



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**“Ga-68-DOTA TOC&NOC / PET CT
como herramienta diagnóstica para meningiomas de nervio óptico”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROFTALMOLOGIA**

PRESENTA

Dra. Karina de la Luz Miranda Sánchez

TUTOR DE TESIS

Dra. Nora Estela Kerik Rotemberg / Dra. Irene González Olhovich



Ciudad de México, Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

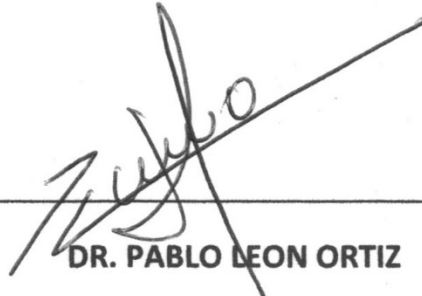


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

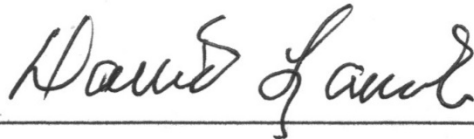
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

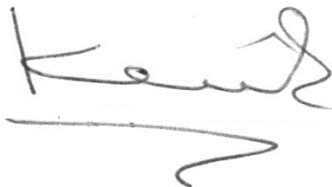
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. DAVID LOZANO ELIZONDO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROFTALMOLOGIA



DRA. NORA ESTELA KERIK ROTEMBERG
TUTOR DE TESIS



DRA. IRENE GONZÁLEZ OLHOVICH
TUTOR DE TESIS

Índice

	Agradecimientos	4
I.	Antecedentes	5
II.	Planteamiento del problema	12
III.	Hipótesis	12
IV.	Objetivos	13
V.	Justificación	13
VI.	Metodología	14
VII.	Consideraciones éticas	15
VIII.	Consideraciones financieras	15
IX.	Resultados	16
X.	Discusión	18
XI.	Conclusión	20
XII.	Bibliografía	21

Agradecimientos

La oportunidad de haber cumplido el sueño de ser parte del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, es algo digno de agradecer.

I.- Antecedentes:

Los tumores orbitarios se generan de las estructuras anatómicas contenidas en la órbita y su estudio requiere métodos de imagen tanto en niños como en adultos.

El conocimiento de la epidemiología de éstos tumores, así como las manifestaciones clínicas y los hallazgos descritos en los estudios de imagen, permiten enfocar el protocolo de estudio de los pacientes según los diagnósticos diferenciales, sin embargo sigue siendo necesaria en la mayoría de los casos la toma de biopsia para una mayor seguridad diagnóstica y para la decisión terapéutica, siendo este procedimiento en ocasiones de difícil acceso en la porción intraconal, en el ápex orbitario, en el conducto óptico o en el seno cavernoso, sin dejar de mencionar que en ocasiones este procedimiento conlleva un deterioro importante o pérdida de la visión⁽¹⁾.

Los meningiomas son los tumores cerebrales no gliales más comunes en adultos, se presentan con mayor frecuencia en mujeres entre 30 y 70 años, aumentando su incidencia con la edad. Son lesiones benignas con un índice de proliferación bajo. La sintomatología asociada a estos tumores depende de su localización y las estructuras anatómicas afectadas por el efecto de masa ^(1, 2, 3).

En relación a la vía visual anterior, el meningioma es el tumor benigno más frecuente de la vaina del nervio óptico, el cual se origina de las células meningoendoteliales de la aracnoides, descrito con patrón de crecimiento lento. Representa el 5% de los tumores primarios de la órbita y el 2% de todos los meningiomas. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre 30 y 70 años y se han considerado como factores de riesgo para su génesis factores hormonales, exposición a radiación y predisposición hereditaria por alteraciones en el cromosoma 22. Se considera rara su presentación en niños a excepción de los casos de neurofibromatosis tipo 2. Los síntomas más frecuentes en estos casos son: proptosis, disminución de la agudeza visual progresiva que puede llegar hasta la no percepción de luz, diplopía acompañada de alteración en los movimientos oculares y defectos campimétricos; dependiendo su extensión hacia la porción intracraneal puede presentarse como síndrome de ápex orbitario o de seno cavernoso ^(1, 2, 3).

Los meningiomas se dividen en: primarios cuando surgen de los segmentos intraorbitarios e intracanaliculares del nervio óptico y en ocasiones pueden extenderse intracranealmente involucrando el nervio óptico contralateral; secundarios cuando son extensiones intraorbitarias de tumores intracraneales ⁽¹⁾.

Aproximadamente el 90% de los casos son benignos y se agrupan en el grado I de la clasificación de la OMS, describiéndose varios subtipos según sus cambios histológicos siendo los más comunes de este grupo los siguientes: meningoendotelial, fibroso y transicional; este grupo presenta uniformidad de la morfología celular, con rara presencia de mitosis y ausencia de necrosis. Los grado II o atípicos, representan del 4.7 al 7.2% de los casos y presentan incremento en la actividad mitótica, cambios en la morfología celular con nucléolos prominentes, así como zonas de necrosis. El meningioma anaplásico, grado III de la OMS corresponde entre el 1 al 2.8% de los casos de meningiomas y tienen un comportamiento clínico más agresivo así como cambios histológicos claros de malignidad como abundante mitosis y zonas extensas de necrosis^(2,3).

Cuadro 1. Clasificación de la OMS para los meningiomas y subtipos histológicos

	Grado I	Grado II	Grado III
Subtipos histológicos	Meningotelial Fibroso Transicional Psamomatoso Angiomatoso Microquistico Secretor Linfopasmocítico Metaplásico	Atípico Cordóide De células claras	Anaplásico Papilar Rabdoide
Mitosis	<4 mitosis/10 campos a seco fuerte	>4 < 20 mitosis/10 campos a seco fuerte	>20 mitosis/ 10 campos a seco fuerte
Hallazgos histológicos		Al menos 3 de los siguientes: Aumento de la celularidad Células pequeñas Nucléolo prominente Pérdida de la nodularidad Necrosis	Focos frecuentes de necrosis Franca anaplasia Metástasis
Proliferación celular: Ki-67	<4%	4-15%	>15%

Tomado del artículo Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del hospital universitario Dr. José E González. Patología Revista Latinoamericana Vol. 49, núm 3, julio-septiembre, 2011 P.p. 189

Para el estudio de los meningiomas de la vaina del nervio óptico (MVNO) son útiles diversas técnicas de imagen. La tomografía computarizada (TC) muestra engrosamiento tubular, elongación y rectificación del nervio óptico a expensas de un engrosamiento isointenso o hiperintenso del mismo, que generalmente aumenta con la inyección de contraste. Un signo característico, que aparece cuando se afecta solo la vaina y se respeta el nervio, es la radiotransparencia central o "signo de riel" en el corte axial o de "diana o dona" en el coronal. Este signo nos permite diferenciarlo del glioma del nervio óptico. En ocasiones podemos ver calcificaciones del nervio e hiperostosis del canal óptico o de las paredes orbitarias. Algunos MVNO pueden asociarse con Pneumosinus Dilatans (expansión de la neumatización del seno) pudiendo verse involucrados el seno esfenoidal, etmoidal o frontal¹⁵. Aunque la TC nos aporta mucha información y es el método por elección para valorar calcificaciones, se considera a la resonancia magnética (IRM) la técnica óptima para un diagnóstico preciso y precoz de los meningiomas de la vaina del nervio óptico, los intracanaliculares o del seno cavernoso, también siendo útil para la estimación del grado de extensión intracraneal de todos estos tumores. En secuencias T1 y T2 se observa una señal isointensa o discretamente hiperintensa respecto al nervio óptico normal. Los estudios en secuencia T1 con refuerzo de gadolinio, permiten observar una hiperintensidad de la zona tumoral, y la presencia de una cola dural, al contrario de lo que sucede con los gliomas del nervio óptico. En imágenes con supresión grasa con contraste, se observa engrosamiento tubular isointenso alrededor del nervio óptico, reportándose también en este método de imagen el signo del riel en cortes axiales y el signo de diana o dona al realce de la vaina con gadolinio. Sin embargo estos signos antes descritos no son patognomónicos del MVNO ya que pueden estar presentes en otras patologías que afecten al nervio óptico sobre todo a su vaina, tales como linfomas, infiltración por leucemia, pseudotumor inflamatorio o por dilatación de la vaina por hipertensión intracraneal^(11, 14, 15). Por su naturaleza hipercelular estos tumores presentan restricción a la difusión con un bajo coeficiente de difusión aparente pudiendo demostrarse cambios en el nervio por tractografía⁽¹⁶⁾.

Ambos métodos de imagen tanto la TC como IRM a pesar de aportar gran cantidad de información sobre las tumoraciones de nervio óptico tienen ciertas limitaciones en distinguir con certeza entre meningiomas, otros tumores e incluso tejido cicatrizal.

El crecimiento tumoral se ha relacionado a factores hormonales; se ha descrito que estos tumores expresan receptores para estrógenos, progesterona, andógenos y hormonas no esteroideas incluyendo la somatostatina, siendo esta última de importancia ya que se une a receptores específicos de somatostatina (SSTR) también presentes tumores neuroendócrinos y en tumores del sistema nervioso central (3, 4, 5, 6, 7, 8).

La somatostatina (SS) es un tetradecapéptido cíclico identificado por primera vez en el hipotálamo como un potente inhibidor de la hormona del crecimiento (GH). Está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos sistémicos (estómago, tracto gastrointestinal y páncreas, el sistema nervioso autónomo y las células neuroendócrinas).

Se conocen dos formas activas naturales: SS-14 (compuesta por 14 aminoácidos) que actúa predominantemente como neuropéptido y SS-28 (compuesta por 28 aminoácidos) que actúa como hormona circulante, siendo ambas reguladores fisiológicos de la secreción hormonal de la hipófisis anterior y de múltiples acciones biológicas del tracto gastrointestinal como:

- Inhibe la secreción enterohepática endócrina (gastrina, colecistocinina, secretina, insulina, glucagón y polipéptido interstital vasoactivo-[VIP]).
- Inhibe la motilidad gastrointestinal (vaciamiento gástrico y contracción de la vesícula biliar).
- Inhibición de la respuesta secretoria exócrina (secreción ácida gástrica y secreción exócrina pancreática)
- Otros: Inhibición de la absorción de nutrientes, estimulación de la absorción de agua y electrolitos e inhibición del flujo venoso esplácnico y portal.

Los efectos biológicos descritos, además de diferentes grados de modulación sobre la proliferación celular, la apoptosis, la actividad inmunológica y la angiogénesis, están mediados por receptores específicos de alta afinidad. Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores ligados a la proteína G y contienen dominios transmembrana. Hasta ahora, se han caracterizado 5 receptores distintos de SS (SSR), cuyos genes en humanos se localizan en varios cromosomas diferentes⁽²¹⁾.

Los SSR humanos son proteínas de entre 364-418 aminoácidos con un peso molecular de entre 39-46kDa, que interactúan con diferentes proteínas G y difieren entre sí en su potencia por inhibir la actividad de adenilciclase. Los subtipos específicos también se asocian con otros mecanismos de transmisión de las señales, incluida la activación de tirosinfosfatasa. Los SSR subtipos 1-4 ligan tanto SS-14 como SS-28 con gran afinidad, mientras que SSR-5 tiene mayor afinidad por SS-28. Se han asociado respuestas biológicas diferentes a cada uno de los SSR; el SSR-3 se relaciona con mediación de apoptosis, SSR-1, 2 y 5 pueden inhibir la proliferación celular a través de distintos mecanismos intracelulares, sin embargo SSR-2 lo hace principalmente por la activación de tirosinfosfatasa⁽²⁰⁾.

Todos los subtipos de SSR se expresan en el sistema nervioso central, por ejemplo en la hipófisis se encuentran SSR 1, 2 y 5, siendo probable la presencia también de SSR-3, en esta glándula todos los tipos celulares secretores de hormonas incluyendo somatotropas, lasctotropas, corticotropas y gonadotropas expresan receptores de SS. En el tejido endócrino gastroenteropancreático, también SSR-2 y 5 se encuentran con mayor frecuencia, seguido de SSR4, siendo SSR-1 y 3 los de menor expresión₍₂₁₎.

Al ser la SS una molécula de estructura conocida puede ser sintetizable, sin embargo no es un fármaco muy útil en la práctica clínica debido a su semivida corta: un minuto para SS-14 y 3 minutos para SS-28₍₂₁₎. Debido a este rápido aclaramiento, su efecto mantenido solo podría lograrse mediante infusiones intravenosas continuas representando esto una limitante para su uso como marcador y para su uso terapéutico. Debido a esto se crearon análogos sintéticos con una mejor estabilidad metabólica, éstos conservan los aminoácidos que configuran el lugar activo de la somatostatina pero con una potencia y vida media mayor, así como mejor selectividad en la inhibición de la secreción hormonal. ₍₂₁₎.

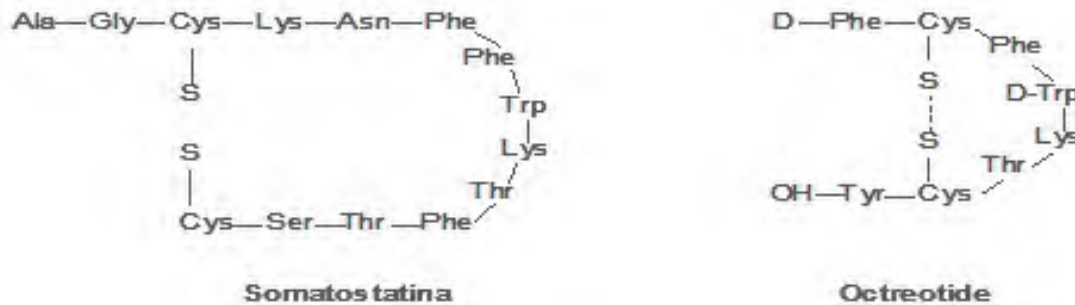
Los análogos de SS se han utilizado clásicamente en el proceso diagnóstico y de estadificación tumoral, sobre todo en TNE. Los estudios convencionales de diagnóstico por imagen como la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética en muchas ocasiones no resultan lo suficientemente sensibles y específicos para la localización y medición de estos tumores, así como para búsqueda de metástasis; los análogos de SS marcados radiactivamente revolucionaron el abordaje diagnóstico siendo una herramienta muy útil para determinar su localización y llevar seguimiento, así como también se empiezan a obtener buenos resultados al utilizarlos como tratamiento de recidivas o metástasis_(21,22,23).

La metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con Yodo 131 (¹³¹I), fue el primer marcador de diagnóstico y localización de TNE, especialmente para feocromocitoma-paraganglioma, neuroblastoma, cáncer medular de tiroides y carcinoides. La gammagrafía con ¹²³I-Tyr³-octreótida se realizó por primera vez en 1987₍₂₃₎; sin embargo este radiotrazador presentó varios inconvenientes, por ejemplo, el marcaje con ¹²³I es complejo, caro y difícil de encontrar, además de que se acumula en el intestino por su metabolismo hepático y resulta difícil la interpretación de imágenes planares y tomográficas del abdomen superior₍₂₃₎. Gran parte de estos problemas fueron solucionados al sustituir el ¹²³I por Indio 111 (¹¹¹In), el cual se comercializó como Ocreoscan conocido como octreótide, siendo el radiotrazador más frecuentemente utilizado en la realización de gammagrafías con análogos de SS₍₂₃₎. El ocreótide es un octapéptido cíclico y fue el primer análogo de SS utilizado en la clínica. En su evolución fue conjugado con el ácido dietileno-triaminapentaacético (DTPA) como quelante y marcado con ¹¹¹In y fue aprobado para estudios de imagen. Debido a las favorables propiedades físicas del Tecnecio 99 (⁹⁹Tc), se desarrolló ⁹⁹Tc-N-a-(6-hidrazinonicotinoyl)-octreótida, que se ha convertido en el isótopo más usado en medicina nuclear₍₂₃₎. Entre los radiofármacos para procedimientos convencionales de medicina nuclear, es decir, la gamagrafía, se encuentran: In DTPA-Ocreótide y TC^{99m}-HYNIC TOC₍₂₄₎.

Posteriormente, la introducción del quelante DOTA (ácido 1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético) favoreció el desarrollo de otros compuestos ya que mejora la unión con varios elementos como el indio, galio, itrio, lutecio, cobre, entre otros, dando lugar a diversos radiotrazadores con gran variedad de aplicaciones. Además el cambio en el C terminal del

octapéptido del treoninol por el aminoácido natural treonina (cambio de ocreotide a ocreotato) incrementando la afinidad por el SSRT-2 y por tanto la captación por el tumor de forma importante mejorando la imagen gammagráfica. De ahí el surgimiento de radiofármacos marcados con Galio 68 (^{68}Ga) y Galio 65 (^{65}Ga).

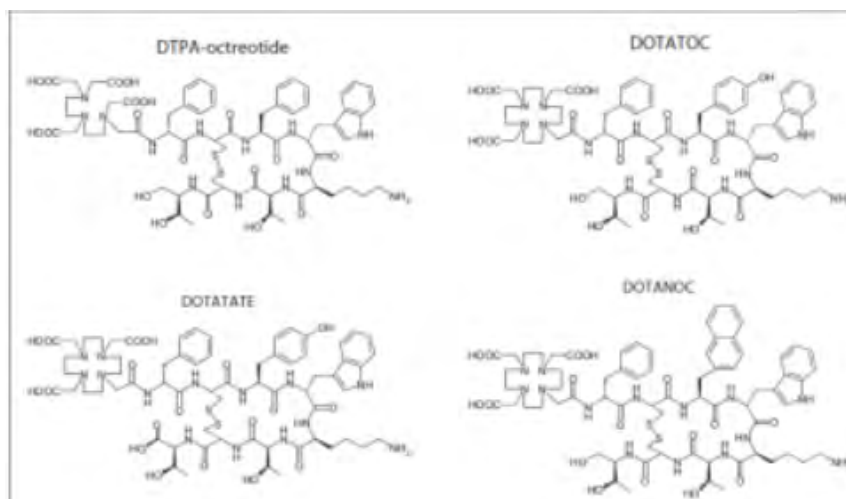
Figura 1. Somatostatina y Octreotide



Tomado del artículo: impacto de la hormona somatostatina y sus análogos radioamarcados en el diagnóstico de tumores malignos. Autor: Marlein Miranda. Revista electrónica portales médicos.com

Para estudios con PET se utilizan análogos de SS marcados con Galio68 DOTA, éstos tienen una vida media más corta de 68 minutos aproximadamente, lo cual facilita su utilización clínica y pueden ser producidos por un generador de radionúcleidos $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Los 3 compuestos mayormente utilizados en PET son: ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC), ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotate (^{68}Ga -DOTATATE), y ^{68}Ga -DOTA-Nal³-octreotide (^{68}Ga -DOTANOC), demostrando una alta afinidad para SSR's, sobre todo para SSR2, por lo tanto una gran capacidad de detección de metástasis a distancia y la localización del tumor primario, con mayor sensibilidad y especificidad que los estudios tradicionales, lo cual tiene un impacto importante en el pronóstico y manejo de estos tumores_(23,25)

Figura 2. Análogos de somatostatina DOTA



El análogo de SS ^{68}Ga -DOTATOC es un radiofármaco para PET que se utiliza exitosamente para el diagnóstico y manejo de la terapia de tumores que expresan SSR. Se ha reportado adecuada correlación entre la captación de ^{68}Ga -DOTATOC y la expresión de SSR 2 y 5. Es característico de los TNE la abundante expresión de SSR, en la mayoría con sobreexpresión de SSR-2. Por lo tanto, para la evaluación de dichos tumores, la tomografía de emisión de positrones (PET) con ^{68}Ga -DOTATOC es una técnica más sensible que la gammagrafía convencional con ^{111}In -Pentetreotido debido a su alta resolución espacial.

La densidad de los receptores de SS en los TNE está en relación con el grado de diferenciación tumoral, los TNE bien diferenciados expresan alta densidad de SSR. Se ha confirmado la utilidad de ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT en la evaluación de este tipo de tumores mostrando superioridad diagnóstica sobre la TC y gammagrafía convencional, además provee adecuada visualización de la lesión primaria o metástasis, así como de lesiones de localización inusual o en órganos difíciles de analizar. Se ha reportado sensibilidad y especificidad de 93% y 96% respectivamente en TNE evaluados con ^{68}Ga -análogos de SS_(23,24).

Se ha descrito del SSTR1 al SSTR5 reportando a SSTR2 presente en el 100% de los meningiomas por inmunohistoquímica, seguido de SSTR3 en 80.6%, SSTR5 en 78.3%, SSTR4 en 68.3% y SSTR1 en 61.6%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la expresión de los receptores SSTR en relación a la edad de los pacientes, sexo, localización del tumor o recurrencia _(3, 9, 10). Batista de Oliveira y cols en 2015 describieron la expresión de SSTR5 en 87.3% de meningiomas grado I de la OMSS y en 45.5% de los grado II, comentando que se encuentra presente sobre todo en tumores benignos₍₃₎. Schulz y cols. En el 2000 demostraron por inmunohistoquímica baja expresión de SSTR5 en los meningiomas sin relación con el grado de clasificación de la OMS, sin embargo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real, se reportó un 67% de los meningiomas grado I positivos a SSTR5. Además se ha propuesto este receptor con como un biomarcador predictor para adecuada respuesta terapéutica₍₃₎. También Batista de Oliveira y cols en 2015 reportan asociaciones estadísticamente significativas entre receptores de somatostatina, asocian a SSTR2 y SSTR5 hasta en 38.3% y a SSTR2 con SSTR3 en 68%, siendo estas asociaciones más frecuentes en meningiomas grado I. La asociación SSTR2/SSTR5 se ha descrito también en células endoteliales durante procesos proliferativos, relacionándosele con angiogénesis, también esta asociación se encuentra presente en otros tumores neuroendócrinos: adenomas hipofisarios y tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, relacionándose tanto en estos tumores como en meningiomas con disminución en la recurrencia y un mejor pronóstico₍₃₎.

Los estudios de imagen que son utilizados para la localización de SSR por medio de análogos de SS son la gammagrafía convencional y PET, siendo la búsqueda de tumores o metástasis que contengan alta densidad de receptores de SS, como los TNE, la indicación clínica fundamental de la gammagrafía convencional. Los equipos híbridos PET-CT son gammacámaras que llevan integrado un Tomógrafo computarizado, de una manera que en una misma sesión se adquieren imágenes de

tomografía por emisión de fotón único (PET) e imágenes de tomografía computarizada (TC), que posteriormente fusionan gracias a un programa informático, técnica que ha revolucionado en los últimos años los estudios de imagen en cáncer, ya que permite localizar anatómicamente el sitio de expresión de los SSR, uniendo la localización con la función, dando al PET CT una exactitud diagnóstica de hasta 98% para TNE₍₂₂₎.

Se ha propuesto por lo tanto la realización de PET CT con Ga-68-DOTA-TATE, Ga-68-DOTA-TOC, Ga-68-DOTA-NOC, como un método de detección de tumores neuroendócrinos primarios o metastásicos por ser éstos ligandos de SSTR, proporcionando un método efectivo también para la determinación pre tratamiento con radioterapia de estos tumores, siendo de utilidad su aporte de información sobre la infiltración ósea o dural en los meningiomas en placa en la valoración quirúrgica. Ga-68-DOTATOC PET/CT ha mostrado mayor sensibilidad para detección de meningiomas incluso en comparación con la resonancia magnética₍₁₉₎, así como para la valoración de su tamaño, extensión e invasión a otras zonas cercanas, planeación quirúrgica o recurrencias₍₁₎.

Klingenstein y cols, evaluaron 13 pacientes Ga-68-DOTATOC PET/CT, reportando 10 casos que expresaron captación del radiotrazador por ligando a SSTR, correspondiendo estas tumoraciones a meningiomas de nervio óptico mediante: 1 en placa, 4 de la vaina del nervio y 5 de plano esfenoidal, corroborando 5 por histopatología como meningiomas grado I de la OMS; las 3 tumoraciones que no presentaron captación de Ga-68-DOTATOC, se confirmó por histopatología se trataban de metástasis de carcinoma gástrico avanzado, colagenopatía inflamatoria del tejido conectivo e infiltración por leucemia; justificando con esto que el método descrito demostró una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico diferencial de meningiomas de nervio óptico, proponiéndolo como una herramienta importante para la detección de estos tumores en la vía óptica anterior, influyendo en la toma de decisión para el tratamiento₍₁₎.

En la unidad de medicina nuclear del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía contamos con la infraestructura adecuada para llevar a cabo PET-CT con ⁶⁸Ga-DOTATOC y ⁶⁸Ga-DOTANOC en pacientes con sospecha de MVNO.

Los tumores orbitarios se generan de las estructuras anatómicas contenidas en la órbita y su estudio requiere métodos de imagen tanto en niños como en adultos.

II.- Planteamiento del problema

El conocimiento de la epidemiología de éstos tumores, así como las manifestaciones clínicas y los hallazgos descritos en los estudios de imagen, permiten enfocar el protocolo de estudio de los pacientes según los diagnósticos diferenciales, sin embargo sigue siendo necesaria en la mayoría de los casos la toma de biopsia para una mayor seguridad diagnóstica y para la decisión terapéutica, siendo este procedimiento en ocasiones de difícil acceso en la porción intraconal, en el ápex orbitario, en el conducto óptico o en el seno cavernoso, sin dejar de mencionar que en ocasiones este procedimiento conlleva un deterioro importante o pérdida de la visión⁽¹⁾.

III.-Hipótesis

Las tumoraciones orbitarias que correspondan a meningioma de la vaina del nervio óptico mostrarán captación de radiotrazadores análogos de somatostatina a la realización de PET CT con ⁶⁸Ga-DOTATOC o ⁶⁸Ga-DOTANOC permitiendo una certeza diagnóstica de meningioma, siendo menos indispensable la toma de biopsia a la lesión y facilitará la decisión entre un tratamiento quirúrgico vs observacional.

IV.- Objetivos

Objetivo principal:

Evidenciar la captación de los radiotrazadores análogos de somatostatina Ga68 DOTA-TOC/NOC PET-CT en los meningiomas de nervio óptico en sus diferentes porciones anatómicas.

Objetivos secundarios:

- Proponer el Ga68 DOTA TOC/NOC PET/CT dentro del protocolo de estudio de las tumoraciones orbitarias, como un método sensible y específico para el diagnóstico de meningiomas así como no invasivo, que permita la certeza diagnóstica sin la necesidad de toma de biopsia y deterioro visual secundario a este procedimiento.

V.- Justificación

La valoración clínica de las lesiones tumorales de nervio óptico, necesita estudios de imagen como complemento, siendo hasta nuestro tiempo la resonancia magnética el estudio más sensible y específico, sin embargo, no es capaz de evitar en varios casos la toma de biopsia a pesar de la correlación clínica-imagenológica, limitando en muchos casos un diagnóstico de certeza imposibilitando elegir mejor entre el tratamiento conservador, la radioterapia o la resección quirúrgica, tomando en cuenta que este procedimiento pone en peligro la función visual. Necesitamos aprovechar las nuevas tecnologías a nuestro alcance como estudios complementarios más sensibles y específicos para abordar las lesiones tumorales de la vía óptica anterior, que además nos eviten la necesidad de la toma de biopsia, o que en lesiones de difícil acceso nos den una mayor certeza de si la lesión se trata o no de un meningioma. Debido a la expresión tan importante de SSRT de los meningiomas y su alta captación de Ga68 DOTA TOC/NOC, Ga-68-DOTATOC PET/CT ha mostrado mayor sensibilidad para detección de meningiomas incluso en comparación con la resonancia magnética⁽¹⁹⁾, así como para la valoración de su tamaño, extensión e invasión a otras zonas cercanas, planeación quirúrgica o recurrencias⁽¹⁾.

En la unidad de medicina nuclear del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía contamos con la infraestructura adecuada para llevar a cabo PET-CT con ⁶⁸Ga-DOTATOC y ⁶⁸Ga-DOTANOC en pacientes con sospecha de MVNO. Por lo tanto el realizar estos estudios en casos sospechosos de MVNO es factible y permite un mejor abordaje diagnóstico con un método sensible y específico no invasivo.

VI.- Metodología

- a) Diseño: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, analítico.
- b) Población y muestra: Incluiremos pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) "Manuel Suárez Velasco" con lesiones orbitarias y e intracanaliculares sospechosas de meningioma de nervio óptico.
- c) Criterios de selección del estudio: Los criterios de inclusión contemplan personas mayores de 18 años menores de 65 con criterios clínicos para diagnóstico de meningioma de vaina del nervio óptico, capaces de cooperar para la evaluación neurooftalmológica completa y con los estudios de imagen sin necesidad de sedación; que el paciente cuente con IRM con criterios por imagen para el diagnóstico de meningioma de vaina del nervio óptico. Los pacientes deben contar con Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT realizado en la unidad de medicina nuclear del INNN, el cual haya sido interpretado y reportado por los médicos de esta unidad. El estudio de PET CT se realizó con administración de Ga⁶⁸ DOTA- TOC/NOC en dosis de 5mCi vía endovenosa (dosis obtenida al final de la elución del generador y radiomarcación del péptido), manejando un tiempo de captación de 60 minutos después de la administración del radiofármaco y como se encuentra establecido en el protocolo institucional. No se agregó medio de contraste. La adquisición de imágenes de cuerpo completo se obtuvieron desde la base del cráneo hasta el tercio medio de los muslos, y las imágenes cerebrales se obtuvieron desde vertex a base de cráneo en una cámara Siemens-Biograph 64mCT en una sola cama para las imágenes cerebrales y de 6 a 7 para cuerpo completo. Se siguió un protocolo de TC diseñado para corrección de atenuación y localización anatómica de las alteraciones funcionales (Kvp 120, más con límites de 80 a 120 con CARE Dose activado).
Se analizarán los reportes de los estudios descritos por los médicos de la unidad de medicina nuclear del INNN, con la finalidad de describir el patrón de captación de los radiotrazadores ⁶⁸Ga-DOTATOC y ⁶⁸Ga-DOTANOC en los MVNO, así como su diámetro y volúmen tumoral máximo y se correlacionarán los resultados positivos para MVNO de la IRM contra los resultados de PET-CT.
- d) Variables:
El estudio es descriptivo, sin embargo tomamos en cuenta para el análisis estadístico: Agudeza visual, edad, sexo, ojo afectado, tratamiento, SUV máximo de la lesión, diámetro máximo y volumen aproximado.
- e) Análisis Estadístico: Pruebas de media aritmética, promedio, razón y porcentaje, así como porcentaje de acuerdo entre métodos de imagen.

VII.- Consideraciones éticas

A todos los pacientes les fue explicado que el estudio de medicina nuclear Ga⁶⁸-DOTA-TOC PET/CT era complementario para su diagnóstico y era opcional el realizárselo.

No fue necesario la firma de consentimiento informado para el estudio por ser retrospectivo, sin embargo los pacientes sometidos al Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT, firmaron los consentimientos informados propios del procedimiento.

VIII.- Consideraciones financieras

- a) Aporte Financiero: no contamos con apoyo financiero
- b) Recursos con los que se cuenta: Contamos con la infraestructura necesaria para la realización de los estudios en el INNN, solo es necesario que el paciente pague el radiotrazador, el cual se obtiene de un ciclotrón que pertenece a la UNAM.
- c) Recursos a solicitar: ninguno
- d) Análisis del costo por paciente: 8000

IX.- Resultados

Obtuvimos 6 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para nuestro estudio. Todos pacientes fueron referidos de otra institución al servicio de neuroftalmología de la consulta externa, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Suárez Velasco”, la mayoría de ellos con diagnóstico presuntivo de meningioma del nervio óptico, previamente estudiados mediante resonancia magnética o tomografía computarizada. Solo una paciente fue enviada con resonancia magnética y estudio de histopatología que confirmaba el diagnóstico de meningioma Grado 1 según la clasificación de la OMS

En la Tabla 1 se muestra los datos considerados para la realización del estudio:

Tabla 1. Datos de los pacientes examinados con Ga68 DOTA-TOC PET/CT y meningioma de nervio óptico												
ID	Sexo	Edad	Lateralidad de la lesión	Localización del tumor	AV	Síntomas	Radiotrazador utilizado	Diámetro máximo tumoral	Volumen	SUV max	Validación	Tratamiento propuesto
1	58	F	OD	intraconal 2/3 posteriores	20/30	Dolor infraorbitario y visión borrosa	Ga68 DOTA-NOC	9mm	0.5cc	2.8	IRM	Radiocirugía Vs Itrio
2	46	F	OD	canal óptico	20/30	visión borrosa	Ga68 DOTA-TOC	19mm	0.9cc	41	IRM	vigilancia
3	19	M	OD	seno cavernoso derecho con involucro de nervio óptico en su porción intraorbitaria	20/26 (.) 20/20	diplopia	Ga68 DOTA-TOC	47mm	2.4cc	3.1	IRM + TAC	Radiocirugía
4	25	M	Bilateral	intraorbitario bilateral	OD 20/30 (.) 20/25 OI NPL	Baja visual ojo izquierdo	Ga68 DOTA-TOC	OD 12mm OI: 13mm	OD 0.33cc OI: 0.27cc	OD: 3.5 OI:3.1	IRM + TAC	Radiocirugía
5	19	F	OD	Intraorbitario	20/80 (.) 20/60	Baja visual	Ga68 DOTA-TOC	22mm	2.5cc	7.9	Biopsia + IRM + TAC	Radiocirugía
6	53	F	OD	Intraorbitario	NPL	baja visual y proptosis	Ga68 DOTA-TOC	31x14mm	5.8cc	6.6	Biopsia + IRM + TAC	Quirúrgico

F: femenino, M: masculino, OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo, AV: agudeza visual tomada con cartilla de Snellen, cc: centímetros cúbicos, SUV: Valor estandarizado máximo de la absorción del radiotrazador, IRM: imagen por resonancia magnética, TAC: tomografía axial computarizada, Biopsia: estudio histopatológico.

El total de las lesiones estudiadas fueron 7, ya que fueron 6 pacientes pero hubo un caso de meningioma bilateral. Los tamaños tumorales variaban de acuerdo a la porción anatómica de su localización, siendo el más pequeño reportado de 0.27cc de volumen y el máximo de 5.8cc, con un diámetro máximo tumoral que fluctúa entre 9 mm el más pequeño y 47mm en más grande. En todas las lesiones se obtuvo captación del radiotrazador con un Valor estandarizado máximo de la absorción del radiotrazador (SUV máximo) entre 2.8 hasta 41 con un promedio de 9.7, en zonas en que normalmente no esperamos captación de análogos de somatostatina y que coincidían completamente con la zona de la lesión a estudiar. En la paciente que ya contaba con reporte histopatológico para meningioma grado 1 de la OMSS mostró captación. En otro caso fue necesario realizar toma de biopsia de la lesión posterior al estudio PET CT y también el resultado fue positivo para meningiomas del nervio óptico grado 1 de la OMSS, siendo de importancia estos dos reportes porque confirman por imagen, por histopatología y por expresión de receptores de análogos de somatostatina por medio de Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT el diagnóstico de MVNO. Siendo en nuestra serie un 100% de porcentaje de acuerdo en el diagnóstico comparado con el

Tabla 2. Reporte de resultados		
Edad promedio:	36 años	
Predominio en sexo (razón):	2:1 F:M	
Porcentaje por sexo:	66% Femenino	4 pacientes
	33% Masculino	2 pacientes
Lateralidad de la lesión:	83% Ojo derecho	5 pacientes
	16.6% bilateral	1 paciente
Síntomas inicial:	83% visión borrosa	5 pacientes
	16% diplopia	1 paciente
	16% proptosis	1 paciente
	16% dolor	1 paciente
Radiotrazador	16% DOTANOC	1 paciente
	83% DOTATOC	5 pacientes
Agudeza visual por ojo afectado:	28% 20/25 a 20/20	2 ojos
	28% 20/30	2 ojos
	14% 20/80 a 20/60	1 ojo
	28% NPL	2 ojos

F: Femenino, M: masculino, NPL: no percepción de luz.

reporte histopatológico. En el seguimiento de los 4 pacientes restantes se llegó clínica y radiológicamente a la conclusión de que si se trataba de un meningioma, por lo tanto el porcentaje de acuerdo entre resonancia magnética y Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT fue del 100%. Se determinó invasión al seno cavernoso en un paciente, el resto fueron intraorbitarios y uno intracanalicular.

Tabla 3. Porcentaje de acuerdo entre métodos diagnósticos	
Porcentaje de acuerdo entre IRM y Ga68 DOTA-TOC PET/CT en diagnóstico de meningioma	100%
Porcentaje de acuerdo entre estudio histopatológico y Ga68 DOTA-TOC PET/CT en diagnóstico de meningioma (incluyendo solo los dos pacientes con estudio histopatológico)	100%

X.- Discusión:

Todos pacientes fueron referidos a nuestro hospital con diagnóstico presuntivo de meningioma del nervio óptico, previamente estudiados mediante resonancia magnética o tomografía computarizada, sin embargo por la presentación y localización de las tumoraciones solicitaban una valoración multidisciplinaria para tomar una decisión sobre la necesidad de estudio histopatológico para la certeza diagnóstica o para tratamiento y seguimiento. Solo una paciente fue enviada con estudio histopatológico confirmatorio de MVNO y fue enviada a tratamiento para abordaje conjunto con neurocirugía por la extensión de la lesión, cabe mencionar que el ojo afectado en este caso no percibía ya la luz y tenía 7 años de evolución realizándosele la biopsia 5 años después del inicio del cuadro, en esta paciente se tomó la decisión multidisciplinaria de un abordaje orbitario para reseca la mayor cantidad de lesión posible por tratarse de un ojo amaurotico y tratar el residual con radiocirugía, por lo cual el antecedente de contar con el estudio de Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT nos aporta mayor localización de la lesión, mejor planeación quirúrgica y posibilidad de seguimiento postoperatorio comparativo también por este método, sobre todo para discriminar entre residual tumoral y recidivas futuras. Así que este caso no solo es importante para nosotros para comparar el Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT contra el estándar de oro que es el estudio histopatológico, si no que también esta paciente se verá beneficiada por lo antes comentado justificando la utilidad del complemento estructural con el metabólico de IRM + Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT.

En los casos con agudeza visual conservada era necesario asegurar el diagnóstico, sin embargo la realización de un estudio histopatológico conllevaría una disminución de la agudeza visual por la localización de las lesiones, teniendo su origen aparentemente por resonancia magnética en la vaina del nervio óptico, pero con dificultad para asegurar con exactitud los límites de la lesión, lo cual dificultaba tanto el abordaje como la planeación para la toma de la biopsia. De ahí surgió la decisión de realizar el estudio Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT a estos pacientes, los cuales fueron sometidos a sesión conjunta con los servicios de neurocirugía, neurooftalmología y medicina nuclear.

Comparando nuestros resultados estadísticos con lo reportado en la literatura internacional, vemos que nuestra población cumplió con la relación por sexo de 2:1 F:M (4 pacientes femeninos y 2 masculinos) predominando así el sexo femenino en el resultado.

En relación a la edad, nuestros pacientes más jóvenes fueron un hombre y una mujer, ambos de 19 años y nuestros pacientes más grandes fueron una mujer de 53 y otra de 58 años, dando una media de edad de 36 años, coincidiendo también este dato con los reportes internacionales que consideran el rango entre los 30 a 70 años el de mayor incidencia para la aparición de estos tumores, incrementándose el riesgo de padecerlos con la edad.

La sintomatología reportada en nuestra tabla de resultados, se refiere al síntoma inicial por el cual el paciente buscó atención médica; como podemos observar destaca con un 83% la visión borrosa, sin embargo ya en el interrogatorio o en la exploración física en la mayoría de los pacientes fue documentable algún grado de proptosis y algunos con la evolución natural de la enfermedad presentaron diplopia ya sea por la proptosis que condicionaba una desalineación ocular y restricción mecánica para los movimientos o por involucro de seno cavernoso con afección a nervios craneales oculomotores. Solo dos pacientes refirieron dolor, ambos fueron casos

relacionados con extensión de la lesión a seno cavernoso; los meningiomas intracanaliculares e intraorbitarios no refieren dolor a excepción del caso número 1 que era intraorbitario pero ocupaba los 2/3 posteriores de la cavidad orbitaria muy cerca de la fisura orbitaria.

Todos nuestros pacientes se han mantenido en seguimiento estrecho los pacientes sobre todo para la valoración de tratamiento, ya que por ser lesiones benignas y por el riesgo que representa el tratamiento quirúrgico o la radioterapia para la disminución de la agudeza visual, es necesario decidir entre la vigilancia o el tratamiento de acuerdo a la evolución en la sintomatología del paciente, por ejemplo el caso 2: paciente femenino de 46 años que refirió solamente visión borrosa siendo su capacidad visual de 20/30 sin otra sintomatología agregada; a la exploración física y con estudios paraclínicos solamente se documentó un escotoma relativo en la campimetría cinética tipo goldman, el cual no era incapacitante para la realización de sus actividades laborales y personales, en este caso el aporte del resultado del estudio Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT fue de suma importancia debido a que correlacionando éste con el reporte de la resonancia magnética y la clínica, se evitó la necesidad de toma de biopsia tomando la decisión multidisciplinaria de mantener en seguimiento a la paciente, en vez de someterla a algún procedimiento que pudiera incluso disminuirle más la visión como cirugía o radiocirugía; la paciente después de la realización del estudio Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT ha mantenido una excelente condición clínica, mostrando mejoría en el escotoma relativo central y mejorando incluso su capacidad visual, siendo en las últimas revisiones de 20/25 con cartilla de Snellen.

El objetivo propuesto de nuestro estudio fue evidenciar que las lesiones consideradas por clínica y por IRM como meningiomas del nervio óptico tendrían captación del radiotrazador con análogo de somatostatina por la presencia de receptores de somatostatina en los meningiomas, lo cual fue documentado en el 100% de nuestros casos. Todos nuestros casos mostraron captación para el radiotrazador. Así mismo el contar con las imágenes de resonancia magnética fue posible correlacionar estudio estructural con metabólico.

Por lo tanto consideramos que en lesiones sospechosas de meningioma de nervio óptico, en las cuales la localización de la lesión sea de difícil acceso quirúrgico, o haya duda en la interpretación de los estudios de imagen, es una buena opción realizar un estudio de medicina nuclear Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT como un complemento diagnóstico confiable y muy enriquecedor para el manejo de los pacientes. Siendo además un estudio de carácter ambulatorio y mínimamente invasivo, para el cual el paciente no necesita una preparación prolongada ni especial.

XI.- Conclusión:

Demostramos la expresión de receptores de somatostatina en el 100% con Ga⁶⁸ DOTA-TOC/NOC PET-CT, en las lesiones diagnosticadas como MVNO por IRM y por estudio histopatológico.

La fusión de los estudios estructurales como la resonancia magnética y la tomografía computarizada con la correlación metabólica expresada mediante la captación del radiotrazador en PET, permite no solo estar seguros de la presencia o no de la lesión y del diagnóstico de meningioma de la vaina del nervio óptico, también nos permite una mejor delimitación de la extensión y del tamaño de la misma, permitiendo a su vez una mayor certeza en el seguimiento tanto de vigilancia para valorar crecimiento en un periodo establecido de tiempo, como para la planeación quirúrgica y el seguimiento postoperatorio, discriminando entre residual y recidiva tumoral.

XII.- Bibliografía:

1. Annemarie Klingenstein, Alexander R. Haug, Christina Miller, and Christoph Hintschich. Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for discrimination of tumors of the optic pathway. *Orbit* 2015; 34(1): 16-22.
2. Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del hospital universitario Dr. José E González. *Patología Revista Latinoamericana* Vol. 49, núm 3, julio- septiembre, 2011 P.p. 189
3. Camila Batista de Oliveira Silva, Barbara Roberta Ongaratti, Geraldine Trott, Taiana Haag, Nelson Pires Ferreira, Carolina García Soares Leaes, Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima, Miriam da Costa Oliveira. Expression of somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *Int J Clin Exp Pahtol* 2015; 8(10): 12185-13192.
4. Leaes CG, Meurer RT, Coutinho LB, Ferreira NP, Pereira-Lina JF, da Costa Oliveira M. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal an neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology* 2010; 30: 44-49.
5. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Black PM. Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurgery* 1995; 37: 92-97
6. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatistatin receptor SSTR1, SSTR2 and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hidridization. *Cancer Res* 1994; 54: 3455-3459.
7. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Händel M, Dietzmann K, Firsching R, Höllt V. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1865-1874.
8. Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati P, Dorcaratto A, Lapertosa G, Ravetti JL, Spaziante R, Schettini G, Florio T. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol* 2004; 66: 155-166.
9. Ildan F, Erman T, Göçcer Al, Tuna M, Bagdatoglu H. Çetinalp E, Burgut R. Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base* 2007; 17: 157-171.
10. Adegbite AB, Khan Ml, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg* 1983; 58:51-66.
11. Bela S. Purohit, María Isabel Vargas, Minerva Becker. Orbital Tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging. *Insights Imaging* (2016) 7:43-68.
12. Francesco Collamati, Alessandra Pepe, Fabio Bellini, Valerio Bocci, Giacomo Chiodi, Marta Cremonesi, Erika De Lucia, Riccardo Faccini. Toward radioguided surgery with B-Decays: Uptake of a somatostatin analogue, DOTATOC, in meningioma and high-grade Glioma. *J Nucl Med* 2015; 56:1-6.

13. Batra M. Radiological Diagnostics of meningiomas. *Ophthalmologie* 2013;110: 415-420.
14. Gerd Becker, Branislav Jeremic, Susanne Pizt, Markus Buchgeister et al: Stereotactic Fractionated Radiotherapy in patients with Optic Nerve Sheath Meningioma, *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol 54, No. 5 pp1422-1429, 2002.
15. M. Caeiro; C. Conde V.M. Muñoz. Meningioma de la vaina del nervio óptico. ¿La radioterapia es el actual patrón de cuidados? A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Oncología (Barc.)* v29 n.1 Madrir Ene. 2006.
16. Zhang Y, Wan SH, Wu GJ, Zhang XL. Magnetic resonance diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography of human visual pathway. *Int J Ophthalmol* 5:452-458. 2012.
17. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-ocreoitide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2001;42:1053-1056
18. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with ocreotide does not reduce tumor uptake of [68Ga]DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1679-1683.
19. Afhsar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68 Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2012;39:1409-1415.
20. Öberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998;10:58-65.
21. E. Ortega, A. Mestrón y S.M. Webb. *Endocrinología y Nutrición* Vol. 48, No 5, 2001:140-148
22. Grupo español de tumores neuroendócrinos. Papel del Octreoscan y del PET/TAC <http://www.getne.org/Profesionales.aspx>
23. Aurora Sainz Esteban, Daniel de Luiz Román. SPECT/CT con análogos de la somatostatina en el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos. *An Real Acad Med Cir Vall* 2013; 50: 145-157.
24. Imagen Molecular Aplicada PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTATOC. <http://www.imolecular.mx/assets/imagen-molecular-aplicada.pdf>
25. María Luisa Soto- Montenegro, Santiago Peña-Zalbidea. Meningiomas: a comparative Study of ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE for molecular imaging. *Plos One* November 4, 2014.