alasbimn journal
Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear
ISSN: 0717 - 4055

Tratamiento de tumores Neuroendocrinos (TNE) con Péptidos análogos de la Somatostatina marcados con Radionucleidos. AJ47-1

Horacio Amaral[1-2]
Rossana Pruzzo[1-2]
Cecilia Gil[3]
Irene Coudeu[2]
Hugo Lavados[2]
Francisca Redondo[2]
Bárbara Morales[1]

[1]Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Alemana y Universidad del Desarrollo

[2]Centro de Medicina Nuclear y PET/CT, Fundación Arturo López Pérez (FALP),

[3]CGM Nuclear

Correspondencia:

Dr. Horacio Amaral
Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Alemana y
Universidad del Desarrollo,
Av. Vitacura 5951, Vitacura, Santiago, Chile

e-mail: hamaral@alemana.cl o amaralh@falp.org

Cita / Reference:

Amaral, Horacio et al. Tratamiento de tumores neuroendocrinos (TNE) con péptidos análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos. Alasbimn Journal 12 (47): January 2010. Article N° AJ47-1 http://www.alasbimnjournal.cl/

Resumen

Propósito

Los TNE avanzados tienen escasa respuesta a radioterapia o quimioterapia, el tratamiento sistémico con análogos de la SST radiactivos es una herramienta promisoria en su tratamiento. Presentamos nuestra experiencia, pionera en Latinoamérica, utilizando análogos de SST marcados con ^{90}Y ó ^{177}Lu.

Material

Evaluamos 40 pacientes (50.3 años, rango 12-74) con TNE confirmados histológicamente y sobre-expresión de receptores de SST demostrada mediante imágenes. SPECT (^{111}In-DOTATOC) ó PET/CT (^{68}Ga-DOTATATE). Se evaluó respuesta clínica, laboratorio, imágenes con ^{111}In-DOTATATE, post-terapia con ^{90}Y ó ^{177}Lu, ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT o TAC.

Resultados

Observamos progresión de enfermedad en 10 (25.0%), remisión parcial en 25 (62.5%), enfermedad estable en 3 (7.5%) y remisión completa en 2 (5.0%). Hubo escasa toxicidad sin deterioro renal significativo. Observamos reducción tumoral y mejoría de calidad de vida en la mayoría de los pacientes.

Conclusión

La terapia con radiopéptidos es un procedimento seguro y efectivo en el tratamiento de TNE avanzados.

Palabras Claves

Tumores neuroendocrinos; Carcinoide; Receptores de Somatostatina; ^{177}Lu-DOTATATE; ^{90}Y-DOTATATE; ^{90}Y-DOTATOC; Péptidos marcados; Terapia radionuclear.

Abstract

Purpose

Advanced NETs have little response to radiotherapy or chemotherapy, systemic treatment with radioactive SST analogous is a promissory tool in its treatment. We present our pioneering experience in Latin America using analogous of SST labeled either with ^{90}Y or ^{177}Lu.

Materials

We evaluated 40 patients (50.3 years, range 12-74) with histological proved NET and SST receptors over-expression demonstrated by SPECT or PET/CT images with ^{111}In-DOTATOC or ^{68}Ga-DOTATATE. We evaluated clinical response, laboratory test, images with ^{111}In-DOTATATE, ^{90}Y, ^{177}Lu, and ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT or CT.

Results

We observed progression of disease in 10 (7,5%), partial remission in 25 (62,5%), stable disease in 3 (7,5%) and complete remission in 2 (5,0%). There was little toxicity without significant renal deterioration. We observed tumor mass reduction and improvement of quality of life in most of the patients.

Conclusion

The therapy with radiopeptides is a safe and effective procedure in the treatment of advanced NET

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan a órganos provenientes del sistema neuroendocrino difuso y del tracto intestinal y bronquial. La mayor frecuencia se presenta en el intestino (carcinoides), páncreas y bronquios [(1)] . Aproximadamente la mitad de los TNE del páncreas son hipersecretores de hormonas lo que comanda su cuadro clínico. Son neoplasias de baja ocurrencia, pero en considerable aumento en los últimos 30 años. Su incidencia en los Estados Unidos de ha incrementado de 1.5 por 100.000 habitantes en 1983 a 6.7 por 100.000 habitantes en 2008. Sin embargo, debido al lento crecimiento y a su mejor sobrevida, su prevalencia es superior a

la de otras neoplasias tales como cáncer gástrico, esofágico, pancreático o hepatobiliar con lo cual pasa a ser una patología no infrecuente [2] . Aun cuando los TNE se han considerado como relativamente "benignos", datos recientes indican un pronóstico actual más ominoso que lo que se pensaba con tasa de sobrevida a 5 años de sólo 57% para los tumores bien diferenciados [3] . Todo esto sumado a las escasas opciones terapéuticas en los estados más avanzados de esta patología esta se convierte en un problema no menor de salud pública.

La mejor opción terapéutica y única verdaderamente curativa para los TNE es la cirugía en etapa de enfermedad localizada de la enfermedad. Sin embargo, debido a su frecuente condición de indolentes, un alto porcentaje de los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas donde sólo caben las terapias dirigidas a mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida. Aun cuando la cirugía paliativa siempre tiene cabida en casos avanzados, las alternativas terapéuticas en pacientes con enfermedad diseminada incluyen el tratamiento médico sintomático con análogos de somatostatina (SST), quimioterapia sistémica, embolización arterial, quimio-embolización, inmunoterapia, ablación mediante radiofrecuencia, radioterapia y terapia molecular con análogos de la SST marcados con radionucleidos [4,5,6,7] . En general los TNE tienen escasa respuesta a la radioterapia externa y a la quimioterapia convencional por lo cual la opción de tratamiento sistémico con péptidos análogos de la SST radiactivos se ha considerado como una de las herramientas más promisorias en el tratamiento de etapas avanzadas [8,9] .

Estos tumores se caracterizan por presentar sobre-expresión de receptores de somatostatina (SST) en su superficie celular. Éste es un neuropéptido natural compuesto por 14 aminoácidos producido en el hipotálamo y en el páncreas. Estos funcionan de manera similar a un neurotransmisor interactuando con receptores específicos de la membrana celular. La SST natural tiene una vida media limitada a sólo un par de minutos lo que impide su uso como agente terapéutico o de diagnóstico. A raíz de ello se han diseñados diversos péptidos análogos que mantienen su especificad por los respectivos receptores, pero con vida media "in vivo" prolongada lo que permite su marcación con radionucleidos con fines diagnósticos y terapéuticos. Entre éstos destacan los constituidos por una cadena de 8 ó 5 aminoácidos conocidos como octreotidos o pentreotidos. [10,11] o con fines terapéuticos [12,13] . Existen 5 subtipos conocidos de receptores de SST (ss_1-ss_5) definidos en 5 genes localizados en cromosomas diferentes. Ello explica su representación y proporción variable en diversos tipos de tejidos. Los tumores neuroendocrinos en general poseen sobre-expresión principalmente de los receptores sst_2. Los análogos de la SST actualmente en uso poseen una mayor afinidad por este mismo subtipo de receptores [14,15] .

En el presente estudio analizamos nuestra experiencia, pionera en Latinoamérica [16] , utilizando análogos de la SST marcados ya sea con ^{90}Y ó ^{177}Lu en pacientes con TNE en etapa avanzada de la enfermedad.

Material y Métodos

Pacientes:

Tras consentimiento informado se evaluaron 40 pacientes (edad promedio 50.3 años, rango 12-74, 22 mujeres y 18 hombres) portadores de TNE avanzados confirmados histológicamente. Todos ellos tenían demostración de sobre-expresión multifocal de receptores de SST mediante imágenes SPECT con ^{111}In-DOTATOC ó PET/CT con ^{68}Ga-DOTATATE [17,18] . Se evaluó su condición hematológica, bioquímica y función renal. El tumor primario estaba localizado en: páncreas en 17, intestino en 14, recto en 1, timo en 1, ovario en 1, bronquial en 1 y desconocido en 5 con localizaciones secundarias en hígado, mesenterio, mediastino, retroperitoneo y órbita. El paciente con tumor de origen rectal había sido sometido a trasplante renal con donante vivo por una insuficiencia renal crónica previa, el paciente dio su consentimiento explícito para someterse al tratamiento con radiopéptidos asumiendo el riesgo potencial de radiotoxicidad.

Procedimiento terapéutico

Los pacientes fueron hospitalizados por 24 horas para el procedimiento. Todos ellos mantuvieron ayuno las 6 horas previas, recibieron antieméticos endovenosos (ondansetrón 8 mg), sobrehidratación y protección renal con sobrecarga de aminoácidos (Aminoplasmal 12.5%) con 500 ml endovenoso en 3 horas antes de la administración del radiofármaco y 500 ml después en 12 horas. A partir de junio de 2006 se agregó doble protección renal con gelatina succinilada endovenosa (Gelofusine al 4%) en dosis de 1 ml/kg peso infundida en 10 minutos inmediatamente antes de la administración del radiofármaco y en dosis de 0.02 ml/kg de peso en 180 minutos después de la administración del radiofármaco [19,20] . Previo a la infusión del r adiopéptido se administran 4 mg de dexametasona endovenosa. Los pacientes fueron dados de alta al día siguiente tras la adquisición de imágenes.

En el presente estudio los pacientes recibieron un total de 139 dosis, 63 de ellas fueron con DOTA-[Tyr^3, Thr^8]-Octreotide (DOTATOC) marcados con ^{90}Y, 29 con DOTA-[Tyr^3]-Octreotate (DOTATATE) y 47 con ^{177}Lu-DOTATATE (CGM Nuclear, Chile) en dosis que fluctuaron entre 925 y 8.880 MBq (25-240 mCi), promedio 3.533 MBq (95.5 mCi) administradas por una vía endovenosa segura a través de un catéter de teflón. La dosis acumulativa máxima fue de 27.75 GBq (775 mCi).

Radioquímica

Los péptidos conjugados DOTATOC o DOTATATE (ABX GmbH, Alemania) se marcaron ya sea con ^{90}Y ó ^{177}Lu (MDS Nordion, Canadá o Perkin Elmer, USA). Los radionucleidos se obtuvieron en solución clorhídrica, la cual se neutraliza con buffer gentísico /acetato de Na pH 5.0. El péptido se agregó en solución salina de 2 µg/µL, ajustando la relación µg de conjugado/mCi del radionucleido = 1,5 y la mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 90ºC. [21,22] .

La pureza radioquímica se determinó por cromatografía líquida en capa fina utilizando TLC–SG 60-Merck como soporte y citrato de Na 0.1 M como solvente y/o mini-columnas Sep-Pak activadas con buffer acetato pH 5.0 y eluídas con Metanol o etanol.

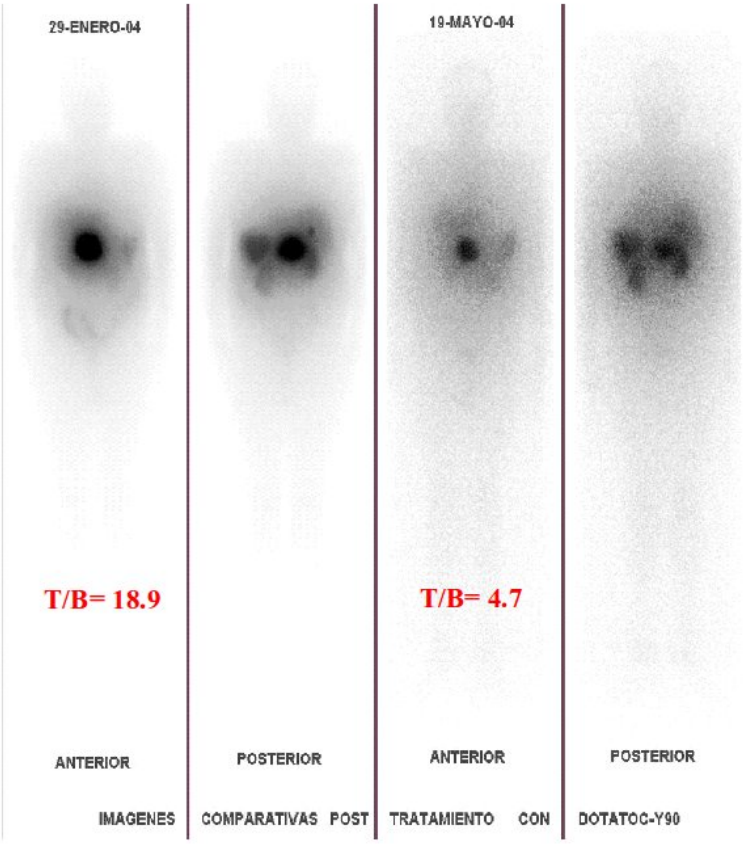
Imágenes de control

A las 24 horas después de la administración de cada dosis terapéutica, ya sea con ^{90}Y-DOTATATE ó ^{177}Lu-DOTATATE, se obtuvieron imágenes planares de cuerpo entero y en zonas específicas de interés en gamma-cámara utilizando la radiación de Bremsstrahlung del ^{90}Y o emisiones gamma del ^{177}Lu. Éstas se registraron en matriz de 256 x 1.024 y velocidad de 9 minutos por metro. En el caso de ^{90}Y se utiliza colimador de alta energía, ventana abierta desde 20 keV hasta 200 keV, para incluir todo el espectro de la radiación Bremsstralhung de las partículas beta. Para las imágenes con ^{177}Lu se utilizó colimador de alta energía y dos picos de energía gamma, uno en 208 keV con ventana de 20 % y el otro en 113 keV con ventana de 10 %.

Las imágenes post-tratamiento permiten confirmar una adecuada biodistribución del radiofármaco y evaluar su captación tumoral. A su vez dichas imágenes nos permiten realizar una cuantificación de la relación tumor/background para objetivar la respuesta terapéutica del ciclo previo.

Respuesta Clínica

Los paciente fueron evaluados de acuerdo a la respuesta clínica sintomática, exámenes de laboratorio, imágenes seriadas con ^{111}In-DOTATATE, cintigrafía ósea, post-terapia con ^{90}Y (Fig 1) ó ^{177}Lu (Fig 2) mediante cálculo de la relación tumor/background o con ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT (Fig 3) comparando el SUV o tomografía axial computada (Fig 4), según las características de cada caso en particular. De acuerdo a ello se clasificó su respuesta como progresión de enfermedad, estabilización, respuesta parcial o respuesta completa.



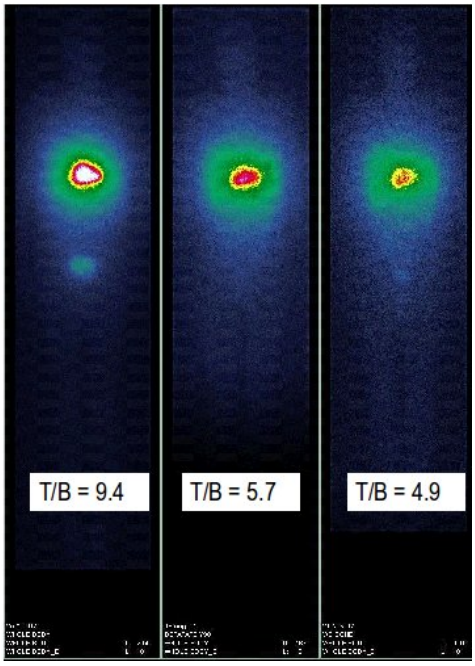


Fig 2. Imágenes seriadas obtenidas tras la administración de 177 Lu-DOTATATE en un paciente con un TNE del páncreas. Se aprecia una reducción objetiva de un 48% de la relación tumor/background.

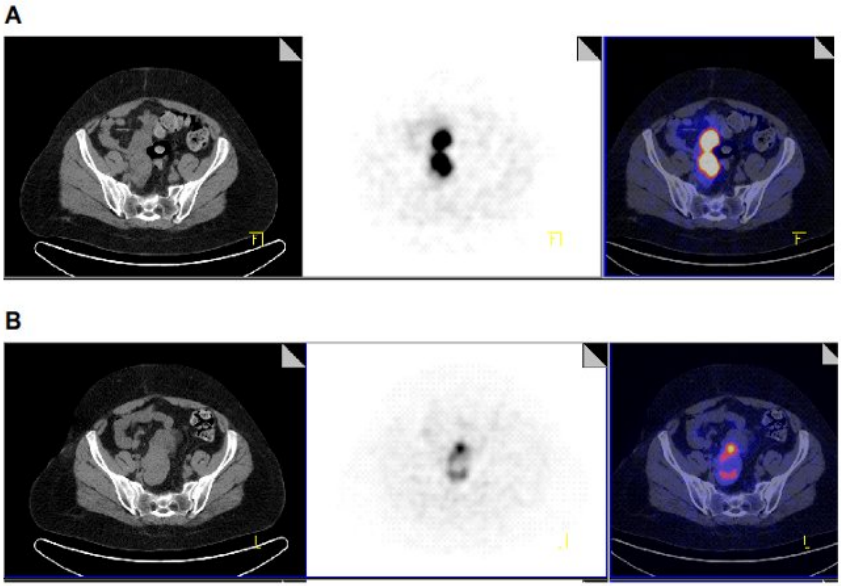


Fig 3. Imágenes seriadas CT (columna izquierda), PET (columna central) y fusión PET/CT (columna derecha) obtenidas tras la administración de 68Ga-DOTATATE en una paciente con TNE de origen ovárico. Se aprecia una reducción objetiva del SUVmax de 32.9 a 14.4 de la masa tumoral pelviana.

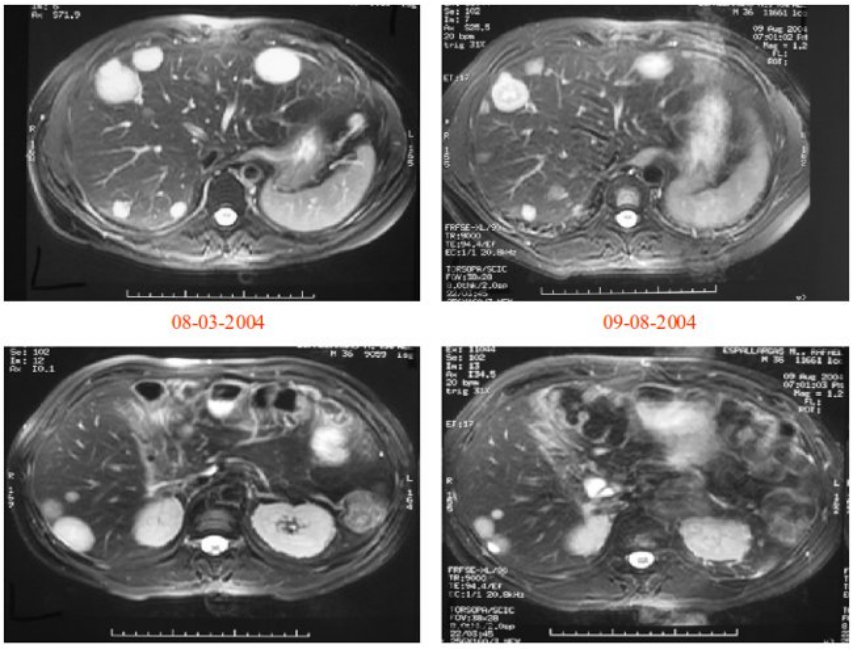


Fig 4. Imágenes seriadas de tomografía axial computada del hígado demostrando la reducción de tamaño tras la administración de 90Y-DOTATOC en un paciente con un TNE de origen pancreático

Resultados

Respuesta Clínica

Los resultados se expresan en la Tabla 1 y gráfico 1.

Progresión	10	25.0%
Remisión parcial	25	: 62.5%
Enfermedad estable	3	7.5%
Remisión completa	2	5.0%

Tabla 1: Respuesta al Tratamiento (n = 40 pacientes)

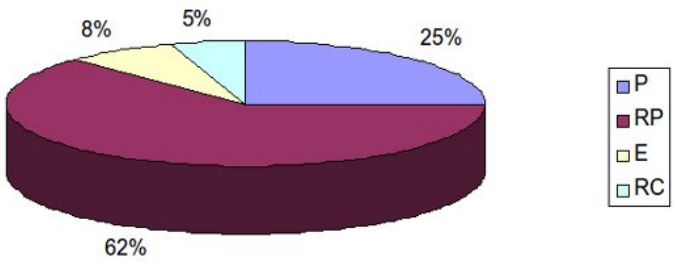


Gráfico 1

Porcentaje de respuesta a tratamiento (n=40) con ^{90}Y-DOTATOC, ^{90}Y-DOTATATE ó ^{177}Lu-DOTATATE en pacientes con TNE avanzados. P = progresión de enfermedad, RP = respuesta parcial, E = enfermedad estable y RC = Respuesta completa

Toxicidad hematológica

Ningún paciente presentó toxicidad grado 3 o 4 en la serie roja, neutrófilos o plaquetas. La hemoglobina cayó en un 6.4% del valor inicial a los 45 día post-tratamiento con posterior recuperación. Hubo linfopenia grado 3 en 3 pacientes y grado 4 en 1 paciente, autolimitada, de rápida recuperación, que no requirió estimuladores de colonias o trasfusiones. La hemoglobina promedio bajó en 6,4% lo que ocurrió a los 45 días post-tratamiento. Los neutrófilos disminuyeron hasta un 28% de su nivel basal a los 15 días post-tratamiento Los linfocitos cayeron un 41 % de su nivel basal y las plaquetas bajaron un 14%. No hubo manifestaciones clínicas de toxicidad hematológica. Las curvas respectivas se presentan en la Fig.5.

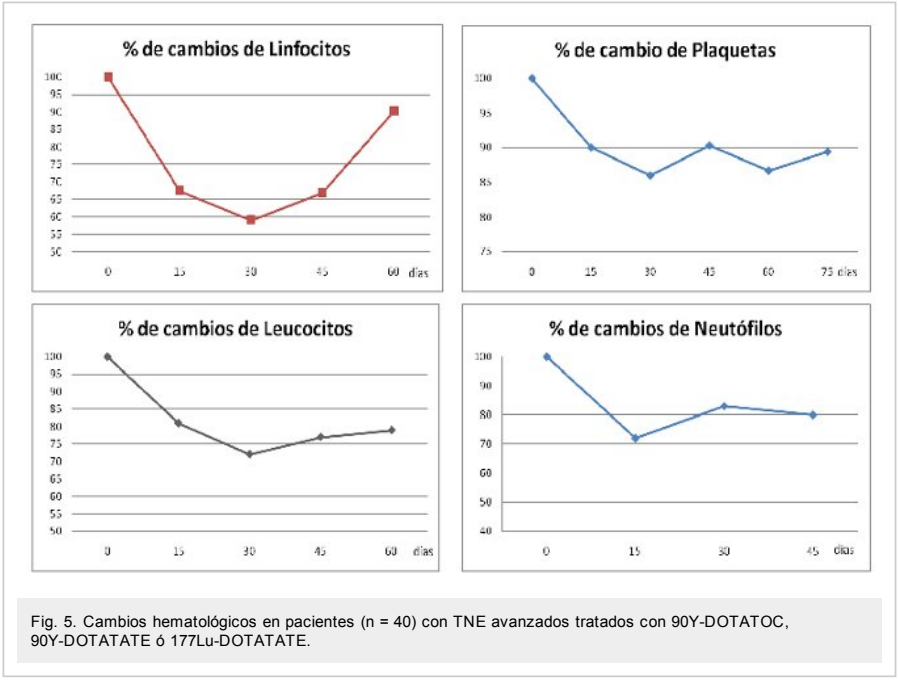


Fig. 5. Cambios hematológicos en pacientes (n = 40) con TNE avanzados tratados con 90Y-DOTATOC, 90Y-DOTATATE ó 177Lu-DOTATATE.

Toxicidad renal

No hubo cambios significativos de los niveles plasmáticos ni de la depuración sanguínea de la creatinina en seguimiento de hasta 7 ciclos de terapia con radiopéptidos, salvo en una paciente de 70 años, quien tras recibir 5 ciclos con ^{90}Y DOTATOC por metástasis hepáticas en el año 2004, su creatinina plasmática incrementó hasta 1,78 mg/dl, sin regresar a valores normales. No ha requerido diálisis hasta la fecha. El paciente trasplantado renal no ha presentado deterioro de su función renal, manteniendo su depuración de creatinina original de alrededor de 70 ml/min tras recibir una dosis acumulativa de 27.7 GBq (750 mCi) de radiopéptidos.

Pureza radioquímica

La pureza radioquímica tanto del 90Y-DOTATOC, 90Y-DOTATATE y 177-DOTATATE determinada por cromatografía líquida siempre dio resultados superiores al 99%.

Discusión

Las alternativas terapéuticas en los TNE son limitadas y la mayoría de las opciones apuntan a un manejo de la enfermedad tendiente a mejorar la sobrevida y la calidad de vida sin intención de curación. La quimioterapia ha mostrado algún beneficio temporal en tumores pobremente diferenciados, sin embargo aquellos bien diferenciados son relativamente resistentes [(9)] . A ello debemos agregar su toxicidad y efectos secundarios importantes. Por otra parte la cirugía paliativa, radiofrecuencia o embolización generalmente tienen escasa cabida debido a la multiplicidad de las localizaciones secundarias, muchas de ellas sin traducción en las imágenes diagnósticas por su pequeño tamaño.

Uno de los grandes avances de la Medicina Nuclear de los últimos 15 años ha sido la incorporación de diversos péptidos marcados con radionucleidos, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos [(12)] . Entre ellos destaca el desarrollo de análogos de la SST marcados con ^{111}In, ^{90}Y y ^{177}Lu [(13,14,15,16,17,18)] en el tratamiento de TNE. Estos radiofármacos son un claro ejemplo de la capacidad única de la Medicina Nuclear para reconocer procesos moleculares y funcionales destinados a entregar una alta dosis de radiación a blancos específicos por vía sistémica. Como ya se ha señalado, los TNE tienen

entre sus características más destacables la presencia una alta densidad de receptores de SST en su superficie celular principalmente del subtipo sst_2. La incorporación de una diversidad de radiofármacos variantes del péptido natural que conservan la alta especificidad por los respectivos receptores y la posterior internalización celular [(23)] nos permite disponer de una amplia variedad de agentes útiles tanto para obtener imágenes diagnósticas como para terapia sistémica.

Al ser una modalidad terapéutica en permanente evolución, en nuestra casuística hemos tenido que adaptarnos a nuevos protocolos según el avance en la experiencia mundial. Al iniciar nuestra experiencia en enero de 2004 utilizamos ^{90}Y-DOTATOC y luego DOTATATE por su mayor afinidad a los receptores sst_2 [(24,25)] . Una de las principales limitantes del método es la radiotoxicidad derivada de la retención renal del radiofármaco. Según datos obtenidos de la radioterapia externa la nefrotoxicidad comienza a manifestarse con dosis superiores de 23 Gy lo que se logra con dosis acumuladas aproximadas de 800 mCi de ^{177}Lu-DOTATATE. Con el propósito de reducir la retención renal del radiofármaco hemos incorporado a lo largo del estudio la doble protección de los riñones, tanto con sobrecarga de aminoácidos como con gelatina succinilada (Gelofusine 4%) endovenosa. Adicionalmente, hoy en día se prefiere el uso de ^{177}Lu sobre el ^{90}Y como radionucleido también por su menor radiación renal. En nuestra casuística no hemos tenido deterioro significativo de la función renal.

Nuestros resultados muestran que el procedimiento tiene escasa toxicidad hematológica. Observamos linfopenia grado 3 en 4 pacientes y grado 4 en uno paciente, en todos ellos hubo recuperación. En la serie sólo hubo anemia, neutropenia o plaquetopenia grado 1 y 2, todas reversibles.

Nuestros datos reflejan una respuesta clínica acorde con lo publicado [(10,26,27,28)] mostrando una buena respuesta en un 74% de los pacientes. Esta se traduce en una reducción parcial de la masa tumoral en 61%, estabilización de la enfermedad en 8% y remisión completa en el 5% de los casos. En todos los pacientes se logró una buena respuesta sintomática incluyendo recuperación de peso, mejoría del dolor y calidad global de vida. Por el tamaño y periodo de observación de nuestra casuística no nos ha sido posible aun evaluar una prolongación en la sobrevida de nuestros pacientes, sin embargo existen datos publicados que señalan que con protocolos similares al nuestro se logra prolongar la sobrevida entre 23 a 69 meses al comparar las cifras de tratamiento con radiopéptidos con las de otras opciones terapéuticas [(9)] .

Conclusiones

El uso de ^{90}Y/^{177}Lu-DOTATATE permite tratar un gran número de pacientes con tumores SSR positivo sin efectos secundarios importantes. En esta serie hemos observado reducción tumoral objetiva y mejoría de la calidad de vida en la mayoría de los pacientes. La respuesta al tratamiento en el mediano o largo plazo no ha sido aun determinada.

Nuestra experiencia sumada a la de otros autores indica que la incorporación de el tratamiento basado en complejos moleculares marcados con radionucleidos dirigidos a blancos específicos es un método seguro que representa una nueva frontera para la Medicina Nuclear.

Referencias

1. Barakat MT, Meeran K and Bloom SR. Neuroendocrine tumors. Endocrine-Related Cancer. 2004;11:1-18. Volver.
2. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT and Snyderwine E. **Priorities for Improving the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors** J Natl Cancer Inst 2008;100:1282-1289. Volver.
3. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. Gastroenterology. 2007;132:899-904. Volver.
4. Chinol M., Bodei L., Cremonesi M. and Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-d-Phe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology group. Semin. Nucl. Med. 32, 141–147 (2002). Volver.
5. Paganelli, G. et al. ^{90}Y-DOTA-d-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. Biopolymers 66, 393–398 (2002). Volver.
6. Kaltas GA, Papadogias D, Makras P and Grossman. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. Endocrine-Related Cancer 2005; 12: 683-699. Volver.
7. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker et al, Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]-octreotate in Patients with Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. J Clin Onc 2005 23:2754–2762. Volver.
8. Delaunoit T, Neczyporenko F, Rubin, J, Erlichman C and Hobday TJ. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Am J Gastroenterology 2008;103:475-483. Volver.
9. van Essen, Krenning EP, Kam BLR, de Jong M, Valkema R and Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors. Nat. Rev. Endocrinol, advance online publication 2 June 2009; doi:10.1038/nrendo.2009.105. Volver.
10. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy

with ^{90}Y-[DOTA]0-Tyr^3-octreotide (^{90}Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumors. Eur J Nucl Med 2004; 31: 1038-1046. Volver.

11. Rufini V. Calcagni ML. Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. Seminars in Nuclear Medicine. 36(3):228-47, 2006 Jul. Volver.

12. Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. Tumor Response and Clinical Benefit in Neuroendocrine Tumors After 7.4 GBq ^{90}Y-DOTATOC. J Nucl Med 2002;43:610-616. Volver.

13. Prasad V. Fetscher S. Baum RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 10(2):321s-337s, 2007. Volver.

14. Reubi JC, Schar JC, Waser B et al. Affinity profiles for human somatostatin receptors subtypes SST_1-SST_5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. Eur J Nucl Med 2000; 27: 273-282. Volver.

15. Hofland LJ, Lamberts SWJ, van Hagen PM, Reuvi JC, Schaeffer J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Srinivasan A, Krenning EP and Breeman WAP. Crucial Role for Somatostatin Receptor Subtype 2 in Determining the Uptake of [^{111}In-DTPA-D-Phe^1]-Octreotide in Somatostatin Receptors-Positive Organs. J Nucl Med 2003;44:1315-1321. Volver.

16. Amaral H. Peptide Receptor Therapy with 90Y-DOTATOC: The Emerging Experience in Chile. In: Marco Chinol and Giovanni Paganelli, editors. Radionuclide Peptide Cancer Therapy. New York: Taylor & Francis Group, 2006. Volver.

17. Baum RP. Prasad V. Hommann M. Horsch D. Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. Recent Results in Cancer Research. 170:225-42, 2008. Volver.

18. Amaral H, Pruzzo R, Redondo F, Gil MC and Coudeu I. Gallium-68 (68Ga); The revival of an old Positron Emission Tomography (PET) agent. The Leading Experience in Chile. Alasbimn Journal 10 (41): July 2008. Article N° AJ41-2. http://www.alasbimnjournal.cl/ . Volver.

19. van Eard JE, Vegt E., Wetzels JF, Russel FG, Masereeuw R, Cortens FH et al. Gelatin-based plasma expander effectively reduces renal uptake of 111In-octreotide in mice and rats. J Nucl Med 2006:47:528-33. Volver.

20. Melis M, Bijster M, de Visser M, Konijnenberg MW de Swart J, Rolleman EJ, Boerman OC, Krenning EP and de Jong M. Dose-response effect of Gelofusine on renal uptake and retention of radiolabelled octreotate in rats with CA20948 tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging published online: 08 July 2009. Volver.

21. De Jong M., et al, Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [dota0,d-phe1,tyr3]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. Eur J Nucl Med, 1997; 24:368-71. Volver.

22. Fichna, J and Janecka A. Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. Bioconjug Chem, 2003;14:3-17. Volver.

23. Waser B, Tamma ML, Cescato R, Maecke HR and Reubi JC. Highly Efficient In Vivo Agonist-Induced Internalization of sst_2 Receptors in Somatostatin Target Tissues. J Nucl Med 2009;50:936-941. Volver.

24. Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R and Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions Eur J Nucl Med (2003) 30:463–469. Volver.

25. J.P. Esser, E.P. Krenning, J.J. M. Teunissen, P.P. M. Kooij, A.L. H. van Gameren, W.H. Bakker and D. J. Kwekkeboom. Comparison of [^{177}Lu-DOTA^0, Tyr^3] octreotate and [^{177}Lu-DOTA^0,Tyr^3]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? Eur J Nucl Med Mol Imaging (2006) 33:1346–1351. Volver.

26. Bodei L and Paganelli G. Receptor Radionuclide Therapy with 90Y-[DOTA0]-Tyr3-Octreotide: The IEO Experience. In: Marco Chinol and Giovanni Paganelli, editors. Radionuclide Peptide Cancer Therapy. New York: Taylor & Francis Group, 2006. Volver.

27. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Peter P. Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, and Krenning EP. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu-DOTA^0,Tyr^3]-Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. J Clin Oncol 2008;26:2124-2130. Volver.

28. Weiner RE and Thakur ML. Development of Radiolabeled Peptide. In: Marco Chinol and Giovanni Paganelli, editors. Radionuclide Peptide Cancer Therapy. New York: Taylor & Francis Group, 2006. Volver.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons

© 2010 Alasbimn Journal