



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

GRUPO CT SCANNER

TESIS PROFESIONAL

Papel del **PET-CT con  $^{68}\text{Ga-DOXA-TOC}$**  en la detección,  
estadificación y seguimiento de los tumores  
neuroendócrinos.

PARA OBTENER LA TITULACIÓN EN LA ESPECIALIDAD DE  
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPEÚTICA.

PRESENTADO POR:

JULIETA VIRIDIANA GALICIA ALBA

Dr. Sergio E. Fernández Tapia

Profesor Titular UNAM

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología

Ignacio Chávez



Dr. José Luis Criales Cortés

Profesor Adjunto UNAM Asesor de Tesis

México, 2013.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

Dr. Sergio E. Fernández Tapia  
Profesor Titular UNAM

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez

---

Dr. José Luis Criales Cortés  
Profesor Adjunto UNAM  
Asesor de Tesis

## *Dedicatoria*

---

Gracias a todos mis maestros que a lo largo de mi carrera han ayudado a mi desarrollo profesional y personal, sobretodo a los Doctores José Luis y Sergio Ciales, agradezco al destino por decidir hacernos coincidir y compartir una hermosa etapa de mi vida.

Gracias a mis compañeros de residencia, en ellos he encontrado una maravillosa amistad, cariño y apoyo en las buenas y malas.

Gracias a mi familia; mamita querida el esfuerzo que has hecho para acompañarme en este camino es invaluable; hermano, el amor que siento por ti me compromete a ser un buen ejemplo de vida.

Huguito, con tu amor y paciencia te has convertido en la razón por la que cada día intento ser una mejor persona, que Dios siga cuidando de nuestro amor y sigamos alcanzando todas nuestras metas.

## Índice

---

• Objetivos .....	4
• Introducción.....	5
• Síndromes Tumorales Hereditarios.....	7
• Presentación clínica.....	8
• Estudios de imagen.....	9
• Bases moleculares de la imagen funcional.....	10
• Bases farmacológicas y biológicas del $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC.....	12
• Protocolo de estudio y aspectos técnicos del PET/CT con $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC .....	13
• Biodistribución y dosimetría del PET/CT con $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC.....	14
• Utilidad del PET/CT con $^{18}\text{F}$ FDG.....	15
• Conclusiones.....	16
• Bibliografía.....	17

# Papel del *PET-CT* con $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$ en la detección, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendócrinos.

---

## *Objetivos:*

---

1. Describir las bases moleculares, farmacodinamia y aspectos técnicos del PET/CT con  $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$ .
2. Enlistar las áreas de captación normal del  $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$ .
3. Ilustrar el espectro de hallazgos por imagen de los tumores neuroendócrinos (NETs) en los diferentes métodos de imagen seccional y en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$ .
4. Realizar una revisión de la literatura acerca del papel del PET/CT con  $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$  en el diagnóstico y seguimiento de los NETs.

# Papel del *PET-CT* con $^{68}\text{Ga-DOA-TOC}$ en la detección, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendócrinos.

---

## *Introducción.*

---

Los tumores neuroendócrinos (NETs) corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen a partir de células productoras de aminas y péptidos del sistema neuroendócrino. Estas lesiones se caracterizan histológicamente por la presencia intracelular de marcadores de tejido endócrino como la *cromogranina A*, la *sinaptofisina* y la *enolasa específica neuronal*, los cuáles pueden ser usados para el diagnóstico de estos tumores.

Los NETs son ampliamente subcategorizados como tumores carcinoides o como NETs funcionantes o no funcionantes, estos últimos corresponden a un 33 a 50% de los casos.

Los NETs funcionantes y los tumores carcinoides producen hormonas endógenas o sustancias vasoactivas que pueden causar diferentes síndromes clínicos. Estos tumores pueden surgir de manera esporádica o en el contexto de un síndrome tumoral hereditario.

La incidencia de NETs es de 2 casos por cada 100,000 personas y corresponden al 0.5% de todas las malignidades.

A pesar de que la mayoría de los NETs se encuentran en el tracto gastrointestinal, los carcinoides y otros NETs corresponden únicamente con el 1.5 % y 0.3% de los tumores gastrointestinales; independientemente de su relativa baja incidencia, estas lesiones representan un reto diagnóstico significativo debido a la gran variedad de presentaciones clínicas y los estudios de imagen iniciales para la localización de dichos tumores pueden ser no concluyentes.

Estos tumores se pueden originar a partir de:

- Glándulas endócrinas como la médula adrenal, hipófisis y paratiroides.
- Islotes endócrinos de la tiroides o el páncreas, cuando surgen a partir de estos últimos se denominan tumores endócrinos pancreáticos (PETs) y corresponden al 1 a 10 % de todas las lesiones en esta localización.
- Células endócrinas dispersas del tracto respiratorio y gastrointestinal.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), los NETs se clasifican de acuerdo al grado de diferenciación:

Clasificación de los NETs de acuerdo a la OMS
Tumor neuroendócrino bien diferenciado
Carcinoma endócrino bien diferenciado
Carcinoma endócrino pobremente diferenciado
Tumor mixto endócrino-exócrino
Lesiones "Tumor-like"

### ***Epidemiología.***

---

La mayoría de los NETs son tumores carcinoides que surgen a partir de las células enterocromafines distribuidas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y son definidas como lesiones que liberan serotonina.

Los tumores funcionantes y no funcionantes derivados del pulmón, páncreas, timo, glándulas adrenales y tiroides conforman una pequeña proporción de los NETs de aproximadamente el 0.4%. Dos tercios de los NETs se encuentran en el tracto gastrointestinal, y aproximadamente un cuarto surgen en el pulmón, mientras que el resto se originan de otros tejidos endócrinos.

---



### Síndromes tumorales hereditarios.

---

A pesar de que la mayoría de los NETs surgen de manera esporádica, diversos síndromes genéticos (**Tabla 1**) incrementan significativamente el riesgo para su desarrollo. Las neoplasias endócrinas múltiples tipo 1 y 2 (MEN1 y MEN2), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) y la esclerosis tuberosa (ET) son síndromes genéticos que pueden ser asociados con NETs.

Más de la mitad de los pacientes con MEN1 presentan diversos tumores enteropancreáticos como el gastrinoma (30 a 50%), tumores no funcionantes (20%), insulinoma (18%), gastrinoma/insulinoma (5%), glucagonoma (2%), tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (1-9%) y somatostatina (1%). NF1 se asocia a NETs no funcionantes y somatostatinas; mientras que aproximadamente 65% de los pacientes con VHL desarrollan NETs, particularmente feocromocitomas y NETs pancreáticos (PETs).

Síndrome.	Gen implicado	Tipo de NET asociado por frecuencia.
<b>MEN 1</b>	Menin	Gastrinoma, NET no funcionante, insulinoma.
<b>MEN 2</b>	RET	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma.
<b>NF 1</b>	Hamartina	Somatistatina
<b>VHL</b>	Proteína supresora de tumor pVHL	NET no funcionante
<b>ET</b>	Tuberina	Raramente: NET no funcionante, insulinoma y gastrinoma.

**Tabla 1.** Síndromes tumorales hereditarios asociados a NETs.

### Presentación clínica.

La presentación clínica de los NETs varía ampliamente (**Tabla 2**). Los pacientes con NETs funcionantes pueden presentar síntomas relacionados a la sobreproducción de ciertas hormonas o productos tumorales fisiológicamente activos. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 64 años.

Los tumores no funcionantes pueden producir dolor abdominal (68 a 78%), pérdida de peso (32 a 50%), ictericia secundaria a obstrucción biliar o metástasis (21 a 50%), así como náusea y vómito (36%).

Las metástasis se encuentran en hasta el 22% de los pacientes con NETs funcionales no carcinoides al momento del diagnóstico; mientras que los carcinoides presentan enfermedad metastásica en el 19% de los individuos al diagnóstico.

Los tumores gastropancreáticos no funcionantes típicamente se presentan como una enfermedad avanzada con metástasis al momento de presentación en el 40% de los casos, siendo el hígado el sitio más frecuentemente involucrado.

Hormona	Síndrome asociado	Características clínicas	Incidencia por cada 100,000 al año	Porcentaje de malignidad %
<b>Serotonina</b>	Carcinoide	Rubor facial, diarrea, asma, enfermedad cardíaca carcinóide (engrosamiento fibroso endocárdico que causa enfermedad valvular cardíaca derecha)	2 - 8.4	95 a 100
<b>Insulina</b>	Insulinoma	Hipoglucemia (confusión, cefalalgia, alteraciones visuales, diaforesis)	1 - 2	< 10
<b>Gastrina</b>	Zollinger-Ellison	Dolor abdominal, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas.	0.5 – 1.5	60 a 90
<b>Péptido intestinal vasoactivo</b>	Verner-Morrison, cólera pancreática	Diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria, deshidratación	0-05 – 0.2	40 a 70
<b>Glucagon</b>	Glucagonoma	Dermatitis (eritema necrolítico migratorio), hiperglicemia, pérdida de peso, diarrea, tromboembolismo)	0.01 – 0.1	50 a 80
<b>Somatostatina</b>	Somatostatina	Diabetes, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea, esteatorrea, aclorhidria, pérdida de peso. Típicamente sólo sintomáticos con lesiones pancreáticas.	Raro	>70
<b>Polipéptido pancreático</b>	NET no funcionante	Ninguno	1 - 2	>60

**Tabla 2.** Síndromes clínicos secundarios a la sobreproducción hormonal de los NETs.



### Estudios de imagen.

La evaluación inicial de los pacientes con un NET conocido o sospechado debe incluir la identificación del tumor, la presencia o ausencia de metástasis y la posibilidad de resección. Por lo que una estrategia es la combinación de métodos de imagen seccionales como la tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM), la endoscopia gastrointestinal, el ultrasonido endoscópico y la imagen funcional (Tabla 3).

La combinación de los métodos de imagen funcional y seccional ha demostrado incrementar la eficacia de la estadificación en el diagnóstico de los NETs.

Modalidad de imagen	Sensibilidad %	Especificidad %	Comentarios
TCMD	83 a 91	80%	Cuando se combina con US endoscópico, la detección de PETs es del 100%
RM	80	100%	La efectividad diagnóstica ha mejorado con el tiempo, estudios recientes han demostrado que este método iguala o incluso supera a la TC.
US endoscópico	79 a 100	97	El método puede detectar el 91% de los PETs falsos negativos en TC.
<sup>123</sup> I-MIBG	50 a 60	95	El estudio con MIBG puede utilizarse para la detección y selección de pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento a altas dosis de <sup>131</sup> I-MIBG.
PET/CT con <sup>18</sup> F-DG	ND	ND	La captación del radiofármaco se observa en los tumores pobremente diferenciados. La afinidad del tumor al radiofármaco se asocia fuertemente a un mal pronóstico.
SPECT con <sup>111</sup> In-Ocrotido (Octreoscan)	60 a 99	85 a 98	Los falsos positivos pueden ocurrir en los procesos inflamatorios o infecciosos.
PET-CT con <sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC	97 a 99	99	Se ha demostrado una mejoría significativa en la estrategia quirúrgica y el manejo de los pacientes con NETs valorados con este método.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de imagen anatómica y funcional utilizados en el estudio de los tumores neuroendócrinos.

### *Bases moleculares de la imagen funcional.*

---

Las bases biológicas del uso clínico de ligandos radiomarcados en el estudio de los NETs, es la presencia de receptores peptídicos y mecanismos de consumo de neuraminas en la membrana celular de estos tumores, los cuáles expresan gran cantidad de receptores de somatostatina.

Los eventos metabólicos y los receptores diana que actualmente son examinados por los métodos de imagen funcional, particularmente el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC son:

- Expresión de receptores de somatostatina (SSTR) (**Figura 1**).
- Procesos metabólicos como la vía de producción de la serotonina, el almacenamiento de aminas bioactivas, transporte de catecolaminas y metabolismo de la glucosa.

<b>Tipos de tumor</b>	<b>Subtipos de receptor</b>
NET gastropancreático	SSTR1, SSTR2, SSTR5
Neuroblastoma	SSTR2
Meningioma	SSTR2
Carcinoma de mama	SSTR2
Meduloblastoma	SSTR2
Linfoma	SSTR2, SSTR5
Carcinoma de células renales	SSTR2
Paraganglioma	SSTR1, SSTR2, SSTR3
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	SSTR2
Hepatoma	SSTR2
Carcinoma prostático	SSTR1
Sarcoma	SSTR1, SSTR2, SSTR4
Adenoma no funcionante	SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5
Adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento	SSTR2, SSTR3, SSTR5
Carcinoma gástrico	SSTR1, SSTR2, SSTR5
Ependimoma	SSTR1
Feocromocitoma	SSTR1, SSTR2SSTR5

Tabla 4. Expresión de receptores de somatostatina en los diferentes tumores.

Respecto a los receptores de somatostatina, actualmente se conocen 5 tipos diferentes (SSTR1-5), codificados por 5 genes localizados en 5 cromosomas diferentes y expresados en diversos tejidos. Se sabe que es posible encontrar múltiples tipos de estos receptores coexistiendo en una misma célula.

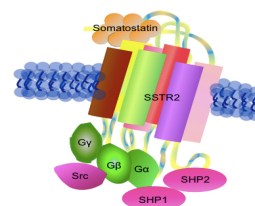


Figura 1. Receptor SSTR.

Algunos de los receptores SSTR están sobreexpresados en los NETs y sus metástasis, siendo el tipo SSTR2 el más frecuente, seguido de los tipos 1 y 3. La expresión del tipo de SSTR depende de la localización y tipo del tumor (Tabla 4).

La abundante expresión de receptores de somatostatina en los NETs ha resultado en el desarrollo de diversos radiofármacos dirigidos a este blanco, los más utilizados actualmente son derivados del ocreótido, lancreótido o vapreotido y demuestran diferente afinidad a los receptores SSTR.

El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC fue el primer radiofármaco usado para la imagen de los NETs con PET. Wild *et al*, demostraron que el componente  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC presenta tres o cuatro veces mayor afinidad a SSTR2, 3 y 5 que  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, lo que resulta en una mayor detección de tumores que expresan estos receptores, repercutiendo significativamente en el diagnóstico, estadiaje y terapia de los NETs y otros varios tumores que expresan SSTR. Otros análogos de la somatostatina como el DOTA-NOC-ATE y DOTA-BOC-ATE, actualmente se encuentran en diferentes fase de desarrollo preclínico.

El <sup>68</sup>Ga (Figura 2) es un radionúclido con una vida media de 68 minutos, el cual presenta un decaimiento por emisión de positrones del 89% con una emisión Gamma (1077 KeV) de sólo el 3.2%; éste es eluido a partir de un generador <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ge, el cuál actualmente es ampliamente accesible en el mundo. La larga vida media del <sup>68</sup>Ge de 270.8 días, permite una vida útil de un generador por aproximadamente 9 a 12 meses dependiendo de los requerimientos.

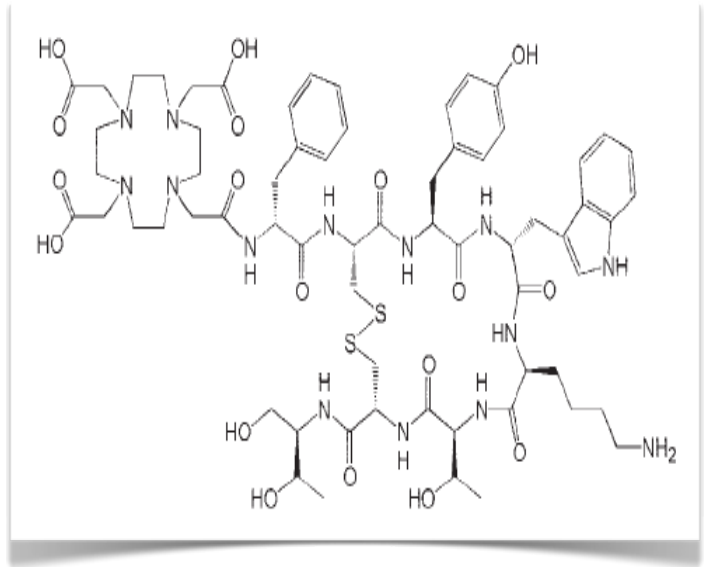


Figura 2. Estructura química del DOTATOC.

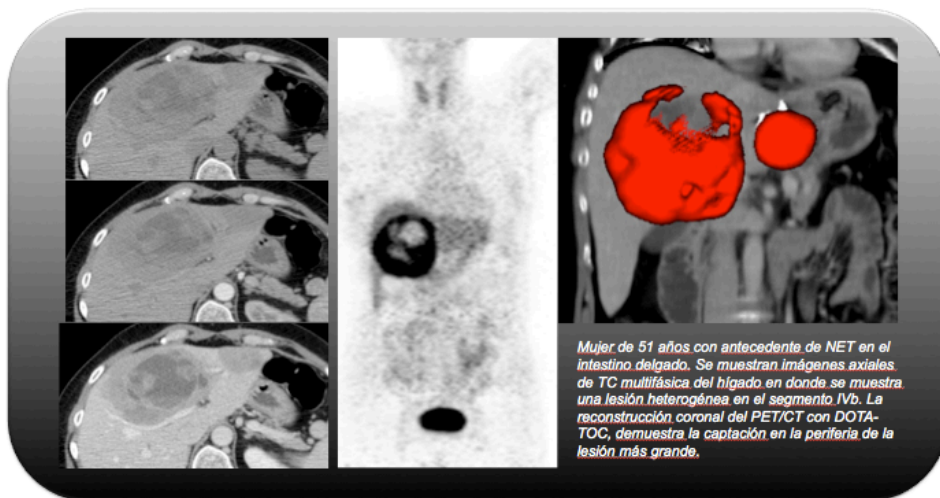
A pesar de que muchos tumores expresan SSTR (Tabla 4), la aplicación y utilidad del <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC ha sido evaluada en pocos de ellos. La experiencia clínica del <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC incluye: la imagen de los NETs, particularmente de los carcinoides; así como tumores neuroectodérmicos como el feocromocitoma y paraganglioma. Recientemente Milker-Zabel *et al* han reportado el uso de este radiofármaco en el estudio de los meningiomas, los cuáles expresan altas concentraciones de SSTR2. Así mismo, existe evidencia de que el DOTA-TOC puede tener un papel potencial en el diagnóstico del carcinoma pulmonar de células pequeñas, ya que también presentan receptores de somatostatina.

### *Protocolo de estudio y aspectos técnicos del PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC.*

Antes de la realización del PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, es importante identificar a los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con análogos de la somatostatina, ya que deberán interrumpir las inyecciones de ocreotide 2 días antes del estudio, mientras que los pacientes que utilicen sandostatina de liberación prolongada tendrán que suspenderla 4 a 6 semanas antes.

Antes del estudio, se debe asegurar que el paciente esté bien hidratado; así mismo, es importante lograr una adecuada distensión intestinal, preferiblemente con 1.5 l de contraste oral neutro (agua).

La adquisición del estudio empieza 60 minutos después de la inyección endovenosa de aproximadamente 100 MBq (75 a 250 MBq) de <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC. Para incrementar la eliminación renal y reducir la exposición a la radiación de la vejiga urinaria, se administra furosemida junto con la inyección del radiofármaco. En nuestra institución, se realiza un estudio dinámico de TC antes y después de la inyección intravenosa de 80 ml de contraste no iónico con una fase simple y arterial previamente a la adquisición del PET; este estudio dinámico permite la obtención de información más detallada y precisa durante la búsqueda intencionada de un NET.



### Biodistribución y dosimetría del PET/CT con $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC.

La excreción del DOTA-TOC es principalmente a través de los riñones, por lo que estos órganos se consideran críticos. La vejiga urinaria, el bazo y el hígado también reciben una importante dosis de radiación. Otros órganos que presentan una expresión fisiológica de receptores SSTR son la hipófisis, la glándula tiroides, el páncreas, intestino delgado, el bazo y las glándulas adrenales, por lo que corresponden a sitios de captación normal del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC (Figura 3).

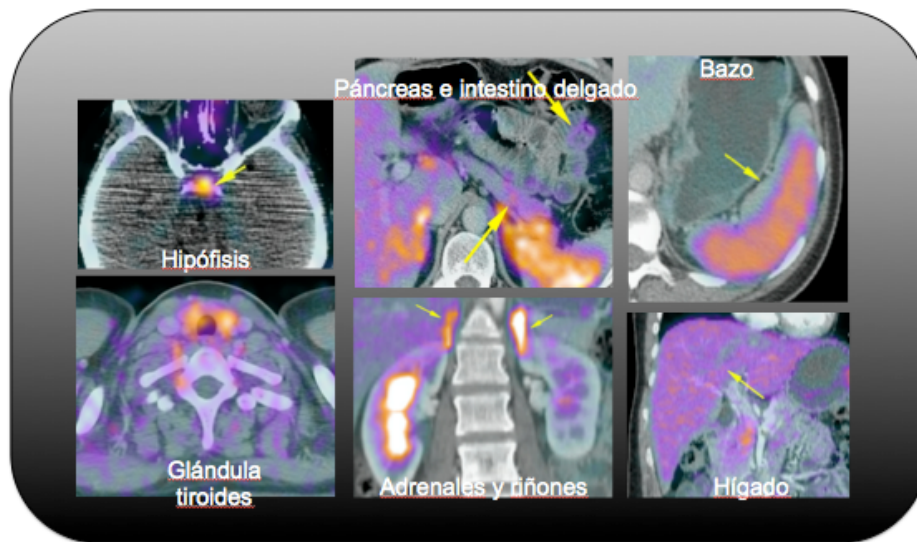


Figura 3. Sitios de captación fisiológica del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC.

### Indicaciones PET-CT con $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC.

La naturaleza variable, la presentación clínica inespecífica y la localización anatómica impredecible de los NETs, los convierte en lesiones difíciles de detectar por los diferentes métodos de imagen anatómica y funcional.

Hasta hace poco, el SPECT con  $^{111}\text{In}$ -Ocreótido había sido considerado como el gold standard para el diagnóstico de los NETs; sin embargo, Hofmann *et al* han demostrado que el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC es superior en la detección de metástasis del abdomen superior en comparación a la TC.



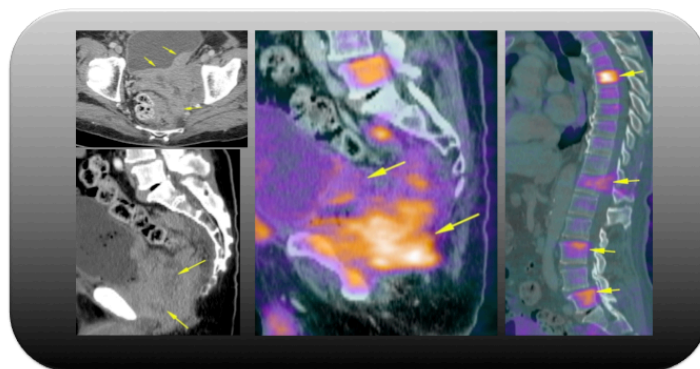
La eficacia para la detección de NETs del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC (96%) es significativamente mayor que la TC (75%) y que el SPECT con  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC (58%); Kowalski *et al* describieron que el PET/CT es especialmente útil para el diagnóstico de tumores pequeños y con baja expresión de receptores de somatostatina.

Se ha comprobado que para la estadificación el PET/CT es superior ya que detecta más lesiones en los ganglios linfáticos, hígado y hueso; en general, este método aporta información más relevante durante la clasificación de los pacientes y planificación del manejo quirúrgico.

#### Utilidad del PET/CT con $^{18}\text{F}$ FDG en el diagnóstico de los NETs.

El uso del PET/CT con  $^{18}\text{F}$ FDG en el diagnóstico de los NETs está limitado a aquellos tumores mal diferenciados y que presentan un comportamiento agresivo. Se ha demostrado que este radiotrazador es más sensible que el  $^{111}\text{In}$ -Ocreótido para detectar tumores gastropancreáticos pobremente diferenciados.

Un estudio multicéntrico comprobó que el PET/CT con  $^{18}\text{F}$ FDG es un método útil para el estadiaje y seguimiento de los pacientes con carcinoma medular de tiroides, por que ha demostrado la más alta eficacia diagnóstica comparado con otras modalidades de imagen como la TC.



NET prostático pobremente diferenciado en paciente masculino de 78 años. El PET/CT con  $^{18}\text{F}$ FDG demuestra una lesión de contornos mal definidos que invade la pared posterior de la vejiga y el recto. Se observan múltiples metástasis óseas en los cuerpos vertebrales.

### *Conclusiones.*

---

Los tumores neuroendócrinos son neoplasias secretoras de hormonas poco comunes que presentan un comportamiento biológico muy particular, los cuáles se pueden originar a partir de las células neuroendócrinas del árbol bronquial, tracto gastrointestinal y páncreas.

La evaluación de los pacientes con sospecha o antecedente NETs se enfoca inicialmente en la detección de la lesión primaria y la enfermedad a distancia, para lograr una adecuada estadificación y posteriormente favorecer el mejor manejo quirúrgico de acuerdo al escenario clínico.

Con el desarrollo de los diversos métodos de imagen tanto seccionales como funcionales, actualmente el diagnóstico y estadificación de los NETs es más eficiente y preciso, permitiendo un diagnóstico oportuno que repercute en un mejor pronóstico para los pacientes.

Hoy en día, la TC dinámica y en Segundo lugar la RM representan los métodos de imagen más usados en el abordaje inicial de estos pacientes. A pesar de que la información anatómica de las lesiones es muy valiosa, carece de valor durante la evaluación metabólica del tumor y puede subestimar la presencia de metastásis ya que las alteraciones moleculares preceden a los cambios estructurales.

El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ha surgido como una herramienta útil para el estudio de pacientes con este tipo de tumores. A pesar de que los resultados que comparan la eficacia de este método son contundentes, es necesario continuar con estudios que involucren un mayor número de pacientes.

El continuo desarrollo de la imagen molecular, permitirá mejorar el proceso diagnóstico, estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento de los pacientes con tumores neuroendócrinos.

## *Bibliografía*

---

1. Prasad V et al. PET Clin 2009;3:355-379.
2. Rufini V et al. Semin Nucl Med 2006;36:228-247.
3. Öberg K et al. Semin Oncol 2010;37:594-618.
4. Rockall A et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol. 2007;21:43-68.
5. Miyazaki K et al. Radiology 2012; 263:139-148.
6. Heller M et al. Radiol Clin N Am 2011:529-548.
7. Jacobson A et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(6): 2596–2606.
8. Bushnell D et al. Endocrinol Metab Clin N Am 2011 40:153–162.
9. Maecke HR et al. J Nucl Med; 46: 172S-178S.
10. Pagou M et al. Hell J Nucl Med 2009; 12(2):102-105.
11. Ambrosini V et al. J Nucl Med 2010; 51: 669-673.
12. Srirajaskanthan R et al. J Nucl Med 2010; 51: 875-882.
13. Rappeport E et al. Acta Radiol 2006; 47: 248-256.
14. Frilling A et al. Ann Surg 2010; 252:850-856
15. Khashab M et al. Gastrointest Endosc 2011; 73: 691-696.