



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 16 • Março 2011

Medicina Nuclear no Estudo dos Tumores Neuroendócrinos

Hugo Duarte, Lima Bastos

Serviço de Medicina Nuclear – IPO-FG-PORTO-EPE

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos abrangem um vasto grupo de neoplasias pouco frequentes, derivadas de células neuroendócrinas com origem embrionária comum na crista neural. Entre as características destes tumores, destaca-se a expressão de receptores e transportadores específicos e a capacidade para sintetizar hormonas e péptidos e para efectuarem a captação e descarboxilação de amins precursoras biogénicas (APUD).

Tal como em outras neoplasias, o tratamento correcto dos doentes com tumores neuroendócrinos implica que se conheça, com a maior exactidão possível, a sua localização e o seu estadio.

Está actualmente disponível uma ampla gama de técnicas diagnósticas com utilidade no estudo destes tumores, que vão desde os doseamentos dos marcadores plasmáticos específicos ou seus metabólitos urinários, às provas de provocação, radiologia convencional, endoscopia digestiva, ecoendoscopia, arteriografia abdominal selectiva, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

A essência da Medicina Nuclear é a utilização de marcadores/traçadores – geralmente radiofármacos – para estudo de aspectos moleculares, metabólicos, fisiológicos ou patológicos, com finalidades diagnósticas, terapêuticas ou de investigação. Os mecanismos celulares que estão na base da captação dos radiofármacos, que se traduzirá em imagens, determinam a sua aplicabilidade clínica. As características únicas dos tumores neuroendócrinos, permitem demonstrar de forma paradigmática a capacidade da Medicina Nu-

clear em obter imagens de diversos parâmetros fisiopatológicos, utilizando traçadores dirigidos a múltiplas funções ou alvos celulares. Além dos receptores de superfície e antigénios específicos também é explorada a actividade metabólica das vias bioquímicas envolvidas na síntese das neuroaminas, hormonas e péptidos (**Tabela 1; Esquema 1**).¹

Cintigrafia com ^{123}I ou ^{131}I -MIBG: O MIBG (metaiodobenzilguanidina) é um análogo sintético da guanetidina com comportamento biológico semelhante à noradrenalina, o que permite a sua captação activa (mecanismo de captação 1) e acumulação nos grânulos cromafins citoplasmáticos do sistema adrenérgico, responsáveis pelo armazenamento das catecolaminas. O ^{131}I MIBG foi dos primeiros radiofármacos a ser utilizado no estudo e tratamento de alguns TNE, designadamente tumores produtores de catecolaminas (feocromicitomas, paragangliomas e neuroblastomas), e também em alguns tumores medulares da tiróide e em alguns carcinóides.

É obrigatória a realização prévia de uma cintigrafia com ^{123}I -MIBG sempre que se coloca a possibilidade de realização de terapêutica radiometabólica com ^{131}I -MIBG.

Para diagnóstico, o ^{123}I -MIBG é o agente preferencial, atendendo às melhores características físicas e dosimetria mais favorável do ^{123}I comparativamente com o ^{131}I .

A realização da cintigrafia com $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG implica o bloqueio da captação de $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ na tiróide, através da administração de soluto de lugol durante alguns dias e a suspensão de fármacos que interferem com a captação do radiofármaco, alguns de uso rela-



ALVOS CELULARES	MARCADORES DE MEDICINA NUCLEAR
Receptores da Somatostatina	PET: ^{68}Ga -DOTA –NOC; ^{68}Ga -DOTA –TOC; ^{68}Ga -DOTA –TATE
	^{111}In -Pentetreótidio; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd
Receptores do VIP	^{123}I -VIP
Receptores da Bombesina	PET: ^{68}Ga -RM2
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N ₃ S-5-Ava-BBN; ^{111}In -DOTA-8-Aoc-BBN treótidio
Receptores da CCK	^{111}In -Minigastrina
Receptores de GLP-1	^{111}In -DTPA-Exendin-4
Transporte de Aminoácidos de Cadeia Longa	^{123}I -IMT
Via das Catecolaminas	PET: ^{18}F -DOPA; ^{18}F -Dopamina
	^{123}I -MIBG; ^{131}I -MIBG
Via da Serotonina	PET: ^{11}C -Triptofano
Metabolismo dos Fosfatos	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA
Via Glicolítica	PET: ^{18}F -FDG
Anticorpos Marcados	^{111}In - Cg-3S-ISG (anticorpo anti-cromogranina)

Tabela 1: Radiofármacos utilizados em Medicina Nuclear no estudo de tumores neuroendócrinos e mecanismos celulares que estão na base da sua captação.

tivamente comum, como sejam os antidepressivos tricíclicos, os antipsicóticos, os simpaticomiméticos, os inibidores dos canais de cálcio e os IECA. As imagens são obtidas 24 horas após a administração do radiofármaco, implicando a deslocação do doente ao Serviço de Medicina Nuclear em dois dias consecutivos.

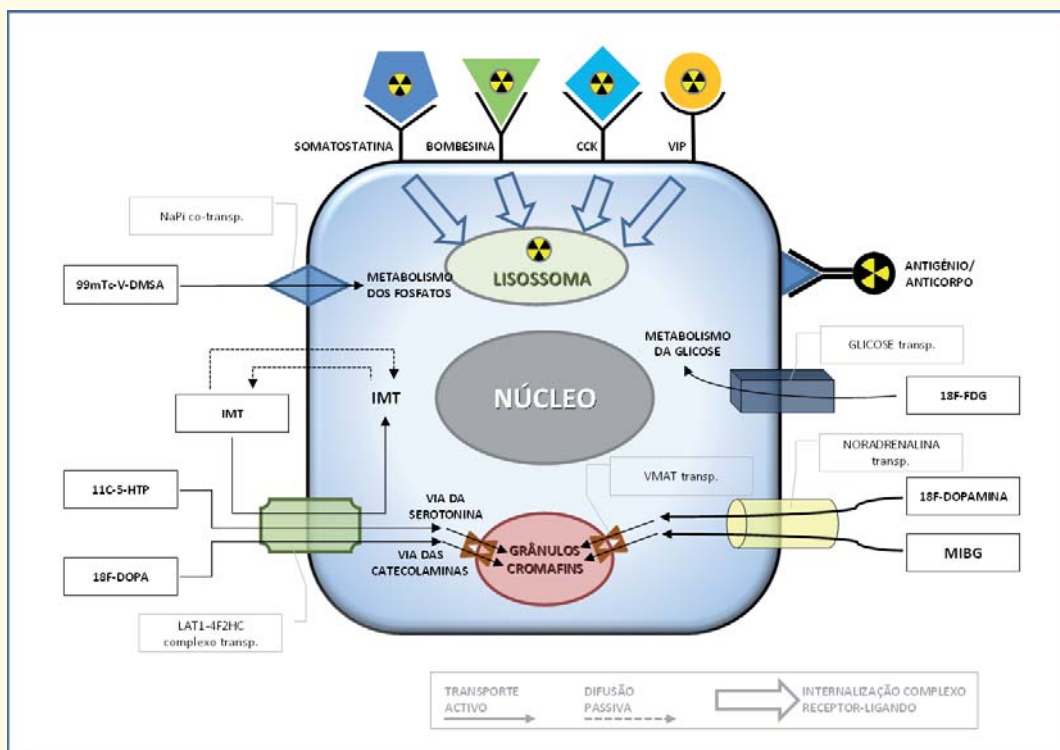
A TC e a RM apresentam elevada sensibilidade na localização de feocromocitomas e paragangliomas, contudo, a sensibilidade da CT diminui em doentes com MEN 2, em tumores localizados fora das supra-renais, na detecção de recidiva tumoral após cirurgia e na detecção de metástases à distância.^{2,3} Refira-se ainda que a TC e a RM apresentam uma especificidade baixa, devido à elevada prevalência de incidentalomas na supra-renais. A cintigrafia com ^{123}I –MIBG apresenta muito elevada especificidade (1 a 5% de falsos positivos, resultantes de áreas de retenção no sistema urinário, hiperplasia das supra-renais ou, muito raramente, de tumores com origem não endócrina). Os falsos negativos podem resultar da limitada reso-

lução espacial (tumores inferiores a 1,5 cm), preparação incorrecta do doente, tumores sem expressão dos mecanismos de transporte ou tumores com rápido *washout* do MIBG dos grânulos citoplasmáticos de armazenamento.^{4, 5}

A cintigrafia com ^{123}I –MIBG é, pois, um estudo simples, não invasivo, com aquisição de imagens de corpo inteiro e apresenta elevada sensibilidade (superior a 86%) na detecção de feocromocitomas e paragangliomas, incluindo lesões adrenais e extra-adrenais, associados ou não a síndromes familiares (MEN 2A e 2B, síndrome de von Hippel-Lindau e neurofibromatose de von Recklinghausen) e com doseamentos das metanefrinas urinárias positivos ou não.^{6,7}

Poderá ainda ter utilidade na detecção e recessão cirúrgica de lesões de pequenas dimensões, recorrendo à utilização de uma sonda gama intra-operatória.⁸ Nos neuroblastomas apresenta uma acuidade diagnóstica superior a 90% sendo um exame fundamental no estadiamento e seguimento desta patologia, bem como





Esquema 1: Métodos de Medicina Nuclear para estudo dos tumores neuroendócrinos, evidenciando a possibilidade de utilizar múltiplos radiofármacos, dirigidos à expressão selectiva de determinados receptores, propriedades metabólicas específicas e antigénios expressos por estes tumores.

na selecção e monitorização dos doentes que realizam tratamento radiometabólico com ^{131}I –MIBG.^{6,9} Nos carcinóides a sensibilidade do ^{123}I –MIBG é mais reduzida, 45 a 70%, e nos carcinomas medulares da tiróide é de cerca de 30%.^{6,10}

Cintigrafia com análogos da somatostatina marcados: A imagem da expressão selectiva de receptores da somatostatina com ^{111}In -Pentetreótido, tem sido considerado o Gold Standard no estudo de TNE gastro-entero-pancreáticos, existindo uma vasta e longa experiência (desde 1992) e boa disponibilidade, mas o seu custo é elevado e a qualidade de imagem sub-ótima, devido às características físicas do ^{111}In .^{11, 12, 13}

A cintigrafia com ^{111}In -Pentetreótido é uma técnica com grande utilidade na detecção, estadiamento, planificação do tratamento e controlo evolutivo dos tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos e também no paraganglioma e nos adenomas hipofisários.^{11, 12, 13}

Atendendo às suas reduzidas dimensões, à grande variabilidade de localização e à frequente multifocalidade, a detecção destes tumores é muitas vezes difícil, sobretudo quando se utilizam técnicas morfológicas. Os resultados da cintigrafia com ^{111}In -Pentetreótido estão dependentes da expressão pelo tumor e/ou pelas suas metástases, com suficiente densidade e homogeneidade, dos subtipos de receptores da somatostatina reconhecidos pelo octreótido.

Os receptores da somatostatina estão presentes, com elevada densidade, na membrana celular da grande maioria dos tumores neuroendócrinos (excepto os insulinomas), nos meduloblastomas e nos meningiomas, e com menor expressão nas células de alguns outros tumores (melanomas, linfomas, carcinoma da próstata, sarcomas, tumores de células renais, carcinomas do pulmão de não pequenas células, carcinomas diferenciados da tiróide de origem folicular, astrocitomas eependimomas). Embora os tumores neuroendócrinos expressem os vários subtipos de receptores



da somatostatina, o sstr2 é o mais prevalente e o que apresenta habitualmente maior densidade, sendo fundamental que os análogos da somatostatina usados na prática clínica apresentem elevada afinidade para este subtipo.^{14,15,16}

Enquanto a somatostatina endógena tem uma grande afinidade por, pelo menos, 5 subtipos de receptores, o octreótido apresenta elevada afinidade apenas pelo subtipo sstr2, menor afinidade pelos subtipos sstr3 e sstr5 e afinidade quase nula pelos subtipos sstr1 e sstr4.¹⁶ Em tumores neuroendócrinos gastrointestinais a sua sensibilidade e especificidade são da ordem dos 87%¹.

Nos últimos anos tem havido grandes progressos no desenvolvimento de novos radiofármacos marcados com emissores de positrões para estudo de tumores neuroendócrinos por PET, explorando a maior resolução obtida na PET relativamente às imagens de Medicina Nuclear convencional.



Figura 1: Módulo de Síntese da Eckert & Ziegler para a Produção de Péptidos Marcados com ⁶⁸Ga-, ¹¹¹In-, ¹⁷⁷Lu- ou ⁹⁰Y- DOTA, instalado no Serviço de Medicina Nuclear do IPO-Porto – Esquerda e centro da imagem: módulo de síntese; canto inferior esquerdo: gerador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga; direita (branco e azul): sistema HPLC para controlo de qualidade.

A imagem com análogos da somatostatina marcados com emissores de positrões para estudos PET/CT é actualmente o procedimento de Medicina Nuclear de escolha para os TNE, beneficiando da boa resolução da PET e do co-registo com imagens de CT,

sendo considerado o novo *Gold-Standard*, com sensibilidade e especificidade superiores a 92% (considerando globalmente os tumores neuroendócrinos, sem especificação por tipo de tumor).^{1,14,17-19} A sua aplicação será na localização do tumor primitivo e estadiamento, no seguimento para detecção de doença residual, recorrência ou progressão, na determinação da expressão de receptores da somatostatina (sstr) nas diversas lesões e quantificação dessa expressão (através da determinação do SUV – *standardized uptake value*) (os tumores com expressão elevada de receptores são melhores candidatos para terapêutica com análogos da somatostatina), selecção de doentes com doença irrissecável / metastática para PRRT (*peptide receptor radionuclide therapy*) e monitorização da resposta à terapêutica¹⁴. Está também indicado na suspeita de meningioma, quando existem dúvidas quanto à sua caracterização, nomeadamente quando se pretende diferenciar meningiomas de lesões secundárias, podendo também servir como adjuvante na delimitação de campos de radioterapia (IMRT) ou como estudo prévio à terapêutica destes tumores com análogos marcados com emissores β⁻ (PRRT).^{14,20,21}

Desde Maio de 2010 existe em Portugal, concretamente no IPO-PORTO, a possibilidade de realizar estudos PET com ⁶⁸Gálio-DOTA –NOC, um radiofármaco com elevada afinidade pelos receptores 2, 3 e 5 da somatostatina. A utilização deste marcador (ou outros similares como o ⁶⁸Gálio-DOTA –TATE ou ⁶⁸Gálio-DOTA –TOC), com marcação fácil através de um módulo de síntese (**Fig.1**) e disponibilidade imediata, uma vez que o ⁶⁸Ga é obtido a partir de um gerador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga (estando quer o gerador quer os precursores peptídicos permanentemente disponíveis na radiofarmácia local, possibilitando uma produção contínua e obviando assim a necessidade de encomendar o fármaco especificamente e com antecedência para cada doente), permite a obtenção de acuidades diagnósticas bastante superiores à cintigrafia com ¹¹¹In-Pentetreótido, uma redução significativa de custos (menor custo do radiofármaco), e maior comodidade para o doente (exame completo em de cerca de 2h versus 24h na cintigrafia com ¹¹¹In



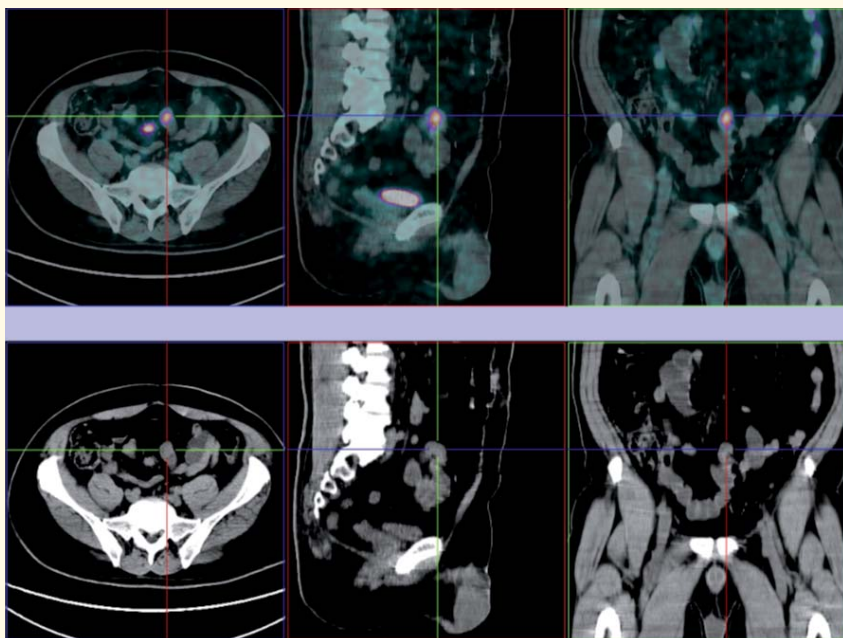


Figura 2: PET/CT com ^{68}Ga -DOTA-NOC: Identificação de tumor ileal (triangulação) e adenopatia justa-tumoral, em doente com episódios de hematoquésias e antecedentes de carcinóide do mesentério 6 anos antes; Ac. 5HIAA e CgA normais.

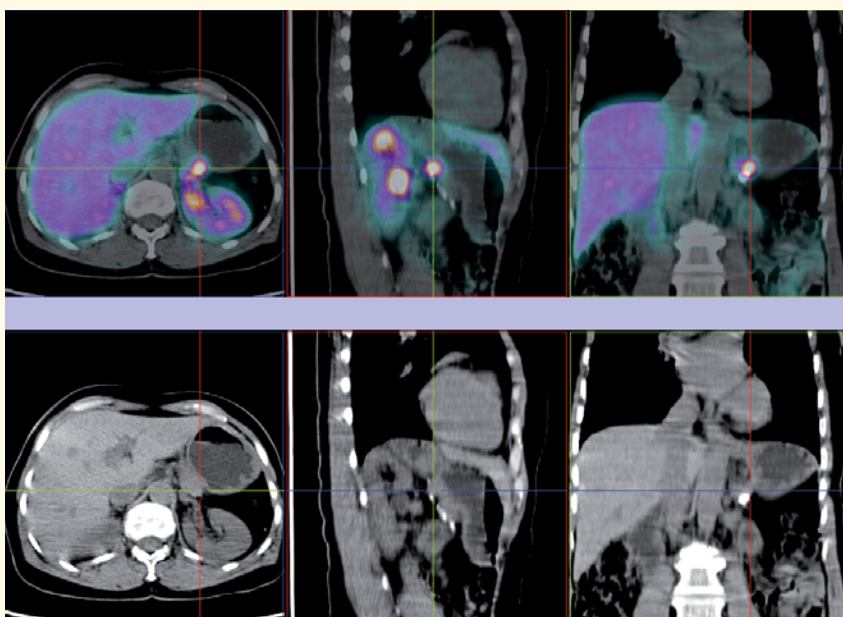


Figura 3: PET/CT com ^{68}Ga -DOTA-NOC: Identificação de recidiva tumoral (triangulação) em doente submetido a pancreatectomia caudal e esplenectomia quatro anos antes por carcinoma neuroendócrino bem diferenciado; CgA elevada (187 ng/ml).

-Pentetreótido). A preparação do doente implica a suspensão da terapêutica com octreótido por 24 horas e, no caso dos análogos da somatostatina de libertação prolongada a PET deve ser realizada no dia anterior á próxima administração programada.

Nos primeiros 9 meses (Maio de 2010 a Janeiro de 2011) desde a introdução desta técnica em Portugal, foram realizados 112 exames, sendo os motivos de realização mais frequentes a pesquisa de tumor primitivo oculto, o estadiamento, o restadiamento/seguimento e a avaliação da indicação para PRRT (Serviço de Medicina Nuclear IPO-Porto – dados não publicados). (Fig.2) (Fig.3)

PET com ^{18}F -FDG: A PET com ^{18}F -Fluorodesoxiglicose (FDG) tem assumido um lugar de relevo em oncologia, no estadiamento inicial, no restadiamento, na monitorização da resposta à terapêutica e no seguimento dos doentes, influenciando grandemente as decisões clínicas.

As células tumorais apresentam caracteristicamente uma elevada taxa de glicólise em comparação com os tecidos normais, devendo-se tal facto a uma hiperexpressão de transportadores membranares de glicose e a um aumento da actividade das enzimas envolvidas na via glicolítica. No interior das células tumorais, a FDG substitui a glicose como substrato bioquímico da hexoquinase, a primeira enzima da via glicolítica. A taxa com que a FDG se acumula nas células tumorais e, subsequentemente, as imagens obtidas, são uma expressão do grau de perfusão e metabolismo do tumor, correlacionando-se bem com a sua taxa de crescimento e com o número de células tumorais viáveis. Em geral a captação de ^{18}F -FDG é tanto maior quanto mais agressivo é o tumor. Os tumores neuroendócrinos não têm habitualmente uma alta taxa glicolítica, tratando-se muitas vezes de tumores



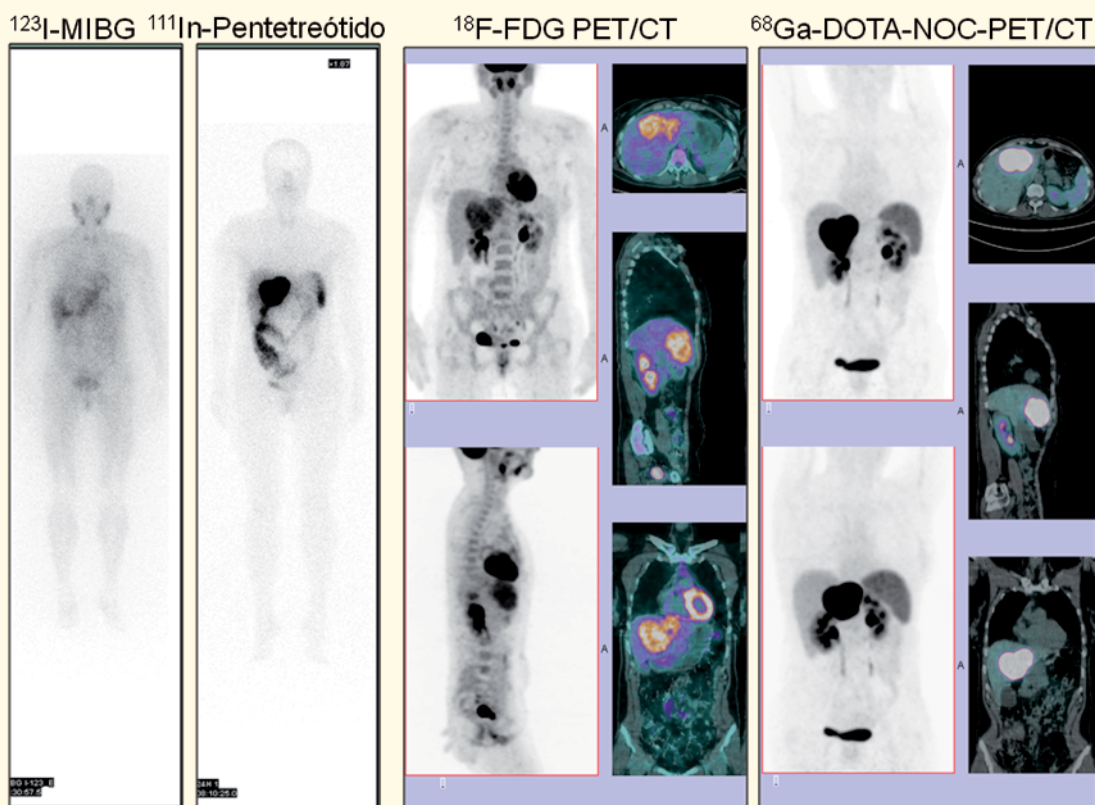


Figura 4: Metástases hepáticas (Ki 67 de 2 a 20%) de CNE primário desconhecido. Comparação da fixação de vários radiofármacos, neste caso com ausência de fixação de ^{123}I -MIBG e com boa fixação quer de ^{18}F -FDG quer de ^{111}In -Pentetreótido e ^{68}Ga -DOTA-NOC

bem diferenciados com progressão lenta, pelo que a utilidade da ^{18}F -FDG nestes tumores é limitada²². Os tumores neuroendócrinos que têm captação intensa de FDG são habitualmente tumores desdiferenciados (sendo o exemplo paradigmático o carcinoma de pequenas células), com índice mitótico alto e atividade proliferativa elevada. A determinação do Ki-67 pode servir de base para decidir quais os doentes que devem realizar PET com ^{18}F -FDG (tumores com Ki-67 > 20%), ou PET com ^{68}Ga -DOTA-NOC (Ki-67 < 20%)^{23,24}. No entanto, devemos ter sempre presente a heterogeneidade destes tumores, quer entre doentes diferentes, quer entre lesões diferentes num mesmo doente²⁵, podendo existir lesões com fixação elevada de ambos os marcadores (Fig.4). Por vezes tumores bem diferenciados exibem elevada captação de ^{18}F -FDG (Fig.5).

PET com ^{18}F -DOPA: A ^{18}F -DOPA é um radiofármaco dirigido à via metabólica de síntese das catecolaminas. Encontra-se disponível comercialmente e tem mostrado boa sensibilidade em feocromocitomas, paragangliomas e carcinomas neuroendócrinos gastrointestinais em que a sensibilidade é de 86%¹ (embora considerando separadamente os tumores carcinóides e não carcinóides as sensibilidades sejam da ordem respectivamente de 93% e 25%).²⁶⁻²⁸ Apresenta, contudo, algumas desvantagens relativamente ao ^{68}Ga -DOTA-NOC: sensibilidade inferior, nomeadamente em tumores não produtores de serotonina²⁸, custo mais elevado, menor disponibilidade (a sua síntese é efectuada em poucos centros) e não permite avaliar a expressão pelo tumor de receptores da somatostatina.¹⁹



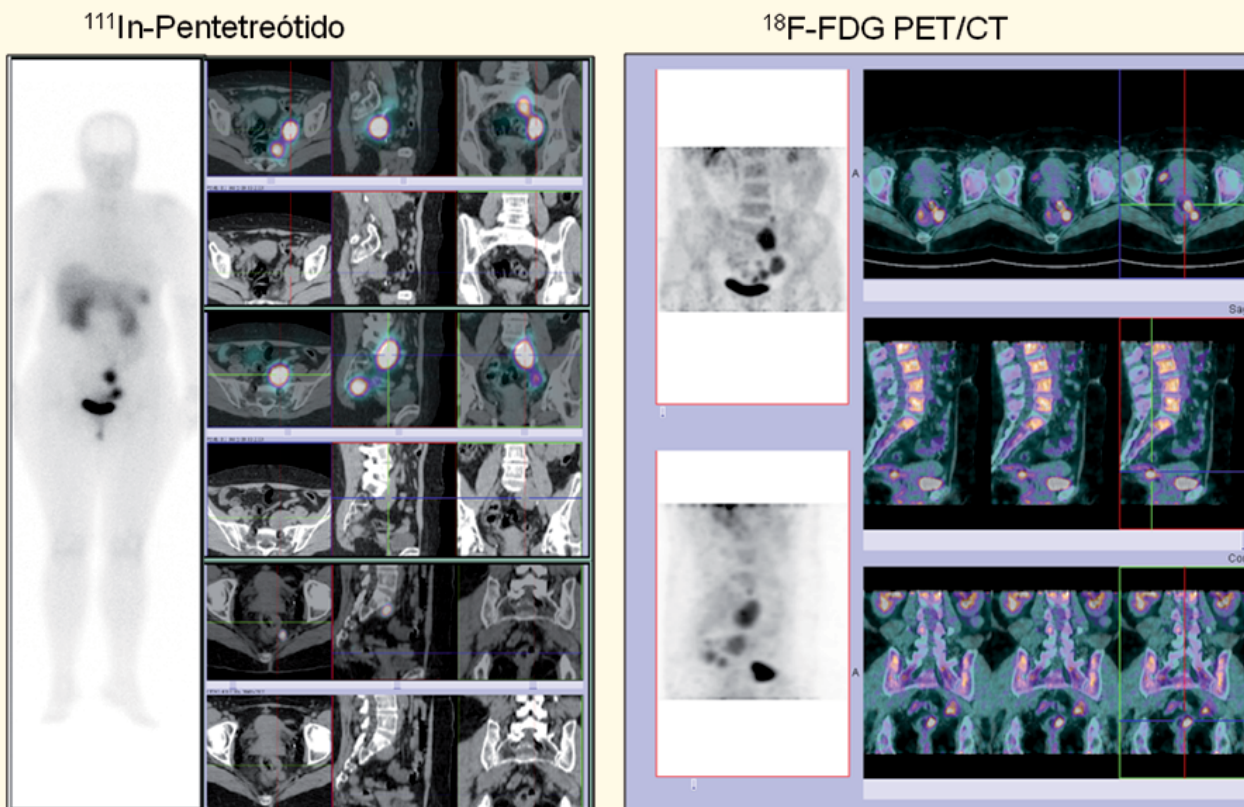


Figura 5: Comparação de cintigrafia com ^{111}In -Pentetreótido e PET/CT com ^{18}F -FDG: Doente com carcinoma neuroendócrino do recto, bem diferenciado (Ki 67 de 2 a 5%). Tumor primitivo rectal com fixação de ^{18}F -FDG (triangulação na imagem da direita) mas não de ^{111}In -Pentetreótido (triangulação na imagem inferior à esquerda) e fixação de ambos os radiofármacos, com boa intensidade, pelas metástases ganglionares.

CONCLUSÃO

Aproveitando as características únicas dos tumores neuroendócrinos, nomeadamente a expressão de receptores e vias metabólicas específicas, as técnicas de Medicina Nuclear permitem a obtenção de imagens funcionais com grande impacto nas decisões clínicas respeitantes aos doentes com esta patologia. A técnica de escolha na maioria dos TNE é actualmente a PET com ^{68}Ga -DOTA-NOC proporcionando elevada acuidade, seja pela visualização de tumores primários ocultos, seja no estadiamento e restadiamento. Ao proporcionar imagens da expressão dos receptores da somatostatina, quer no tumor primário quer nas suas metástases, permitindo quantificar essa expressão, a PET com ^{68}Ga -DOTA-NOC torna-se num exame fundamental para determinar a elegibilidade dos do-

entes para terapêutica com análogos da somatostatina ou para terapêutica radiometabólica com análogos da somatostatina marcados com radionúclidos emissores β^- – PRRT (ex: ^{177}Lu -DOTA-TATE e o ^{90}Y -DOTA-TOC). A cintigrafia com $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG mantém-se como exame preferencial no estudo de neuroblastomas, feocromocitomas e paragangliomas, devendo ser realizada em todos os tumores neuroendócrinos sempre que se considera eventual terapêutica com ^{131}I -MIBG. O papel da PET com FDG no estudo dos tumores neuroendócrinos é limitado, devendo ser reservada para tumores indiferenciados e/ou com elevado índice proliferativo. A PET com ^{18}F -DOPA ou a cintigrafia com ^{111}In -Pentetreótido poderão ser utilizadas como alternativa à PET com ^{68}Ga -DOTA-NOC, sempre que esta não está disponível.



REFERÊNCIAS

1. Klaas P. Koopmans, Oliver N. Neels, Ido P. Kema, Philip H. Elsinga, Thera P. Links, Elisabeth G.E. de Vries, Pieter L. Jager: Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 71 199–213, 2009
2. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134:315-329, 2001
3. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al: Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 48:195-200, 1998
4. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al: 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:BP132-BP139, 2003
5. Emilio Bombardieri, Francesco Giammarile, Cumali Aktolun, Richard P. Baum, Angelika Bischof-Delaloye, Lorenzo Maffioli, Roy Moncayo, Luc Mortelmans, Giovanna Pepe, Sven N. Reske, Maria R. Castellani, Arturo Chiti: 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) Scintigraphy – Procedures Guidelines For Tumour Imaging, EANM 2010
6. Troncone L, Rufini V: MIBG in diagnosis of neuroendocrine tumors, in Ell PJ, Gambhir SS (eds): *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment* (vol 1). Edinburgh, Churchill Livingstone, pp 83-95, 2004
7. Berglund AS, Hulthen UL, Manhem P, et al: Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 249:247-251, 2001
8. Adams S, Acker P, Lorenz M, et al: Radioisotope-guided surgery in patients with pheochromocytoma and recurrent medullary thyroid carcinoma: a comparison of preoperative and intraoperative tumor localization with histopathologic findings. *Cancer* 92:263-270, 2001
9. Boubaker A, Bischof-Delaloye A: Nuclear medicine procedures and neuroblastoma in childhood. Their value in the diagnosis, staging and assessment of response to therapy. *Q J Nucl Med* 47:31-40, 2003
10. Rufini V, Salvatori M, Garganese MC, et al: Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Rays* 25: 273-282, 2000
11. Emilio Bombardieri, Valentina Ambrosini, Cumali Aktolun, Richard P. Baum, Angelica Bischof-Delaloye, Silvana Del Vecchio, Lorenzo Maffioli, Luc Mortelmans, Wim Oyen, Giovanna Pepe, Arturo Chiti: 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1441–1448, 2010
12. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O’Dorisio TM, Schirmer WJ, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (Octreoscan). *Semin Nucl Med* 25(3):251–61, 1995.
13. Dik J. Kwekkeboom, Eric P. Krenning, Klemens Scheidhauer, Val Lewington, Rachida Lebtahi, Ashley Grossman e Pavel Vitek, Anders Sundin, Ursula Plöckinger, and the Mallorca Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with 111 In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 90:184–189, 2009
14. Irene Virgolini, Valentina Ambrosini, Jamshed B. Bomanji, Stefano Fanti, Michael Gabriel, Nikolaos D. Papanthasiou, Giovanna Pepe, Wim Oyen, Clemens De Cristoforo, Arturo Chiti: Procedure Guidelines For PET/CT Tumour Imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. EANM, 2010
15. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumors: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 (5):781–93, 2003.
16. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(7):982–93, 2007
17. Fanti S, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 667-671, 2008
18. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 69Ga-DOTATyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48: 508–18, 2007
19. Ambrosini V, Tomasetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastroenteropancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1431–1438, 2008
20. Barbara Gehler, Frank Paulsen, Mehmet Ö Öksüz, Till-Karsten Hauser, Susanne M Eschmann, Roland Bares, Christina Pfannenber, Michael Bamberg, Peter Bartenstein, Claus Belka, Ute Ganswindt: [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning *Radiation Oncology* 4:56, 2009
21. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, Baio SM, Aricò D, Sansovini M, Paganelli G: Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Sep;36(9):1407-16, 2009
22. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 25:79–83, 1998
23. Adams S, Baum RP, Hertel A, et al: Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well-and less well-differentiated tumours: comparison with expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun* 19: 641-647, 1998
24. C. von Falck, A. R. Boerner, M. Galanski, W. H. Knapp, Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of 18F-FDG and 68Ga-DOTATOC PET/CT datasets demonstrates different degrees of differentiation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:812, 2007
25. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulis V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1115–22, 2006
26. Anders Sundin, Nuclear imaging of neuroendocrine tumours, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 21, No. 1, pp. 69–85, 2007
27. Montravers F, Grahek D, Kerrou K et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *Journal of Nuclear Medicine* 47: 1455–1462, 2006.
28. Vittoria Rufini, Maria Lucia Calcagni, Richard P. Baum: Imaging of Neuroendocrine Tumors, *Semin Nucl Med* 36:228-247, 2006

Contacto

PROF LIMA BASTOS
lima.bastos@ipoporito.min-saude.pt



Hugo Duarte, Lima Bastos