

TERAPIA METABÓLICA MEDIANTE RADIOFÁRMACOS EN MEDICINA NUCLEAR

En 1986 el Consejo Nacional de Especialidades Médicas define ya la especialidad de medicina nuclear como "una especialidad médica que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas y los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines, para la prevención, Diagnóstico, terapéutica e investigación médica".

En los últimos años, el tratamiento con radiofármacos ha alcanzado una importancia capital dentro de la especialidad de medicina nuclear. Esto es debido a los buenos resultados que se están obteniendo en los diferentes ensayos clínicos que se han realizado. La posibilidad de tratar específicamente los tumores, "radioterapia selectiva" ha convertido el tratamiento con radiofármacos en una alternativa de primera línea. En el presente trabajo se repasa la situación actual de las diferentes terapias que se emplean en medicina nuclear.

INTRODUCCIÓN

La Medicina Nuclear clínica se apoya tradicionalmente en tres grandes pilares básicos, estos son las imágenes, la terapia con radionucleidos y las técnicas *in vitro*. Cada una de estas ramas ha seguido sus propios caminos con niveles de desarrollo, aplicación y progreso variables y en permanente acomodo a las nuevas alternativas y desafíos que nos plantea a diario el progreso médico.

Desde que Henri Becquerel descubrió la radiactividad en 1896 comienza una cascada de eventos que nos conducen hasta los más sofisticados estudios moleculares de hoy que incluyen, entre otros, el empleo de anticuerpos monoclonales, diversos péptidos y receptores susceptibles de ser marcados con radionucleidos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. En los últimos años, tanto con el desarrollo de las imágenes moleculares como con el surgimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas con radionucleidos, se nos abren insospechadas oportunidades para que nuestra especialidad ocupe un valioso puesto en las nuevas aplicaciones oncológicas.

HIPERTIROIDISMO Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Uno de los procedimientos más antiguos de Medicina Nuclear es el lleva-

do a cabo con yodo radiactivo (^{131}I). Se trata de un isótopo con una vida media de ocho días que emite tanto radiación gamma como beta y ésta última es la que nos beneficiamos para los procedimientos terapéuticos.

El tratamiento con ^{131}I está indicado en dos patologías muy distintas de la glándula tiroidea, el hipertiroidismo y el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). La primera se caracteriza por una excesiva producción de las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), provocando síntomas como pérdida de peso, palpitaciones, sudoración o nerviosismo, y en personas mayores incluso fibrilación auricular. Esta patología está originada por tres causas: enfermedad de Graves, bocio multinodular o adenoma tóxico[1,2].

El tratamiento con radioyodo en el caso del hipertiroidismo va a tener como finalidad conseguir un estado eutiroideo, aunque en muchas ocasiones lo que obtenemos es un estado de hipotiroidismo. Para determinar la actividad a administrar nos basamos en la causa del hipertiroidismo y otros factores como son el porcentaje de captación de ^{131}I a las 24 y 48 horas de administrar una mínima actividad radiofármaco, las actividades rondan entre 185-740 MBq (5 y 20 mCi).

Por otro lado el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es la neoplasia endo-



LAURA REGUERA BERENGUER

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
"GREGORIO MARAÑÓN"



M^a LUCÍA LOZANO MURGAS

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
"GREGORIO MARAÑÓN"



JUAN CARLOS ALONSO FARTO

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
"GREGORIO MARAÑÓN"

METABOLIC RADIOPHARMACEUTICAL THERAPY IN NUCLEAR MEDICINE

In 1986 the National Board of Medical Specialties defined the specialty of nuclear medicine as a medical specialty that uses radioisotopes for prevention, diagnosis, therapy and medical research. Nowadays, treatment with radiopharmaceuticals has reached a major importance within of nuclear medicine. The ability to treat tumors with radiopharmaceuticals, "Radiation selective therapy" has become a first line alternative.

In this paper, the current situation of the different therapies that are used in nuclear medicine, is reviewed.



crina más frecuente, en general, de buen pronóstico originado de las células específicas de la glándula tiroidea (células foliculares o papilares).

En el CDT lo más importante es realizar una cirugía óptima (tiroidectomía total) completándose el tratamiento con radioyodo para erradicar los posibles restos de tejido tiroideo que no han sido resecaados [3].

Además, un segundo objetivo es la eliminación de toda célula tiroidea tanto sana como tumoral, lo cual nos facilita la vigilancia estrecha de estos pacientes, mediante la determinación de una proteína de producción exclusiva por la glándula tiroidea, la tiroglobulina.

El mecanismo de acción del ^{131}I se basa en la propiedad de la glándula tiroidea de almacenar el yodo para la posterior producción de las hormonas tiroideas. Al administrar ^{131}I , se consigue un daño en las células foliculares tiroideas gracias a la emisión de la radiación beta que tiene una penetración en los tejidos de 1-2 mm. Se consigue un tratamiento altamente específico y local, produciendo destrucción y fibrosis del tejido tiroideo y, en consecuencia, disminución del volumen glandular [4].

RADIOEMBOLIZACIÓN

Otra rama de tratamiento con isótopos es la radioembolización, que consiste en administrar, vía intraarterial, un elevado número de microesferas de entre 20 y 40 μm de diámetro mediante el cateterismo de las arterias hepáticas. Estas microesferas están marcadas con el isótopo Itrio 90 (^{90}Y), que es un emisor beta puro de alta energía y escasa penetración (2,5 mm, de media), lo que permite que el efecto sea muy limitado al área donde quedan indefinidamente atrapadas [5].

Este tratamiento está indicado en cualquier tumor hepático no resecaable, ya sea primario o secundario con alta vascularización arterial, siendo más frecuente en los hepatocarcinomas y las metástasis de tumores primarios de colon o neuroendocrinos, siempre que la enfermedad sea predominantemente hepática.

Las microesferas- ^{90}Y pueden administrarse en monoterapia o en combinación con quimioterapia sistémica. Cuando se indica este tratamiento, hay que realizar una adecuada planificación del mismo. Inicialmente debemos conocer la vascularización arterial hepática del paciente, por lo que debemos realizar una angiografía arterial. Además, para calcular la

actividad a administrar y la posible distribución de las microesferas ^{90}Y es necesario la realización de una gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con ^{99}Tc como procedimiento "simulacro" previo a la administración definitiva del tratamiento radiometabólico.

Tras la confirmación de la indicación de este tratamiento y la actividad a administrar, se realiza una nueva cateterización arterial para la administración final de las microesferas marcadas. Como último paso, se realiza un estudio PET para objetivar la distribución exacta de las microesferas que se han inyectado.

TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES MARCADOS CON RADIOFÁRMACOS

Se emplea en el tratamiento de *Linfoma no Hodgkin*, en recaída o refractario a otros tratamientos. Se trata de un tipo de cáncer procedente de los linfocitos y el tratamiento se realiza mediante el Itrio-90 (^{90}Y) unido al ibritumomab (Zevalin®). Se trata de un anticuerpo monoclonal anti CD20, es decir, anticuerpos que van a atacar específicamente a toda célula que contenga el marcador CD20, presente en los linfocitos B, tanto sanos como tumorales [6].

Debido a su radiotoxicidad hematológica es importante que los pacientes tengan una reserva medular adecuada. La administración del tratamiento consta de varios pasos en un periodo de ocho días, el día 1 se administra una dosis de rituximab y se realiza un recuento de plaquetas para calcular la actividad, posteriormente entre los días 7, 8 o 9, se vuelve a medir el número de plaquetas del paciente para confirmar la actividad prescrita y se administra una nueva dosis de rituximab y la infusión lenta de Zevalin®.

Por último, un fármaco que aún está en fases de estudios clínicos, se trata de otro anticuerpo monoclonal, clivatuzumab, marcado con ^{90}Y [7]. Estos anticuerpos van a atacar específicamente a una glicoproteína localizada en las células pancreáticas tumorales. Este tratamiento está indicado en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, que han recibido al menos dos líneas de quimioterapia y no han sido efectivas, y consiste en la administración de seis ciclos de quimioterapia más clivatuzumab- ^{90}Y .

Cada ciclo tiene siete semanas de duración, y consiste en administrar

cuatro dosis de quimioterapia y tres de clivatuzumab - ^{90}Y , una semanal, y a partir de la segunda dosis de quimioterapia se añade, unos días antes, el tratamiento con los anticuerpos marcados, para consecutivamente disponer de tres semanas de descanso, sin administrar tratamiento alguno.

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas son una complicación frecuente en pacientes neoplásicos, en este sentido, el tejido óseo ocupa el tercer lugar de todos los órganos y sistemas con metástasis después del pulmón e hígado. Aproximadamente un 75% de los enfermos con metástasis óseas sufrirán dolor, siendo éstas la causa más frecuente de dolor en pacientes con cáncer.

El dolor óseo aumenta con los movimientos y a la presión, limitando la autonomía del enfermo y su calidad de vida. Entre los radiofármacos utilizados para el manejo de estas metástasis se encuentran el Radio-223, Estroncio-89 y Samario-153. [8]

Radio 223 (^{223}Ra)

En los pacientes con cáncer de próstata diseminado, el lugar predominante de enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas (MO) son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional. Los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea pueden ofrecer beneficio significativo. [8]

El ^{223}Ra es un emisor alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La desintegración radiactiva del ^{223}Ra genera radionucléidos de corto periodo de semidesintegración, emitiéndose un 95,3% de la energía en forma de partículas alfa (energía de 5-7,5 MeV), un 3,6% en forma de partículas beta (promedio de energía de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y un 1,1% en forma de radiación gamma (energía de 0,01-1,27 MeV). Debe ser administrado exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucléidos, en centros asistenciales autorizados y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado. La actividad recomendada del dicloruro de radio-223(^{223}Ra) es de un total de seis

inyecciones de 50 kBq por kg de peso corporal mediante inyección intravenosa lenta (hasta 1 min.), administradas cada una a intervalos de cuatro semanas. No es necesario ajustar la actividad en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal [12].

El radio (^{223}Ra) imita al calcio y se une selectivamente al hueso, específicamente a áreas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita ósea. La elevada energía de transferencia lineal de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) ocasiona rupturas de las cadenas dobles de DNA en las células tumorales adyacentes con mucha frecuencia, causando un potente efecto citotóxico. También provoca efectos adicionales en el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y osteoclastos. El recorrido de las partículas alfa del radio (^{223}Ra) es menor de 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante como por ejemplo la médula ósea. La dosis de radiación absorbida por la médula ósea de un adulto es de 0.49 Gy.

Los resultados de diferentes estudios apoyan el efecto positivo del tratamiento con dicloruro de ^{223}Ra en los eventos óseos sintomáticos y en los marcadores óseos, confirmando su eficacia en las metástasis óseas. Además se ha demostrado que el ^{223}Ra puede aumentar la supervivencia global y, por tanto, puede indicarse en fases más tempranas del cáncer de próstata resistente a la castración [12].

Samarium- 153 (^{153}Sm)

Entre los elementos del grupo lantánido se encuentra el samario. El radionucleido utilizado en terapia es el ^{153}Sm en forma de cloruro. Se caracteriza por una vida media de 46,3 horas. Emite radiaciones gamma y beta por lo cual es útil para diagnóstico y para terapia. Emite radiaciones gamma de 103 keV y radiaciones beta de 810 keV, 710 Kev y 640 Kev. La emisión beta media es de 233 Kev con un rango de penetración máximo en partes blandas de 3,1 mm y un rango de penetración terapéutico en hueso de 1,7 mm. Forma complejos con número de oxidación de 8 unido a fosfonatos y se utiliza para paliar el dolor óseo producido por las metástasis.

La dosis recomendada es de 37 Mbq/kg por vía endovenosa inyectada en forma lenta, estas do-

sis pueden reiterarse cuantas veces sea necesario siempre ajustándolas al peso del paciente y un intervalo interdosís superiores a las ocho semanas. El ^{153}Sm se concentra en áreas de actividad metabólica ósea, tanto en lesiones blásticas y líticas, a condición de que exista un elevado recambio óseo, con una relación en la fijación lesión/hueso normal exactamente igual al de $^{99\text{mTc}}$ -difosfonatos. De esta manera puede ser captado específicamente por las metástasis óseas, con una concentración en las mismas frente al hueso normal de 5/1 aliviando eficazmente el dolor producido por las metástasis óseas. [13]

Estroncio-89

El estroncio 89 es un radioisótopo que también se utiliza como tratamiento paliativo al dolor óseo metastásico por medio de una inyección intravenosa. Una vez en el torrente sanguíneo se comporta como sus análogos de calcio, su aclaramiento de la sangre es rápido y se depositará de forma selectiva en las sales minerales de los huesos.

La absorción de estroncio por el tejido óseo ocurre preferentemente en sitios de osteogénesis activa; como sucede en los tumores óseos primarios y áreas infiltradas con metástasis (lesiones blásticas), las cuales pueden acumular una mayor concentración del estroncio comparativamente con el hueso normal que rodea. El estroncio-89 es retenido en las lesiones metastásicas mucho más tiempo que en hueso normal, donde su depuración es de alrededor de 14 días. En pacientes con metástasis esqueléticas extensas, más de la mitad de la dosis inyectada se conserva en los huesos.

La excreción habitual es dos tercios por vía urinaria y fecal, en pacientes con metástasis óseas se reduce a sólo un tercio. La excreción urinaria es mayor en personas sin lesiones óseas y durante los dos primeros días después de la inyección.[9]

El estroncio-89 es un emisor de radiación beta puro, tiene una vida media de 50.5 días, la dosis recomendada es de 40 a 60 uCi/Kg (1.5 - 2.2 MBq/Kg), su uso se limita a administrarlo en periodos mayores de 90 días, el cual selectivamente irradia los sitios adyacentes a hueso normal y metastásico con irradiación mínima de los tejidos blandos alejados de las lesiones óseas. (El alcance máximo en el tejido es 8 mm; energía máxima es 1.463 MeV).

Se recomienda realizar una biometría hemática antes de administrar el tratamiento y cada semana después del mismo para vigilar la presencia de supresión de la médula ósea.

La disminución del dolor se observa entre 7 y 20 días posteriores a la terapia, en algunos pacientes se puede percibir un ligero incremento del dolor en las primeras 48 a 72 horas, el cual se revierte con el uso de analgésicos en caso de ser requerido.

Existen algunas evidencias que sugieren que estas terapias también pueden impedir que se desarrollen nuevos focos de metástasis óseas. No obstante, estos fármacos no prolongan la vida y su uso está limitado debido al hecho de que pueden reducir severamente los recuentos de células sanguíneas [10,11].

SINOVIORTESIS

La sinoviortesis radioisotópica (SR) es una terapia con radionucleidos no encapsulados que consiste en la inyección intraarticular de una suspensión coloidal de partículas marcadas con un radioisótopo.

El objetivo es ejercer un efecto local sobre la membrana sinovial inhibiendo el proceso inflamatorio, respetando el cartílago y el hueso subcondral. Con dicha técnica se pretende disminuir el dolor y la tumefacción, y mejorar la movilidad y la funcionalidad de la articulación afecta. La consecuencia final será una reducción de la inflamación. De forma más tardía, a los dos o tres meses, se produce esclerosis y fibrosis de la membrana sinovial [15].

La SR está indicada en el tratamiento de la patología inflamatoria crónica o persistente de la membrana sinovial, con dolor y tumefacción articular, refractaria tanto al tratamiento sistémico de la enfermedad de base como a la actuación local intraarticular con esteroides. Ejemplo de éstas son: artritis reumatoide, artritis inespecífica crónica, artritis hemofílica, espondilitis seronegativa, artritis por depósito de cristales de calcio.

Los radionucleidos utilizados son los coloides de ^{90}Y se utilizan para la articulación de la rodilla, el sulfuro coloidal ^{186}Re para articulaciones de tamaño mediano (cadera, hombro, codo, muñeca, tobillo y articulaciones subtalares) y el citrato ^{169}Er para las pequeñas (metacarpofalángicas, metatarsfalángicas e interfalángicas).



Tanto la dosis de radiotrazador como el volumen a administrar dependerán del volumen de la articulación a tratar (EANM procedure guidelines for radiosynovectomy). En la rodilla se utilizan coloides de ^{90}Y con una actividad de 185-222 MBq (5-6 mCi) por articulación. Cuando hay que tratar más de una articulación con ^{186}Re la actividad acumulada no debe exceder de 370 MBq (10 mCi) por sesión. La actividad inyectada en una sola sesión con citrato ^{169}Er no debe exceder de 750 MBq (20 mCi).

Como complemento a la actividad terapéutica de la SR, es muy útil realizar posteriormente una imagen gammagráfica para valorar la morfología de la cavidad articular y la distribución del radionucleído en ella. Dado que el ^{90}Y coloidal es emisor beta puro, no es adecuado para la obtención de la imagen gammagráfica, por lo que se suele añadir por la misma aguja una dosis de sulfuro coloidal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o pertecnato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (radiación gamma) con una actividad pequeña (1-2 mCi). Las revisiones posteriores se realizan a los 6 y 12 meses post tratamiento. [14]

TRATAMIENTO TUMORES NEUROENDOCRINOS CON MIBG

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un conjunto de neoplasias derivadas de las células neuroendocrinas con un comportamiento variable. Su localización más frecuente es el tubo digestivo y el páncreas [16,17].

Dentro de este tipo de tumores se encuentran el paraganglioma maligno, feocromocitoma maligno, neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides y tumor carcinoide para los cuales se utiliza el radiofármaco meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) marcado con ^{131}I (^{131}I -MIBG). [18]

La preparación previa consiste en bloquear tiroides, ya que un porcentaje del yodo que marca el MIBG está libre y puede producir irradiación de esta glándula, esta captación puede bloquearse suministrando al paciente solución de lugol una semana antes a tres semanas después de recibir el tratamiento. Además, es necesario instruir al paciente sobre los conceptos de protección radiológica. En niños, es indispensable que los padres participen en su cuidado durante el tratamiento. Se requiere aislar al paciente por la emisión gamma del yodo ^{131}I . La dosis utilizada oscila entre los 100-300 mCi diluidos en 100-250 ml de suero glucosado al 5% o solución salina, se recomienda repetir el tratamiento por lo menos hasta 4 semanas en niños y seis en adultos obteniendo una respuesta bioquímica del 79% con una respuesta a nivel de masa tumoral del 57%. Por lo anterior se considera como un tratamiento paliativo eficaz [19, 20]. ■

- [1]. Soriano Castrejón, J. Martín-Comín y A. M. García Vicente. Medicina Nuclear en la práctica clínica. 2ª Edición. Editorial Aula Médica. 2012. ISBN: 978-84-7885-558-2.
- [2]. D. Ollero García-Agulló, M. T. Herrera Arranz, E. M. Cruces Vega, et al. Tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo: resultados a largo plazo. Radioiodine in hyperthyroidism: long-term outcomes. Endocrinol Nutr. 2006;53(7):435-9.
- [3]. Amaral H. Tratamiento con yodo radiactivo en patología tiroidea. Med-wave 2001 Abr;1(04):e2455.
- [4]. Vilardell Latorre, E. Tratamiento del hipertiroidismo con yodo ^{131}I : riesgo – beneficio. Treatment of hyperthyroidism with iodine ^{131}I : risk and benefit. Endocrinol Nutr. 1999;46:147.
- [5]. Iñarrairaegui, M, Sangro, B. Radioembolización con microesferas de itrio. GH Continuada 2009. 8 (4) 197-202
- [6]. P. Bello, M.I. Almoguera, M. Pajares et al. Radioinmunoterapia con cloruro de itrio-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Radioimmunotherapy with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin) Rev Esp Med Nucl. 2010;29(1):50–52
- [7]. Vincent J. Picozzi, Ramesh K. Ramanathan, Maeve A. Lowery, et al. ^{90}Y -clivatuzumab tetraxetan with or without low-dose gemcitabine: A phase Ib study in patients with metastatic pancreatic cancer after two or more prior therapies. European Journal of Cancer (2015) 51, 1857– 1864
- [8]. F Pons, D Fuster, S Vidal Sicart. Servicio de Medicina Nuclear Hospital Clinic-Barcelona. Palliative treatment of metastatic bone pain. Revista Española de Medicina Nuclear e imagen molecular. Vol 22 Numero 6. Noviembre 2003.
- [9]. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. J Nucl Med 1989;26:345-8.
- [10]. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective randomized double blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. Eur J Cancer 1991;27:954-8.
- [11]. Fuster D, Herranz R, Alcover J, Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Pons F. Tratamiento del dolor óseo metastásico con dosis repetidas de estroncio-89 en pacientes con neoplasia de próstata. Rev Esp Med Nucl 2000;19:270-4.
- [12]. NILSSON S, FRANZEN L, PARKER C, et. al. Alfa-emitting Radium-223: two years follow up from a randomized phase II study in patients with bone metastases from hormone refractory prostate cancer. Eur J Cancer Suppl. 2009; 7(2): 411.
- [13]. SILBERSTEIN EB, BUSCOMBE JR, MC.EWANS A, TAYLOR AT. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. Society of nuclear medicine procedure. Guidelines manual. 2003. p. 145-153.
- [14]. Heuft-Dorenbosch L, de Vet H, van der Linden S. Yttrium radiosynoviothrosis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis 2000;59:583-6.
- [15]. Shabat S, Kollender Y, Merimsky O, Isakov J, Flusser G, Nyska M, et al. The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. Rheumatology 2002;41:1113-8.
- [16]. F.J Tebar Massó y JM RodríguezGonzalez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de cirugía Endocrina. Medicine. 2008; 10 (15): 997 – 1005
- [17]. Kaminski MS, estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (^{131}I) Ibritumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. Blood 2000;96:1259-66.
- [18]. Banzo J, Abós MD, Prats E, Delgado, Razola P, García S, Gomollón F, García F. La gammagrafía de receptores de somatostatina en el tumor carcinoide. RevEspMed Nuclear 2001;20:11-8.
- [19]. Krenning E, de Jong M, Kooij PP.M, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. Ann Oncol 1999;10:S23-9.
- [20]. R A Valdes Olmos, CA Hoefnagel, E Bais, H Boot, B Taal, J de Kraker, PA Voute. Instituto Holandes del Cáncer, Amsterdam, Holanda. Rev. Esp. Med. Nuclear 20, 7 (547-557), 2001.