

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreotida (SomaKit TOC<sup>®</sup>) en la localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados

IPT, 23/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de junio de 2018<sup>†</sup>

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo muy heterogéneo de tumores de amplia distribución anatómica que comparten origen en las células neuroendocrinas (1). Aunque pueden originarse en cualquier órgano de la anatomía, la mayoría son de origen gastrointestinal o pancreático (~65%) (2), en cuyo caso se denominan gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP). Los TNE con origen primario desconocido son mayoritariamente TNE-GEP.

Los TNE-GEP son poco frecuentes pero su incidencia va en aumento (2). Su prevalencia es relativamente alta debido a su larga supervivencia, siendo los segundos tumores de mayor prevalencia derivados del tracto digestivo tras el carcinoma colorrectal (2).

La nomenclatura de los TNE-GEP es compleja y confusa. La clasificación ha evolucionado en las dos últimas décadas para dividirlos en dos categorías principales según la OMS (3): tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

Una característica exclusiva de los TNE-GEP bien diferenciados es la sobreexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR), que constituye la base para el tratamiento con análogos de la somatostatina o con péptidos marcados con radionúclidos que se unen a esos receptores y para las pruebas de imagen de SSTR. De los cinco subtipos de SSTR identificados, los más frecuentes en los TNE-GEP son los SSTR2, seguidos por SSTR1 y SSTR5 en igual frecuencia, y en menor cuantía por SSTR3 y muy pocos SSTR4 (4, 5). Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados apenas expresan SSTR.

El diagnóstico de TNE-GEP se basa en las manifestaciones clínicas, los niveles séricos o urinarios de varios péptidos y aminas producidos por el tumor, la localización del tumor primario y/o de sus metástasis por pruebas de imagen, y la confirmación histopatológica de una muestra de biopsia o cirugía que se considera el patrón de oro diagnóstico y debería obtenerse siempre que sea posible (6).

En las pruebas de imagen de localización de TNE-GEP son variables clínicas relevantes la sensibilidad (esto es, el porcentaje de pacientes con TNE-GEP detectado por la prueba de imagen del total de pacientes con TNE-GEP confirmado), especificidad (esto es, el porcentaje de pacientes sin TNE-GEP detectado por la prueba de imagen del total de pacientes sin TNE-GEP) y la tasa de detección (porcentaje de lesiones TNE-GEP detectadas por la prueba de imagen respecto al total de lesiones TNE-GEP). Habida cuenta de que los TNE-GEP se consideran enfermedad rara, otra variable útil puede ser el número total de lesiones detectadas por la prueba de imagen.

Se utilizan muchas técnicas diferentes para localizar los TNE-GEP primarios y/o metastásicos, tanto de imagen anatómica (ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)), como de imagen con radiofármacos.

Existen varios radiofármacos para gammagrafía o tomografía por emisión de fotón único (SPECT) autorizados en Europa para el manejo diagnóstico de TNE-GEP: indio (<sup>111</sup>In) pentetreotida (Octreoscan<sup>®</sup>) (7), HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreotida (Tektrotyd<sup>®</sup>) (8) y el iobengano (<sup>123</sup>I) (9, 10). Los dos primeros se unen a determinados receptores de somatostatina y están autorizados para localizar los TNE-GEP primarios o sus metástasis. En las guías de consenso europeas se considera que la gammagrafía de receptores de somatostatina utilizando Octreoscan es una parte importante del manejo diagnóstico de los pacientes con TNE-GEP (11-13).

En la última década se ha introducido en Europa la tomografía por emisión de positrones (PET) con diferentes radiofármacos para el manejo diagnóstico de los TNE-GEP. La fluorodopa (<sup>18</sup>F), que muestra el incremento del transporte intracelular y de la descarboxilación de la dihidroxifenilalanina, está autorizada para la estadificación y detección en caso de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual de TNE-GEP en adultos y niños, y para la localización de insulinomas en niños (14). Además, existen en el mercado europeo tres radiofármacos para PET compuestos por un análogo de la somatostatina marcado con galio (<sup>68</sup>Ga), con alta afinidad por los SSTR2 y afinidad variable por otros SSTR de la superficie tumoral: galio (<sup>68</sup>Ga) edotreotida (o galio (<sup>68</sup>Ga) DOTATOC), galio (<sup>68</sup>Ga) DOTATATE y galio (<sup>68</sup>Ga) DOTANOC (4, 15, 16). No se ha realizado ningún ensayo aleatorizado formal con estos radiofármacos marcados con galio (<sup>68</sup>Ga) (17), aunque se han publicado guías de procedimiento (18).

## EDOTREOTIDA (SOMAKIT-TOC<sup>®</sup>)

Edotreotida es un radiofármaco que se presenta como equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Cada vial contiene 40 microgramos de edotreotida como sustancia activa. Este radiofármaco debe ser marcado radiactivamente con solución de cloruro de galio (<sup>68</sup>Ga) previamente a su administración al paciente. El galio (<sup>68</sup>Ga) es un radionucleido que se desintegra a zinc (<sup>68</sup>Zn) estable mayoritariamente mediante emisión de positrones con una energía media de 836 keV y una radiación fotónica de aniquilación de 511 keV. Este radionucleido presenta un periodo de semidesintegración de 68 minutos.

La solución de galio (<sup>68</sup>Ga) edotreotida obtenida está indicada para la obtención de imágenes mediante PET de la sobreexpresión de SSTR en pacientes adultos con confirmación o sospecha de TNE-GEP bien diferenciados para la localización de tumores primarios y sus metástasis (19).

Debe ser administrado exclusivamente por profesionales sanitarios entrenados, con experiencia técnica y debidamente autorizados para el uso y manipulación de radionucleidos, y en centros asistenciales autorizados.

Tras el marcaje radiactivo se debe administrar mediante inyección intravenosa lenta directa. La actividad recomendada para un adulto de 70 kg de peso es de 100 a 200 MBq, y se adaptará a las características del paciente, el tipo de cámara PET utilizada y el modo de adquisición.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. No se ha determinado la eficacia y seguridad clínicas en población pediátrica, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

La obtención de imágenes se realiza mediante una cámara PET, debe incluir desde el cráneo hasta la mitad del muslo, y se recomienda que sea entre 40 y 90 minutos después de la inyección. Debe adaptarse la duración de la adquisición de imágenes al equipo utilizado y a las características del paciente. La interpretación clínica de las imágenes debe ser visual y no semicuantitativa.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017.

En pacientes tratados con análogos de somatostatina se recomienda realizar la prueba el día(s) previo(s) a la administración del análogo de somatostatina. En pacientes con síndrome de Cushing debe considerarse normalizar el hipocortisolismo antes de realizar un PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida.

Durante el embarazo, únicamente se administrará este radiofármaco si es estrictamente necesario y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

En madres lactantes, esta debe suspenderse durante las 8 horas siguientes a la administración del radiofármaco.

### Farmacología

El galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida se une a los SSTR. In vitro se une con alta afinidad principalmente al SSTR2, y en menor grado al SSTR5. In vivo no se ha analizado la correlación entre la captación del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida en los tumores y la densidad de SSTR en muestras histopatológicas (19).

Todavía se desconoce el grado de unión in vivo del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida a estructuras o receptores distintos a SSTR.

La edotreotida es un análogo de la somatostatina. La somatostatina es un neurotransmisor del sistema nervioso central, pero también una hormona que se une a células de origen neuroendocrino e inhibe la liberación de hormona del crecimiento, insulina, glucagón y gastrina. No existen datos sobre si la administración intravenosa de edotreotida produce variaciones en las concentraciones séricas de gastrina y de glucagón.

### Eficacia

La eficacia de la edotreotida marcada con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) se basa en los datos obtenidos de una revisión no sistemática de la bibliografía publicada desde el primer uso documentado en Europa en 2001 hasta 2016 (17).

Para la localización de TNE-GEP primario en caso de concentraciones elevadas de un marcador tumoral bioquímico relevante o en caso de metástasis confirmada de TNE, la sensibilidad y especificidad de la PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida fueron de un 100% (4/4) y 89% (8/9), respectivamente, en el estudio prospectivo de Gabriel et al. 2007 (20). En el estudio prospectivo de Frilling et al. 2010, la tasa de detección de lesiones fue de un 75% (3/4) en el subgrupo de pacientes con TNE con origen primario desconocido (21). En el estudio retrospectivo de Schreiter et al. 2014, la comparación intraindividual en un subgrupo de 20 pacientes mostró que el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida permitió localizar el tumor primario en 9/20 (45%) pacientes, mientras que el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida en 2/20 (10%) (22).

Un estudio prospectivo de comparación intraindividual demostró que el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida es capaz de detectar mejor las lesiones que el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida. En el estudio de Hofmann et al. 2001, en el que se reclutaron pacientes con TNE bronquial (n=2) o intestinal (n=6) confirmado histológicamente, la tasa de detección de lesiones fue de 100% (40/40) frente a 85% (34/40) (23). En el estudio de Buchmann et al. 2007 en 27 pacientes mayoritariamente con TNE-GEP (59%) o TNE con origen primario desconocido (30%), el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida identificó 279 lesiones frente a 157 lesiones observadas con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida (24). En el estudio de Van Binnebeek et al. 2015 en 53 pacientes con TNE-GEP metastásico [la mayoría con TNE-GEP (n=39) o TNE de origen primario desconocido (n=6)], la tasa de detección de lesiones del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida fue de 99,9% (1098/1099) frente a 60% (660/1099) del indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida en base a los estudios de imagen realizados durante el seguimiento (25). En el estudio de Lee et al., 2015 en 13 pacientes con TNE-GEP se detectó un total de 35 lesiones en 10 pacientes en la PET-TC con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida o la SPECT-TC con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida, y en 3 pacientes ninguno de estos métodos de imagen

mostró lesiones (26). El galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida detectó el total de 35 lesiones (100%) frente a 19/35 (54%) con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida.

Se dispone de pocos datos relativos a la eficacia clínica del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida para la predicción y monitorización de la respuesta a la terapia metabólica con análogos peptídicos marcados con radionucleidos en TNE metastásicos con histología confirmada. En el estudio prospectivo de Gabriel et al. 2009, la PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida pretratamiento concordó con la TC en 32 pacientes (70%), y discrepó en los 14 restantes con enfermedad progresiva (n=9) y en remisión (n=5) (27). El estudio retrospectivo de Kroiss et al. 2013 en 249 pacientes con TNE mostró que la terapia metabólica no afecta significativamente la captación semicuantitativa de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida, excepto en las metástasis hepáticas, pero no hubo confirmación histológica (28). El tamaño muestral de los tres estudios retrospectivos restantes fue pequeño (de 20 a 28 pacientes con TNE-GEP o de origen desconocido) (29-31).

### Seguridad

Los datos de seguridad de edotreotida se basan en la una población expuesta en las publicaciones de 970 pacientes (17).

No se produjeron reacciones adversas. No obstante, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad. La administración de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida supone exponer al paciente a radiación ionizante. Sin embargo, dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de 200 MBq es de 4,2 mSv para un adulto de 70 kg, la probabilidad de que se induzca cáncer o se desarrollen defectos hereditarios es baja (19).

No existen datos de seguridad en población pediátrica (menor de 18 años) ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### DISCUSIÓN

Edotreotida ha sido autorizada para, tras marcaje con cloruro de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ), la obtención de imágenes mediante PET de la sobreexpresión de SSTR en pacientes adultos con confirmación o sospecha de TNE-GEP bien diferenciados para la localización de tumores primarios y sus metástasis (19).

Para esta indicación se ha demostrado la eficacia clínica del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida frente al patrón de oro (histopatología) y/o el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida como comparador aceptable, en términos de sensibilidad, especificidad y tasa de detección de lesiones (17).

El indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida se considera el comparador apropiado para valorar la eficacia clínica del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida. Se une a los SSTR fundamentalmente subtipo 2 y 5 (7), al igual que ha demostrado el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida in vitro (19). Las imágenes gammagráficas o de SPECT con este radiofármaco son la técnica de imagen molecular de elección para el diagnóstico y seguimiento en la mayoría de los pacientes con TNE-GEP bien diferenciado (nivel de evidencia 3, grado de recomendación A/B) (32).

Los estudios publicados de la eficacia clínica para localizar TNE-GEP primario o sus metástasis de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida, y en comparación con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida, comentados anteriormente (20-26) presentan varias limitaciones. Una de ellas es su pequeño tamaño muestral, la evaluación de la eficacia se realizó muchas veces en función de lesiones y no de pacientes, y que algunos estudios eran retrospectivos (17). Hay que tener en cuenta que TNE-GEP son una enfermedad rara y, por tanto, es difícil realizar estudios frente al patrón de oro y estudios comparativos con adecuado poder estadístico para detectar posibles diferencias entre radiofármacos. En cualquier caso se observó que el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida es capaz de detectar más lesiones primarias o metastásicas de TNE-GEP que el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida.

En cuanto a la eficacia técnica, la PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida tiene varias ventajas frente a la gammagrafía/SPECT con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida: mejor resolución espacial y rastreo corporal completo en tiempo breve. El radionucleido galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) tiene la ventaja de ser producido en un generador, por lo que puede estar disponible en centros sin ciclotrón aunque precisa equipamiento PET. La principal ventaja para los pacientes es que el tiempo que dura la prueba es menor (1 día frente a 2 días con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida) con menor exposición a la radiación ionizante.

Ambos radiofármacos reflejan la presencia de una densidad incrementada de SSTR en el tejido (8, 19). Además, la captación no es específica de TNE-GEP. A este respecto existe captación elevada también en determinados órganos normales, y en otras patologías benignas y malignas, que pueden interferir en la interpretación de las imágenes. Y sendos radiofármacos comparten la desventaja de que los TNE-GEP que expresan una densidad insuficiente de receptores de somatostatina no se visualizan.

Sendos radiofármacos presentan potencial interferencia por coadministrar un tratamiento con análogos de la somatostatina. Así las recomendaciones son realizar el PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida uno o varios días antes de dicho tratamiento (19), o suspender este tratamiento temporalmente (siempre que sea posible, y en ese caso durante 3 días) si se realiza gammagrafía con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida (8).

Dado que no existe evidencia robusta de la eficacia clínica del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida para la predicción y monitorización de la respuesta a la terapia metabólica con análogos peptídicos marcados con radionucleidos en TNE metastásicos con histología confirmada, esta indicación no está autorizada (17). Además los estudios tenían varias limitaciones como pequeño tamaño muestral, sin comparador aceptable, y evaluación retrospectiva de los resultados. Por ello, la ficha técnica de SomaKit-Toc informa que para esta indicación los datos son muy limitados (19).

Por otro lado, no se han presentado datos del impacto de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida en la impresión diagnóstica. Los datos disponibles del impacto de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida en el manejo del paciente son limitados. Dado que el uso de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida en sí puede tener implicaciones terapéuticas inmediatas (esto es, proceder o no a la realización de cirugía), se esperaría que este impacto fuera relevante.

El perfil de seguridad de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida parece aceptable. Su administración supone, como en el caso de todos los radiofármacos diagnósticos, la exposición a radiación ionizante y la consiguiente probabilidad de que se induzca cáncer o se desarrollen defectos hereditarios. Sin embargo, la exposición es baja, y es algo menor que con Octreoscan.

No existen datos de eficacia y seguridad clínicas en población pediátrica para edotreotida y, por tanto, su uso no está autorizado. Tampoco el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida debe utilizarse en esta población, salvo que el valor de la información clínica esperada supere el posible daño por radiación (8,9).

Otro radiofármaco para gammagrafía o SPECT de SSTR autorizado en la localización de TNE-GEP primarios y sus metástasis es el HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotida (8). Se une con gran afinidad a los SSTR2 y SSTR5, y menor afinidad a los SSTR3. Desafortunadamente, no existen datos comparativos directos de eficacia clínica entre este radiofármaco y el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida, o frente al indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida en los mismos pacientes y circunstancias clínicas (8). Sin embargo, Y aunque el HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotida tiene la ventaja, como el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida y a diferencia del indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida, de permitir la realización completa de la prueba en el mismo día y exponer al paciente a un nivel bajo de radiación ionizante, puede asumirse que la PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida tiene mejor eficacia técnica

(mejor resolución espacial y el valor añadido de la imagen de fusión cuando se utiliza un escáner híbrido PET-TC), sin que pueda ser posible establecer diferencias en cuanto a la rentabilidad diagnóstica o a la seguridad.

## CONCLUSIÓN

Si bien los estudios frente al patrón de oro y estudios comparativos de eficacia clínica de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida para localizar TNE-GEP primario o sus metástasis tienen escaso tamaño muestral, puede justificarse por ser una enfermedad de baja incidencia. Los estudios publicados demuestran que este radiofármaco es capaz de detectar mayor número de lesiones en pacientes con TNE-GEP primario o metastásico que el indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida, considerado el comparador adecuado. Esta variable es relevante habida cuenta de que se trata de una enfermedad rara. Además, la PET con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida tiene mejor eficacia técnica que la gammagrafía/SPECT con indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida.

No existe evidencia robusta de la eficacia clínica del galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida para la predicción y monitorización de la respuesta a la terapia metabólica con análogos peptídicos marcados con radionucleidos en TNE metastásicos con histología confirmada.

La incidencia de efectos adversos relacionados con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida es nula, y la exposición a la radiación ionizante y las dosis de radiación absorbidas están dentro de los límites aceptables e incluso menores que las de indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida.

Por todo ello, galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida se considera una opción preferente frente a indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida.

No se dispone de datos comparativos frente a HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotida. Sin embargo, las ventajas prácticas y la mejor eficacia técnica observadas con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida (asumiendo que podría haber mayor incertidumbre en relación a la posible mejor rentabilidad diagnóstica y que no es posible establecer diferencias relativas a la seguridad), también posicionarían a este fármaco como una opción a considerar antes que HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotida.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la valoración de los datos económicos, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico de edotreotida. La elección entre las alternativas se basará en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Salazar. Historia de los tumores neuroendocrinos (TNEs). Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/HistoriadelostumoresNeuroendocrinosTNEs.aspx>. (acceso 4 de abril de 2017).
2. García-Carbonero R. Epidemiología de los tumores neuroendocrinos. Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/EpidemiologiadelosTNEs.aspx>. (acceso 4 de abril de 2017).
3. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, et al. 2010 Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In WHO Classification of Tumours of the Digestive System, pp 13–14. Eds Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH & Theise N. Lyon: IARC Press.
4. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014 Nov;10(14):2259-77.
5. Maxwell JE and Howe JF. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2(2):159–68.



6. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. European Neuroendocrine Tumor Society: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
7. Ficha técnica de Octreoscan 111 MBq/ml equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/60663/FichaTecnica\\_60663.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/60663/FichaTecnica_60663.html). (acceso 9 de mayo de 2017).
8. Ficha técnica de TEKROTYD 16 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/80718/FichaTecnica\\_80718.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/80718/FichaTecnica_80718.html). (acceso 9 de mayo de 2017).
9. Ficha técnica de ADREVIEW 74 MBq/ml solución inyectable. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68722/FichaTecnica\\_68722.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68722/FichaTecnica_68722.html). (acceso 9 de mayo de 2017).
10. Ficha técnica de MIBG (<sup>123</sup>I) Mallinckrodt 74 MBq/ml solución inyectable. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68724/FichaTecnica\\_68724.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68724/FichaTecnica_68724.html). (acceso 22 de junio de 2017).
11. Delle Fave G, [Kwekkeboom DJ](#), [Van Cutsem E](#), [Rindi G](#), [Kos-Kudla B](#), [Knigge U](#), et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):74-87.
12. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. [Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine \(including carcinoid\) tumours \(NETs\)](#). *Gut* 2012 Jan;61(1):6-32.
13. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-30.
14. Ficha técnica de Dopacis 90 MBq/ml solución inyectable. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73797/FichaTecnica\\_73797.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73797/FichaTecnica_73797.html). (acceso 22 de junio de 2017)
15. Werner RA, Bluemel C, Allen-Auerbach MS, Higuchi T, Herrmann K. 68Gallium- and 90Yttrium-/177Lutetium: “theranostic twins” for diagnosis and treatment of NETs. *Ann Nucl Med* 2015;29:1-7.
16. Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, Yu R, Ruzsniowski P, Kumar R, et al. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1144-55.
17. Assessment report for SomaKit TOC (edotreotide). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004140/WC500221924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004140/WC500221924.pdf). (acceso 22 de junio de 2017).
18. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004-10.
19. Ficha técnica de SomaKit TOC 40 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004140/WC500221851.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004140/WC500221851.pdf). (acceso 2 de abril de 2017).
20. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48(4):508-18.
21. Frilling A., Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2010;252(5): 850-6.
22. Schreiter NF, Maurer M, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Froeling V. Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion. *Radiol Oncol* 2014;48(2):120-6.
23. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28(12):1751-7.
24. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(10):1617-26.
25. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2015; 26(3):900-9.
26. Lee I, Paeng JC, Lee SJ, Shin CS, Jang JY, Cheon GJ, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (68)Ga-DOTATOC PET/CT and (111)In-Pentetreotide SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49(4):284-90.
27. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50(9):1427-34.
28. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, et al. 68Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):514-23.
29. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Kukuk G, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in 68Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of 177Lu octreotate? *Clin Nucl Med* 2012;37(6):e141-7.
30. Kratochwil C, Mavriopoulou E, Rath D, Afshar-Oromieh A, Apostolopoulos D, Haufe S, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC biodistribution in patients with and without splenectomy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015;59(1):116-20.
31. Luboldt W, Hartmann H, Wiedemann B, Z, Luboldt HJ. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: standardizing therapy monitoring with 68Ga-DOTATOC PET/CT using the example of somatostatin receptor radionuclide therapy. *Mol Imaging* 2010;9(6):351-8.
32. Toumpanakis C, Kim MK, Rinke A, Bergström DS, Thirlwell C, Khan MS, et al. Combination of cross-sectional and molecular imaging studies in the localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2014;99(2):63-74.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Servicio Aragonés de Salud**

**Anabel Cortés Blanco**

Especialista en Medicina Nuclear.

**Raúl Martínez Lázaro**

Especialista en Medicina Nuclear.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Radiofarmacia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.