et al. Atlas de gammagrafía de receptores de somatostatina en tumores neuroendocrinos de páncreas y tumores carcinoides. *Rev Esp Med Nucl*. 2005;24:278-92.
6. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best practice Resaerch Clical Gastroenterol*. 2008;22:183-205.
7. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2004;11:1-18.
8. Öberg K, Eriksson. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Practice Research Clinical Endocrinol Metabolism*. 2005;19:265-76.
9. Schillaci O, Sapnu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2003;44:359-68.
10. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom, et al. Consensus guideline for the management of patients with liver metastases from digestive (Neuro)endocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87:47-62.
11. Metz D, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135:1469-92.
12. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg*. 2004;187:39-46.
13. Amthauer H, Ruf J, Böhmig M, López-Hännin E, Rohlfing T, Wernecke KD, et al. Diagnosis of neuroendocrine tumours by retrospective image fusion: is there a benefit? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:342-8.
14. Ingui CJ, Shah NP, Oates E. Endocrine neoplasm scintigraphy added value of fusing SPECT/CT images compared with traditional side-by-side analysis. *Clin Nucl Med*. 2006;31:665-72.
15. Arbizu J, Rodríguez-Fraile M, Domínguez-Prado I, Garrastachu P, Rotellar F, Sangro B, et al. Whole body 18-fluoro-L-DOPA PET-CT: an useful tool for location and surgical guidance in primary carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1577.
16. Adams S, Baum R, Hertel A, Wenish HJC, Staib-Sebler E, Hermann G, et al. Intraoperative gammaprobe detection of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 1998;39:1155-60.
17. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. 111In-Pentetreotide Scintigraphy - Procedure Guidelines For Tumour Imaging. Disponible en: https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/
18. Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with 18F-FDOPA-PET. *J Nucl Med*. 2004;45:1161-67.
19. Khan MU, Khan S, El-Refaie S, Win Z, Rubello D, Al-Nahhas A. Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. *Eur J Sur Oncol*. 2009. doi: 10.1016/j.ejso.2009.01.007.
20. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATO PET and ¹¹¹In-DTPAOC (octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1617-26.