Medicina Nuclear en el diagnóstico y tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos

Dra. Isabel Plaza de las Heras

Médico Nuclear

Hospital Universitario Puerta de Hierro

26 de noviembre 2017

Esquema

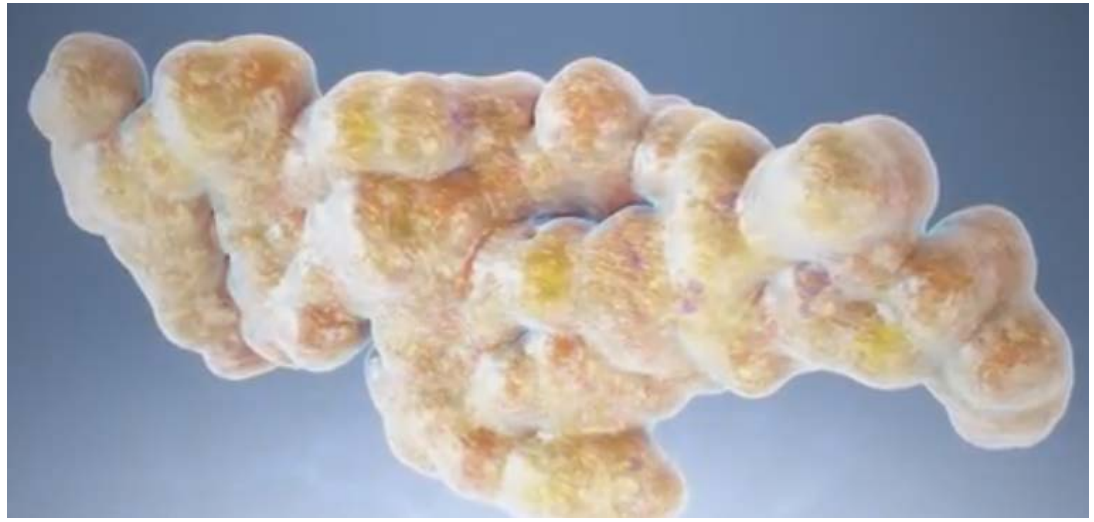
- Radiofármaco
- Tumores Neuroendocrinos. Conceptos generales.
- Uso de la Medicina Nuclear
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
- Protección Radiológica
- CONCLUSIONES

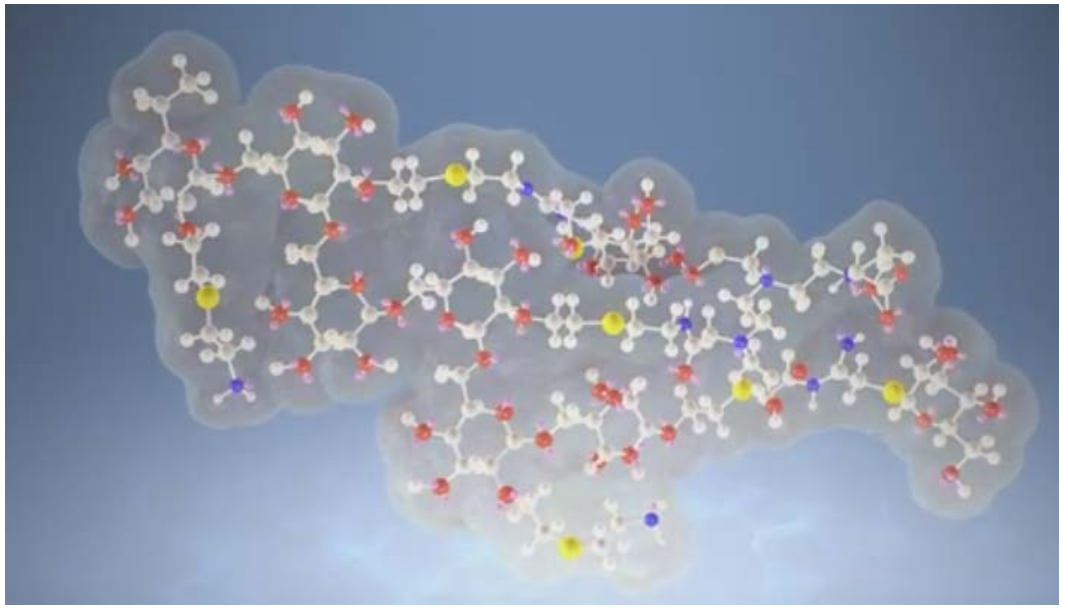
Radiofármaco

- 3 componentes
- **<u>Radionúclido</u>**: Cualquier sustancia que emite radiación
  - *Diagnóstica*: **^{99m}Tc, ^{111}In, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{123}I**…
    - (atraviesan el paciente y se detectan en las cámaras)
  - *Terapeútica*: **^{90}Y** ó **^{177}Lu**
    - (no atraviesan el paciente y actúa sobre la célula tumoral)
- **<u>Conector</u>**
  - **<u>Péptido</u>**:
  - FDG, MIBG
  - Tumores neuroendocrinos: DOPA, Análogos de somatostatina

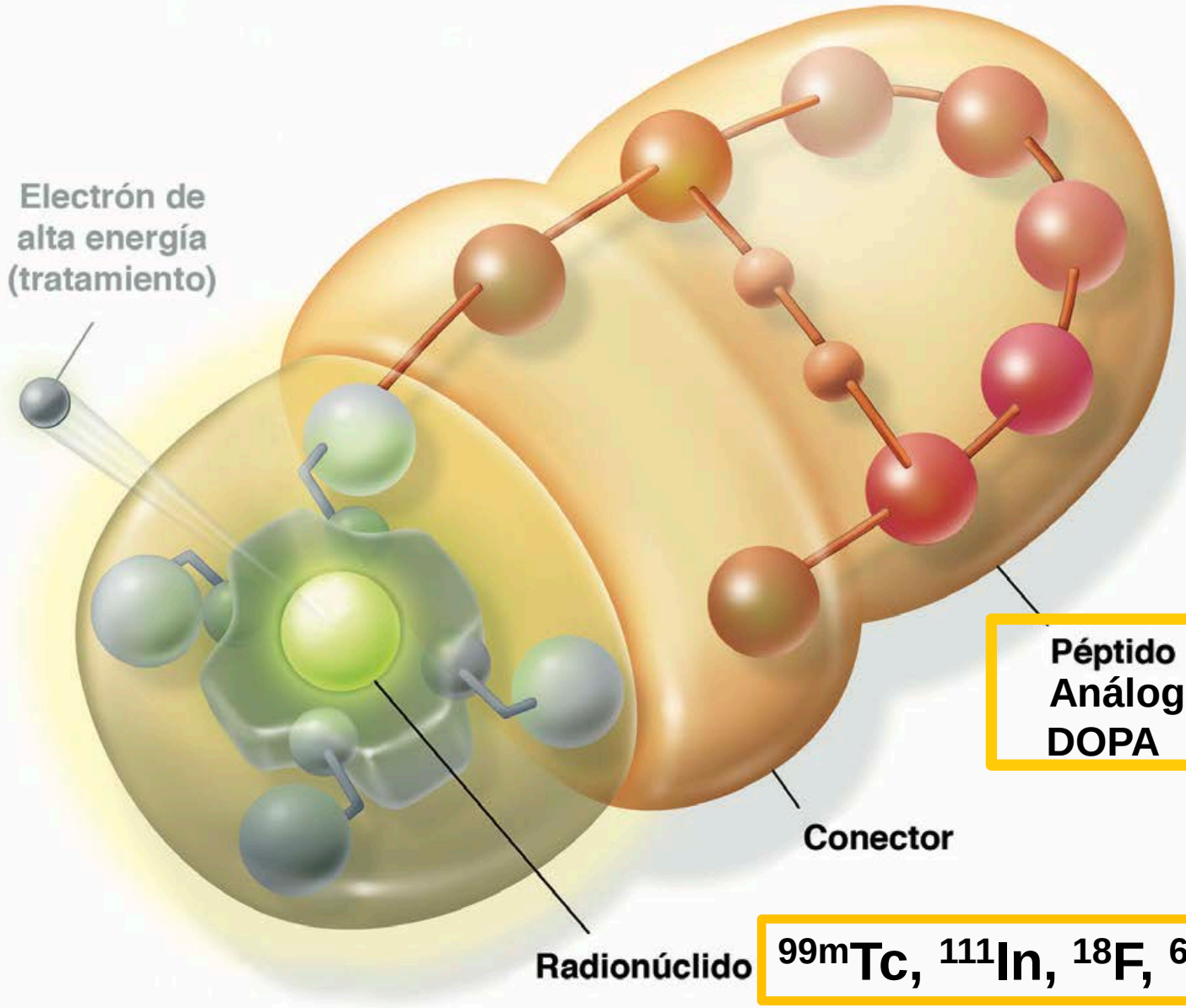
Radiofármaco

Radionúclido — conector — Análogo de somatostatina





RADIOFÁRMACO: 3 COMPONENTES

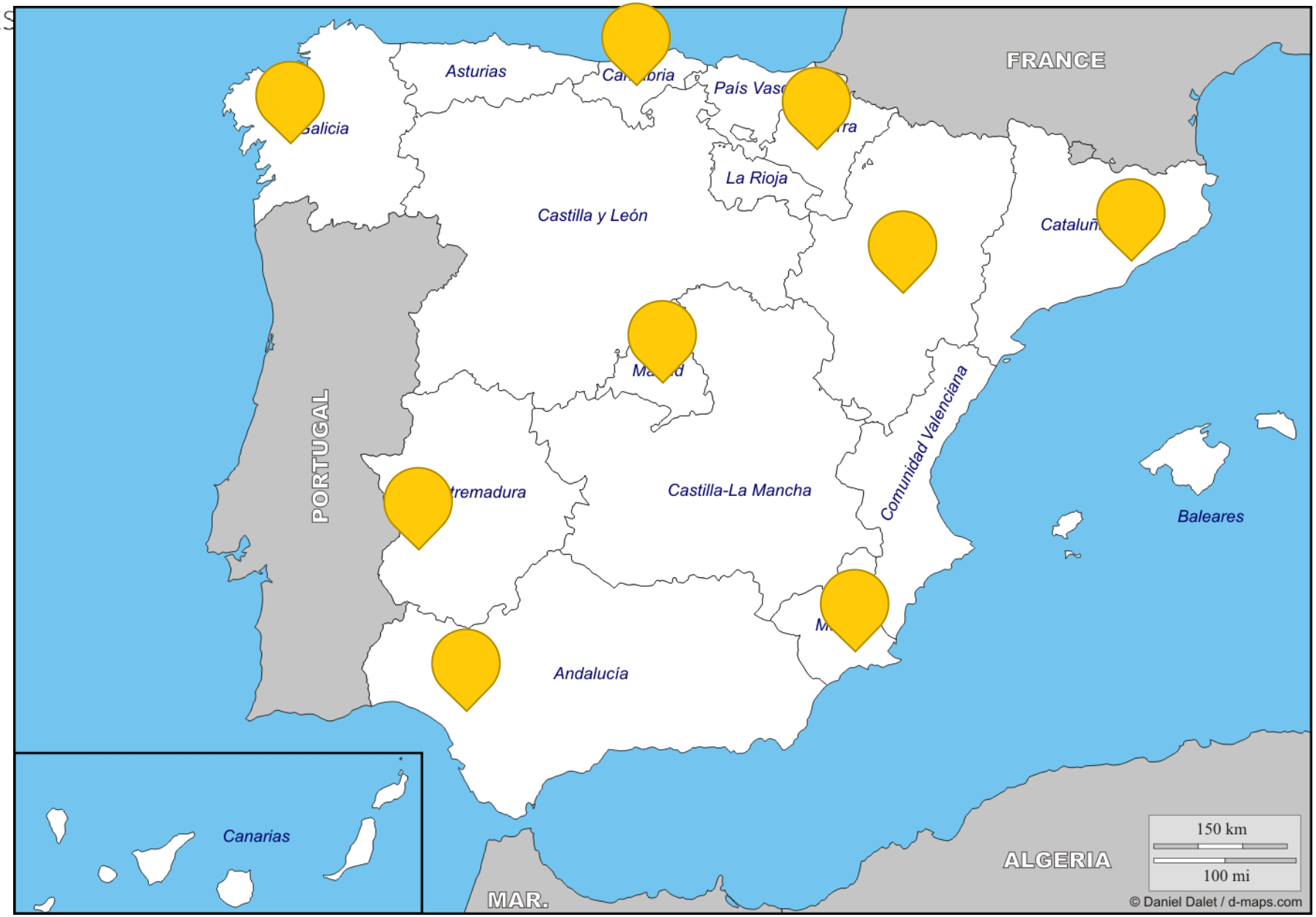


Péptido
Análogos de receptores de STT
DOPA

Radionúclido ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{90}Y ó ^{177}Lu

Ciclotrón

gepac PACIENTES CÁNCER



Generador ^{99m}Tc, ^{68}Ga...

Introducción. TNE

- Enfermedad RARA, poco frecuente (3-5/100.000 habitantes).
- Enfermedad silenciosa y de difícil diagnóstico
- Grupo heterogéneo de neoplasias
- Dificultad y demora en el diagnóstico
- Aumento de la incidencia con supervivencia prolongada, elevado incremento prevalencia
  - Incremento nº pruebas de imagen en el seguimiento
  - Incremento de la radiación por pruebas diagnósticas que reciben los pacientes.
- Amplio abanico de opciones terapéuticas

Tiroides

Carcinoma medular

Páncreas

- Insulinoma
- Gastrinoma
- Glucagonoma
- VIPoma

Gastrointestinales

-Midgut NEN
-Desdiferenciado

Hipófisis

Células neuroendocrinas secretan aminas y polipéptidos hormonales

Broncopulmonar

- Tumor carcinoide
- Carcinoma pulmonar de célula pequeña

Glándulas suprarrenales

Feocromocitoma
Paraganglioma
Neuroblastoma

Miscelánea

- Ovario
- Cérvix
- Endometrio
- Mama
- Riñón
- Laringe
- Glándulas salivares

Leptomeninges

-Meningioma
-Glioma

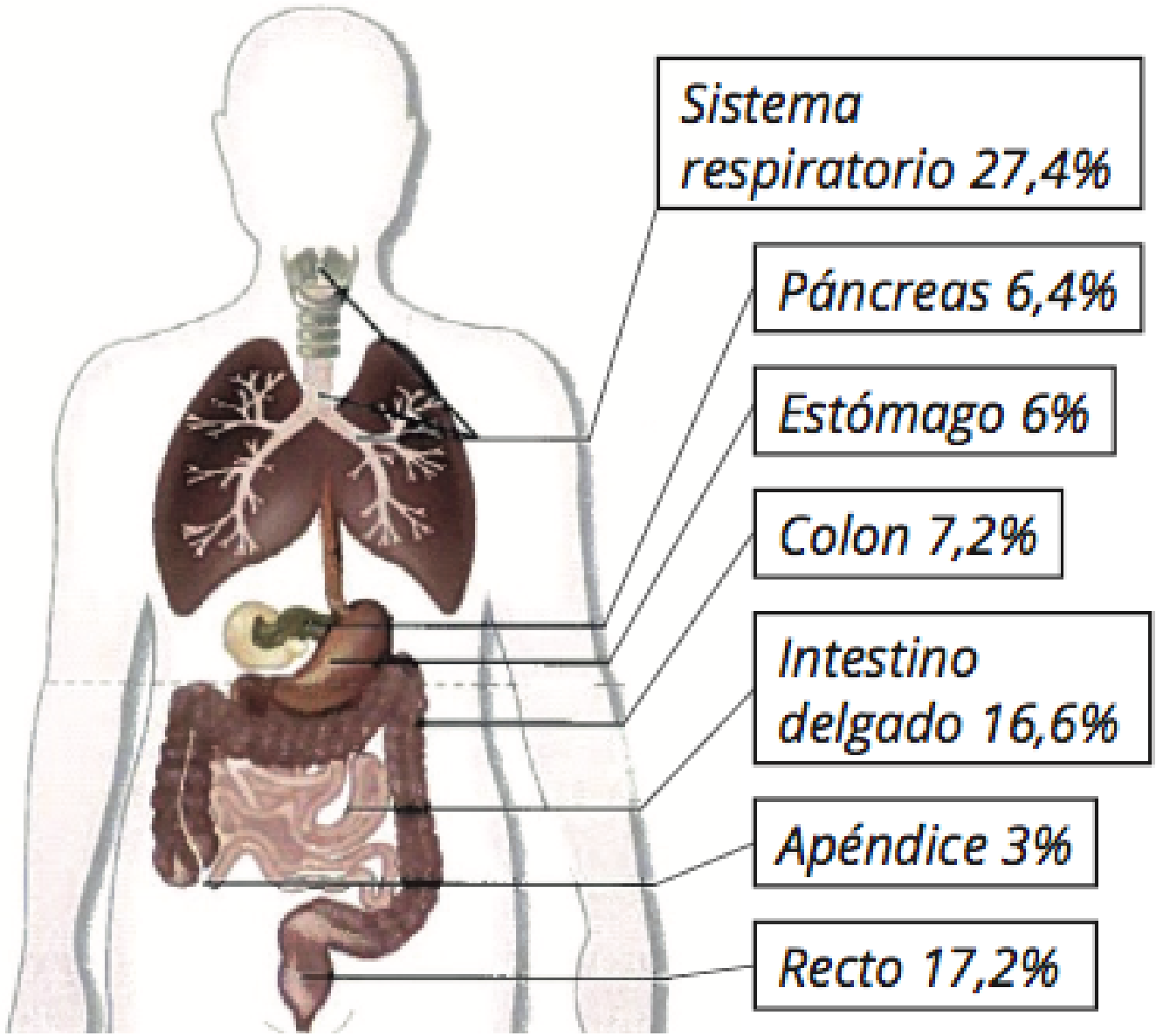


Imagen 1. Yao et al. JCO 2008, 26: 3063-72

LOCALIZACIÓN	CREÁTICOS IES
FUNCIONALIDAD	ivos recimiento lento
DIFERENCIACIÓ	IO **G2**
ESTADIAJE TNM	DO
Grad **Card**	CGA)

TUMOR CARCINOIDE → BIEN DIFERENCIADO → PUEDE PRODUCIR SÍNDROME CARCINOIDE → CUANDO HAY METÁSTASIS HEPÁTICAS → EXCEPCIÓN: BRONQUIAL Y OVARICO

G1,G2

CARCINOMA NEUROENDOCRINO → MAL DIFERENCIADOS O DE ALTO GRADO → NO SUELEN PRODUCIR SÍNDROME CARCINOIDE → COMPORTAMIENTO SIMILAR A CA MICROCÍTICO PULMON

G3

Síntomas

TNE funcionantes del tracto intestinal	**Sindrome carcinoide**
TNE pancreáticos funcionantes	- Insulinomas→***Insulina*** - Glucagonoma→***Glucagón*** - Gastrinoma→***Gastrina*** - VIPoma→***Péptido intestinal vasoactivo (VIP)***

TUMOR	SÍNTOMAS
INSULINOMA	HIPOGLUCEMIA
VIPOMA	DIARREAS ACUOSAS , HIPOPOTASEMIA, HIPOCLORIDRIA, DESHIDRATACIÓN
GLUCAGONOMA	ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO, HIPOAMINOACIDEMIA, INTOLERANCIA A LA GLUCOSA
SOMATOSTATINOMA	DIABETES, LITIASIS BILIAR, DIARREA, PÉRDIDA DE PESO, ESTEATORREA, HIPOCLORIDRIA
GASTRINOMA	ÚLCERAS, DIARREA
PPOMAS Y TUMORES NO FUNCIONANTES	NO PODRODUCEN SÍNDROMES HORMONALES ESPECÍFICOS
FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS	HTA, TAQUICARDIA, PALIDEZ, CEFALEA, SUDORACIÓN, SENSACIÓN DE ANGUSTIA, PÉRDIDA DE PESO

TÍPICO

- FLUSHING
- DIARREA
- SIBILANCIAS
- DISNEA
- PELAGRA
- TELANGIECTASIAS

ATÍPICO

- FLUSHING PROLONGADO
- CEFALEA
- LAGRIMEO
- BRONCOCONSTRICCIÓN

Diagnóstico

- Bajo grado o intermedio:
  - Gammagrafía con análogos de SS
  - PET/TC con análogos de SS
- Alto grado:
  - PET/TC FDG

¿NET?
SI NO LO SOSPECHAS
NO PUEDES
DETECTARLO….

MARCADORES BIOQUÍMICOS

GENERALES

CROMOGRANINA A

+S

Granulos densos

S:70%

E:100%

5-HIAA

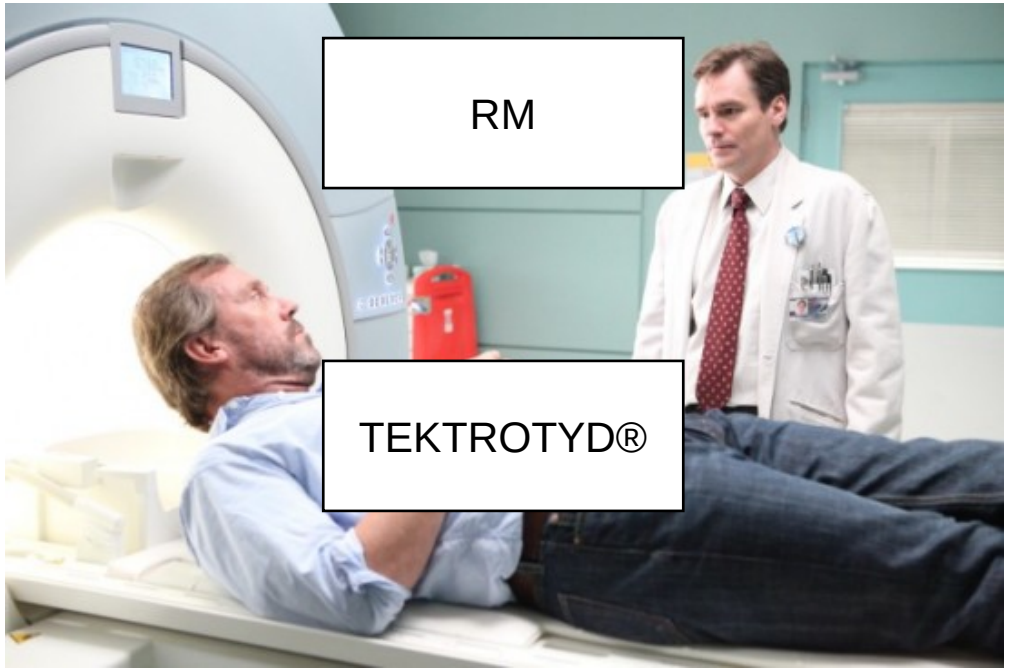
SEROTONINA

PRUEBAS DE IMAGEN

DIAGNÓSTICO INICIAL

TC TORACO/ABDOMINO/PÉLVICO

ESTADIFICACIÓN



RM

Excepto Ca. Gástricos o Rectales de <1-2cm

OCTREOSCAN®

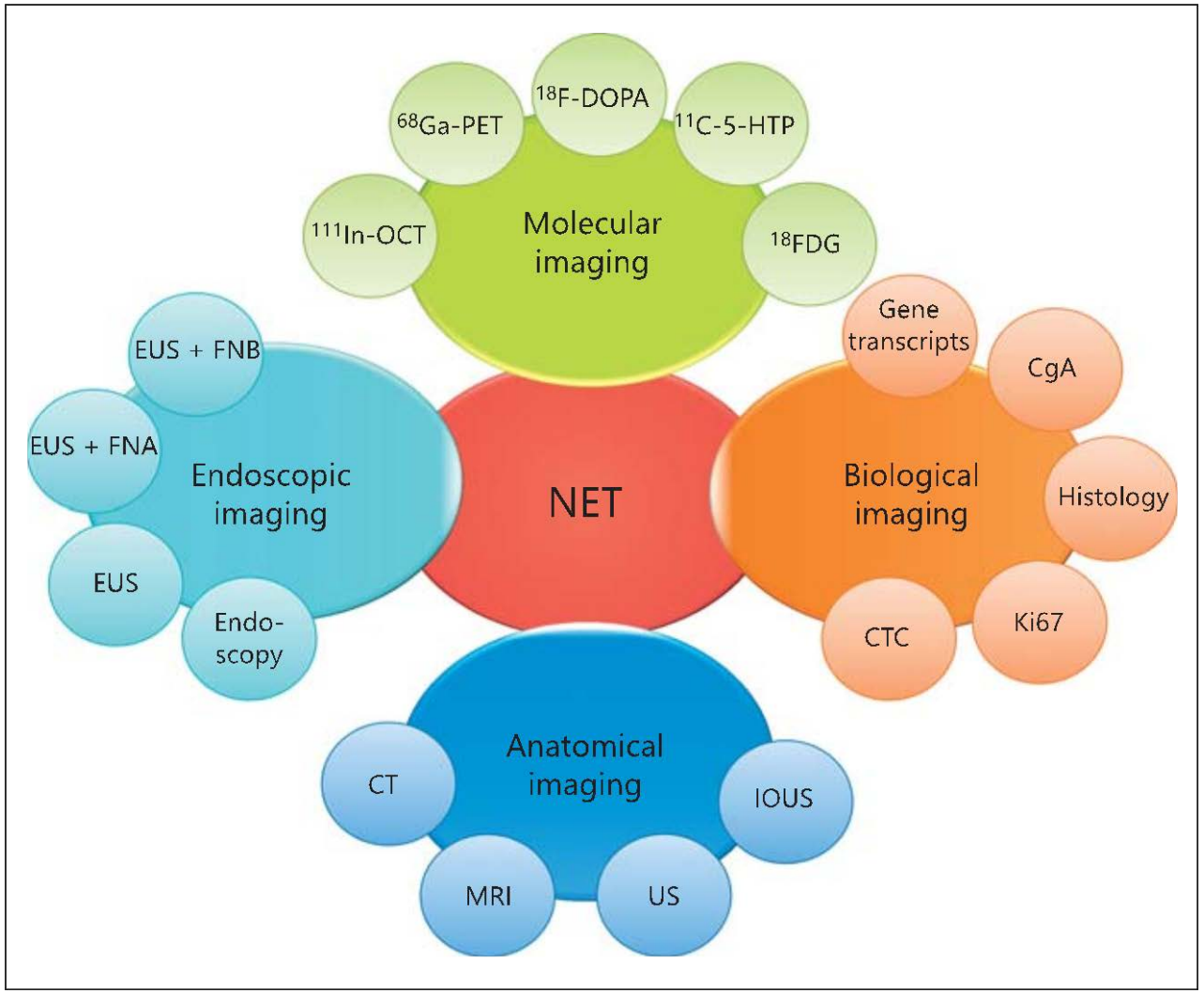
TEKTROTYD®

PET ^{68}GA-DOTATE

The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light?

Neuroendocrinology 2015;101:1–17

Lisa Bodei[a] Anders Sundin[b] Mark Kidd[c] Vikas Prasad[d] Irvin M. Modlin[c]



PET

↓

Tomógrafo por emisión de positrones

↓

Información funcional y molecular

Ver si expresan o no receptores

TAC

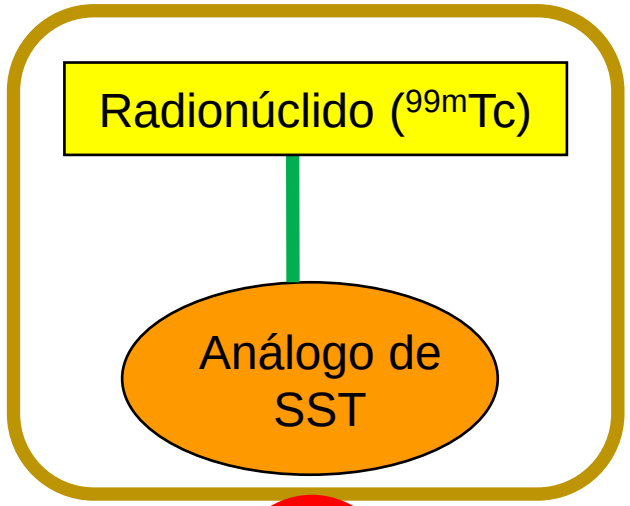
↓

Tomógrafo axial computerizada

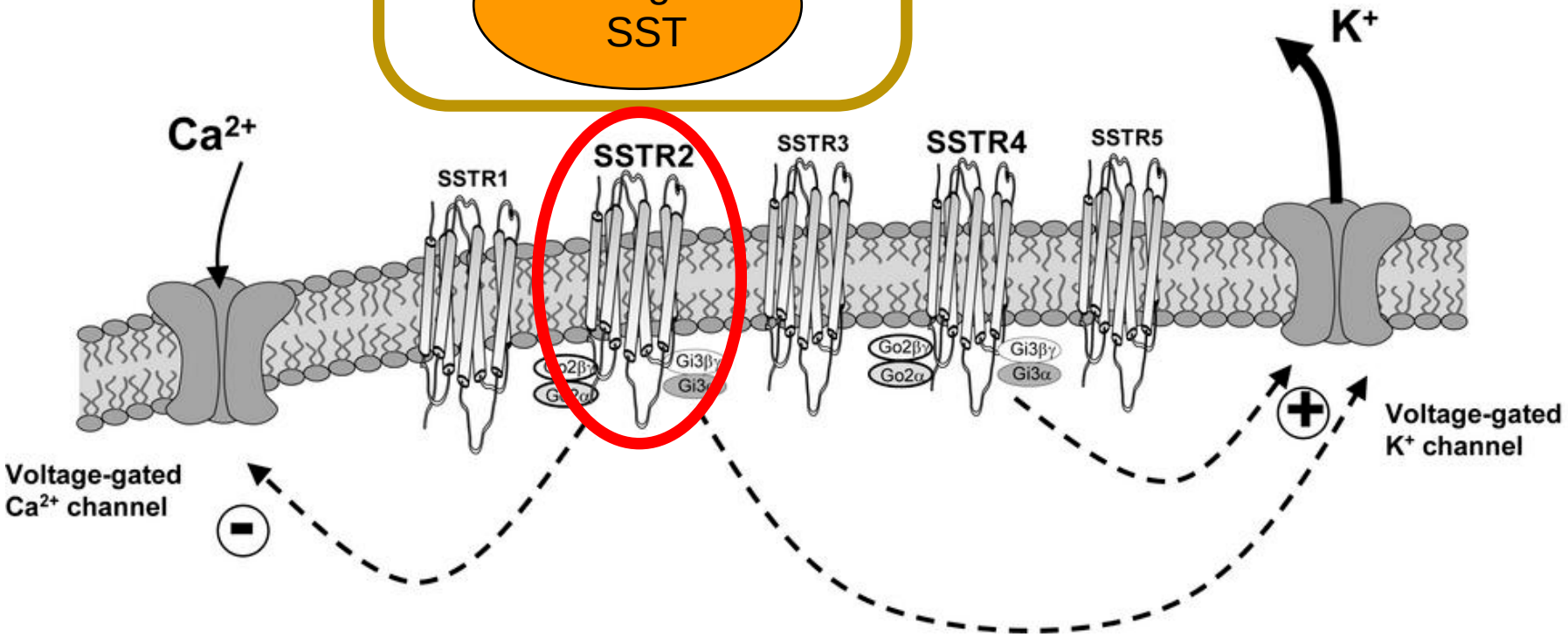
↓

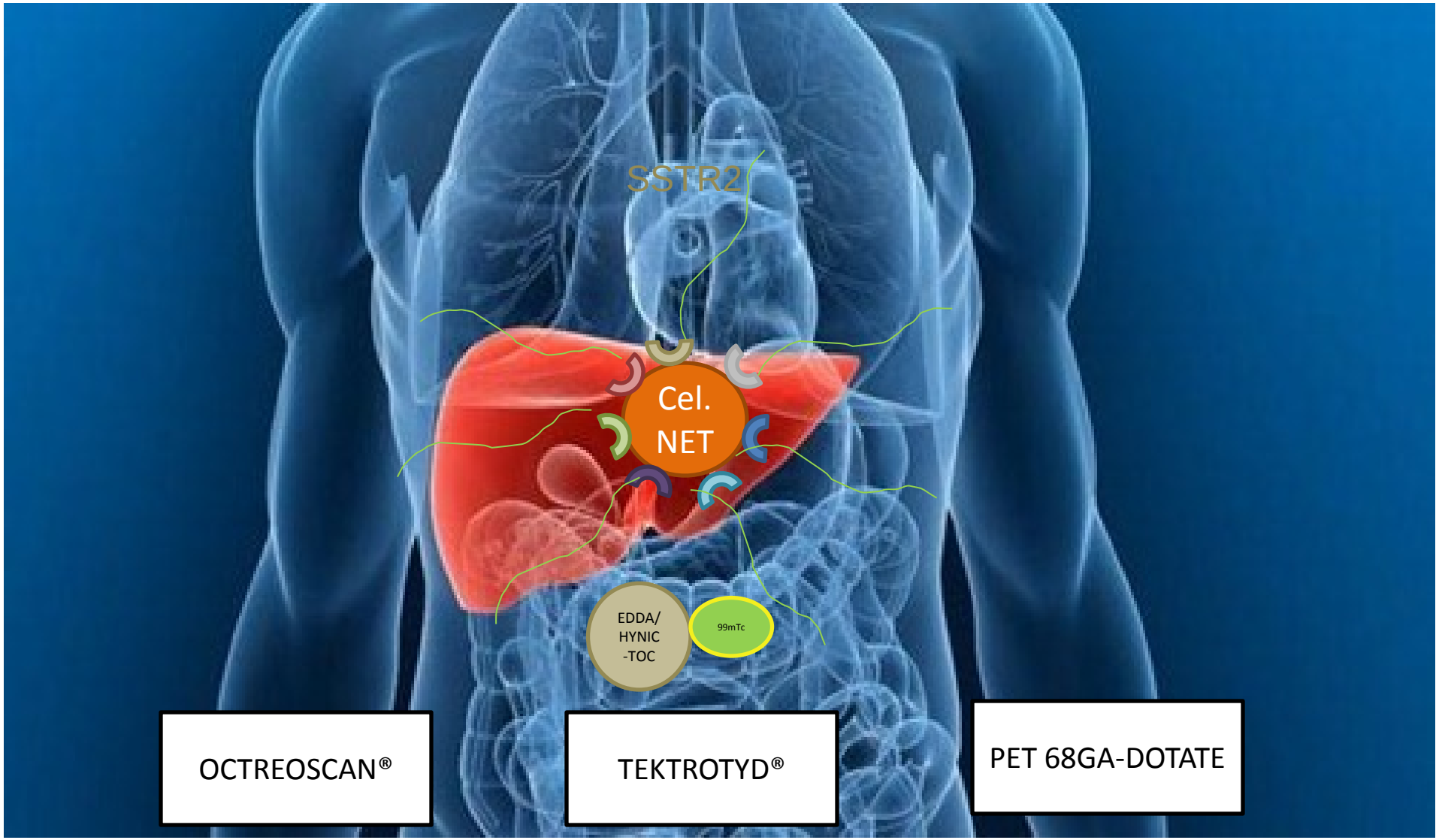
Imagen anatómica

¿Cómo elegimos el radiotrazador? Según la disponibilidad



RADIOTRAZADOR
TEKTROTYD®
OCTREOSCAN®




SSTR2
Cel.
NET
EDDA/
HYNIC
-TOC
99mTc
OCTREOSCAN®
TEKTROTYD®
PET 68GA-DOTATE

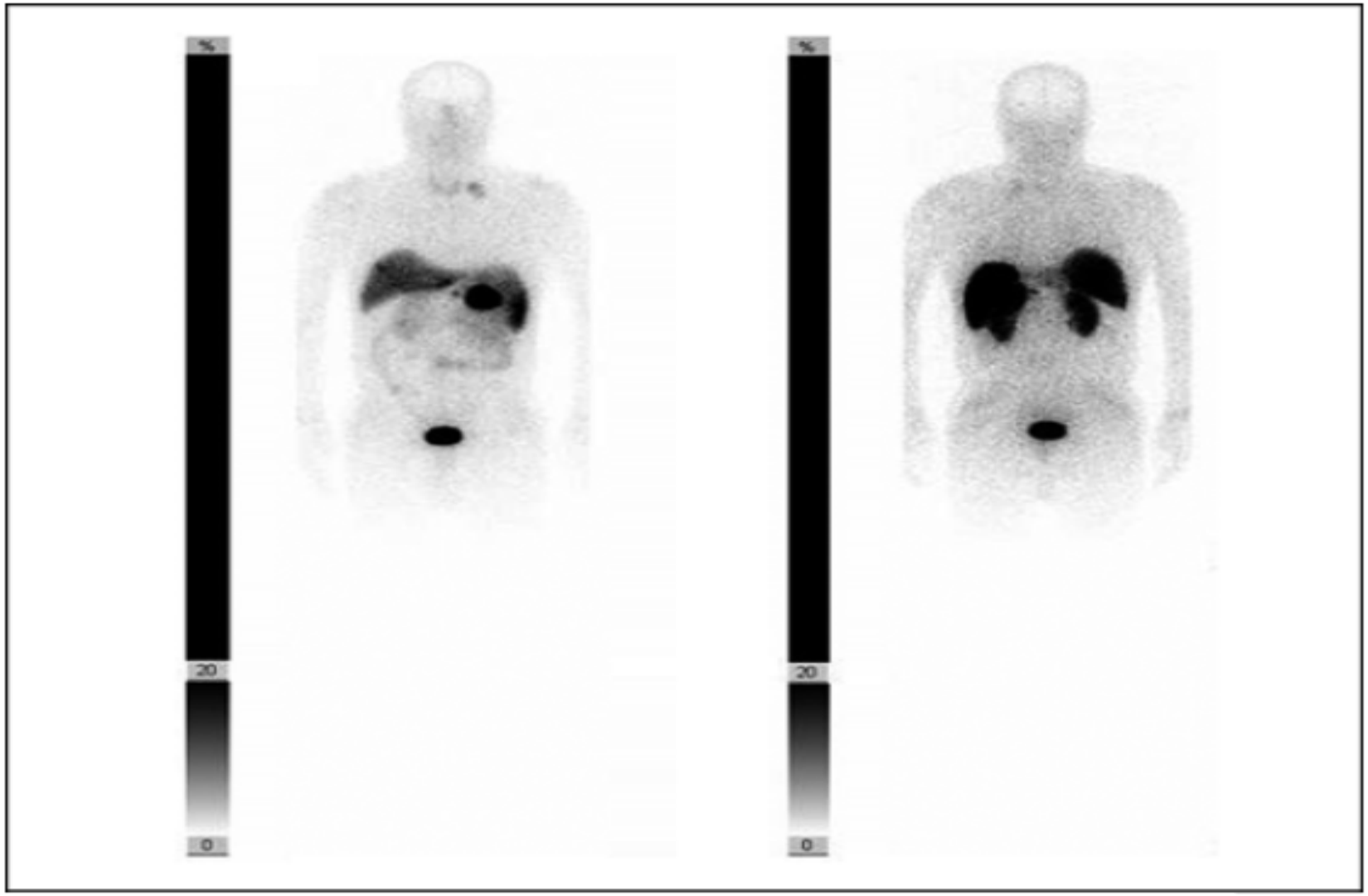
SPECT/TC

	Octreoscan®	Tektrotyd®
PREPARACIÓN	• Hidratación • Dieta baja en fibra días previos • Suspensión tratamiento con análogos de somatostatina • (Laxantes)	• Dieta ligera día previo • Ayuno día de la exploración hasta fin 1ª imagen • Suspensión tratamiento con análogos somatostatina • Laxantes noche previa
DOSIS	**3-6 mCi** (111-222MBq) iv	**20-35mCi** (740-1200MBq), iv
IMÁGENES	• 4h: rastreo + SPECT/TC zona interés • 24h rastreo	30min: rastreo 2-4h: rastreo + SPECT/TC (2h)
DURACIÓN	**2 DÍAS**	**1 DÍA**

TEKTROTYD®

Rastreo con péptidos marcados

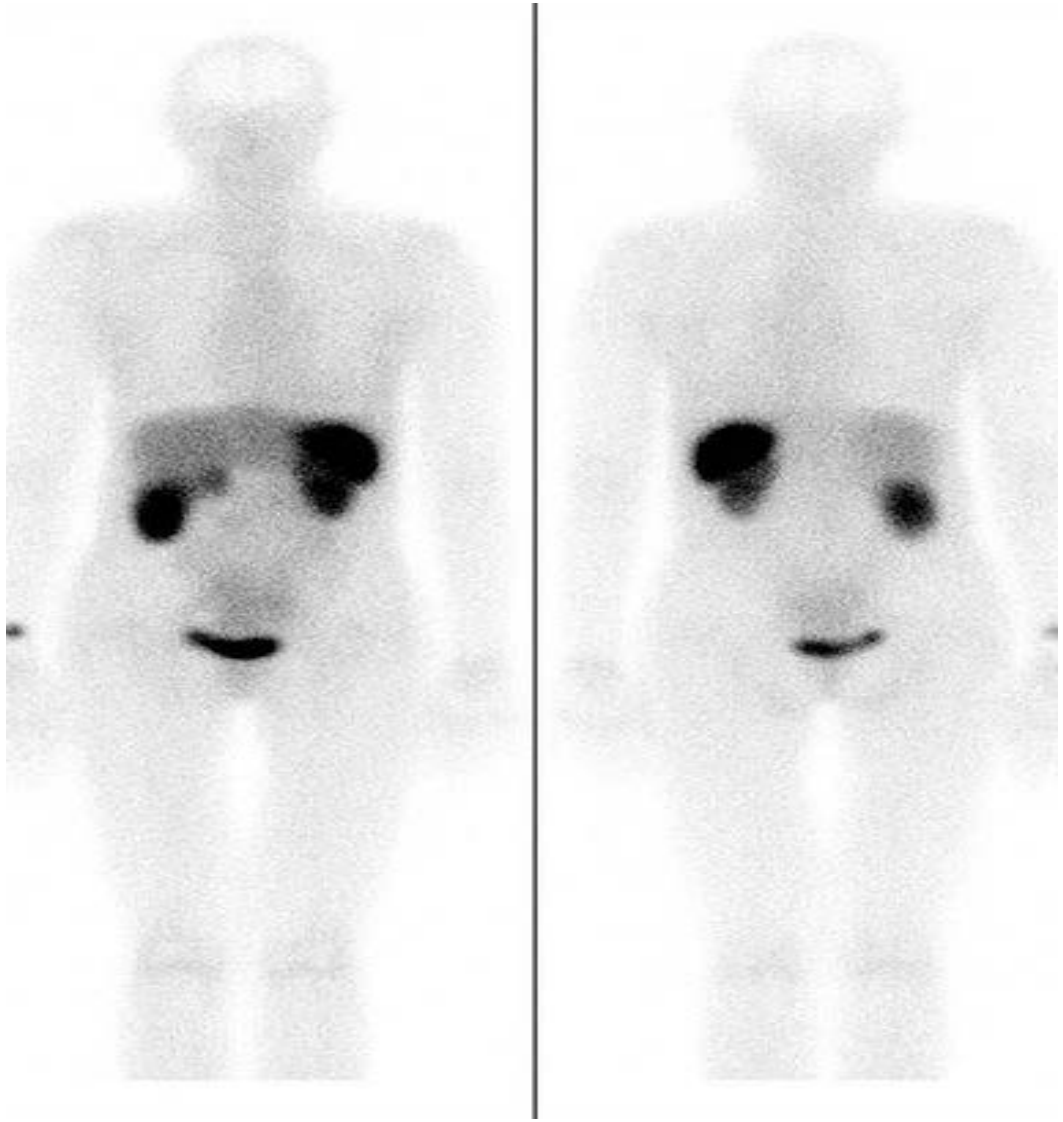
- **Distribución fisiológica:**
  - Hígado
  - Vesícula biliar
  - Bazo
  - Riñones
  - Vejiga
  - +/-
    - Tiroides
    - Pituitaria



OCTREOSCAN®

Rastreo con péptidos marcados

- Distribución Normal:
  - Tiroides
  - Hígado-bazo
  - Riñones
  - Variable:
    - Pituitaria
    - Vesícula biliar
    - Vejiga
    - Intestino



Octreoscan®/Tektrotyd®

- **Diagnóstico inicial**
  - **Localización** del tumor primario
  - **Estadificación** metástasis
- **Seguimiento**
  - **Residual / Recidiva / Progresión**
  - **Monitorización Terapia** (Cirugía, RT, QT, análogos somatostatina)
  - **Selección pacientes terapia con péptidos marcados con radionúclidos** (PRRT)
  - Pronóstico respuesta terapia

Bombardieri et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010.

PET/TC

- **PET**: ^{18}F-FDG, ^{18}F-DOPA, ^{68}Ga-DOTATATE
- ^{18}F-FDG-PET/TC: Sensibilidad diagnóstica baja en tumores diferenciados (baja actividad metabólica, bajo índice de proliferación) frente al Octreoscan® o al TC.
- Aumenta la sensibilidad si hay un grado significativo de desdiferenciación (Ki67% elevados, GRS negativos).

F18-Fluoro-L-DOPA
(Fluorodihydroxyphenylalanine)

Estudio de tumores neuroendocrinos
- Carcinoide
- Tumor de células de los islotes
- Feocromocitoma
- TNE de origen desconocido

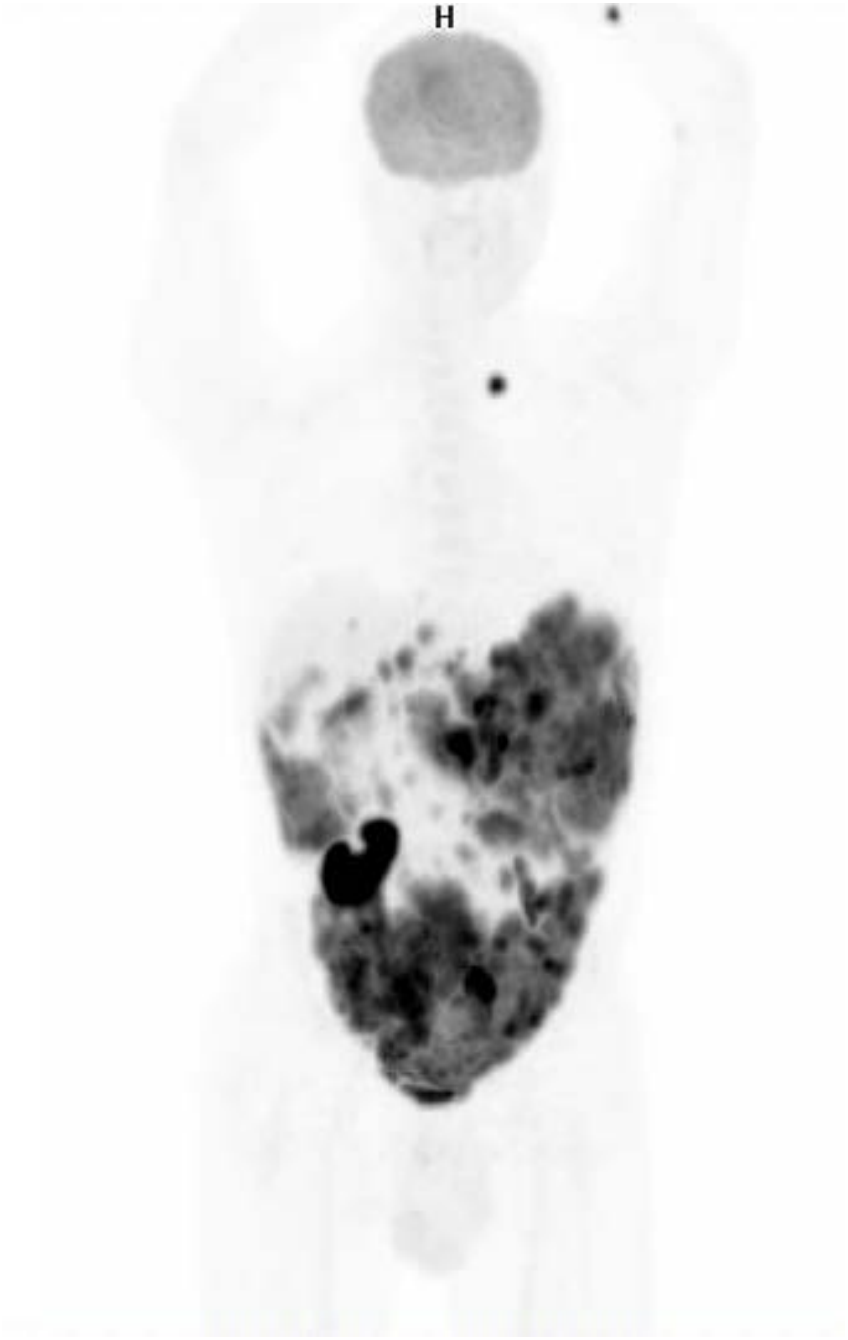
Hiperinsulinemia en recién nacidos

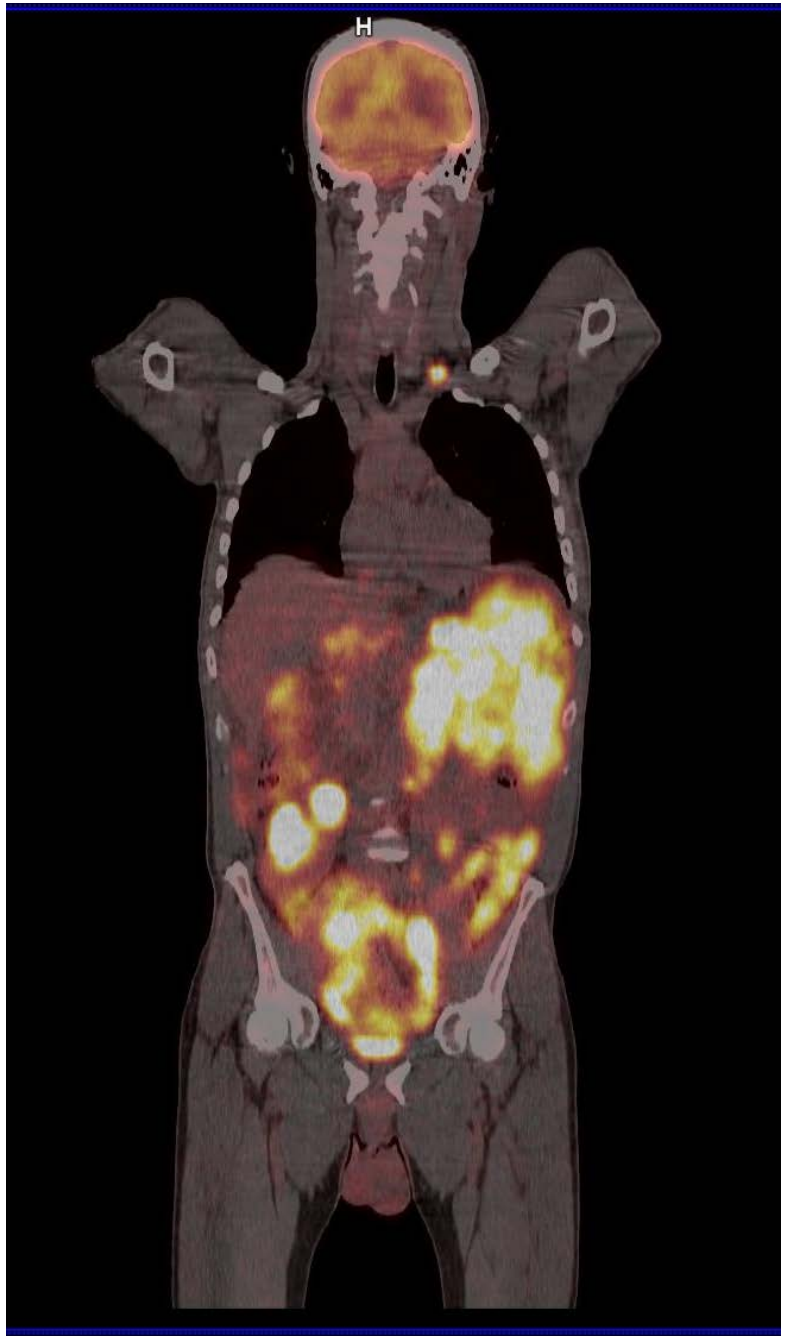
Ga68-DOTATATE
(DOTA-[Tyr3]octreotate)

Estudio de tumores neuroendocrinos (TNE)
- Carcinoide
- Tumor de células de los islotes
- Feocromocitoma
- TNE de origen desconocido

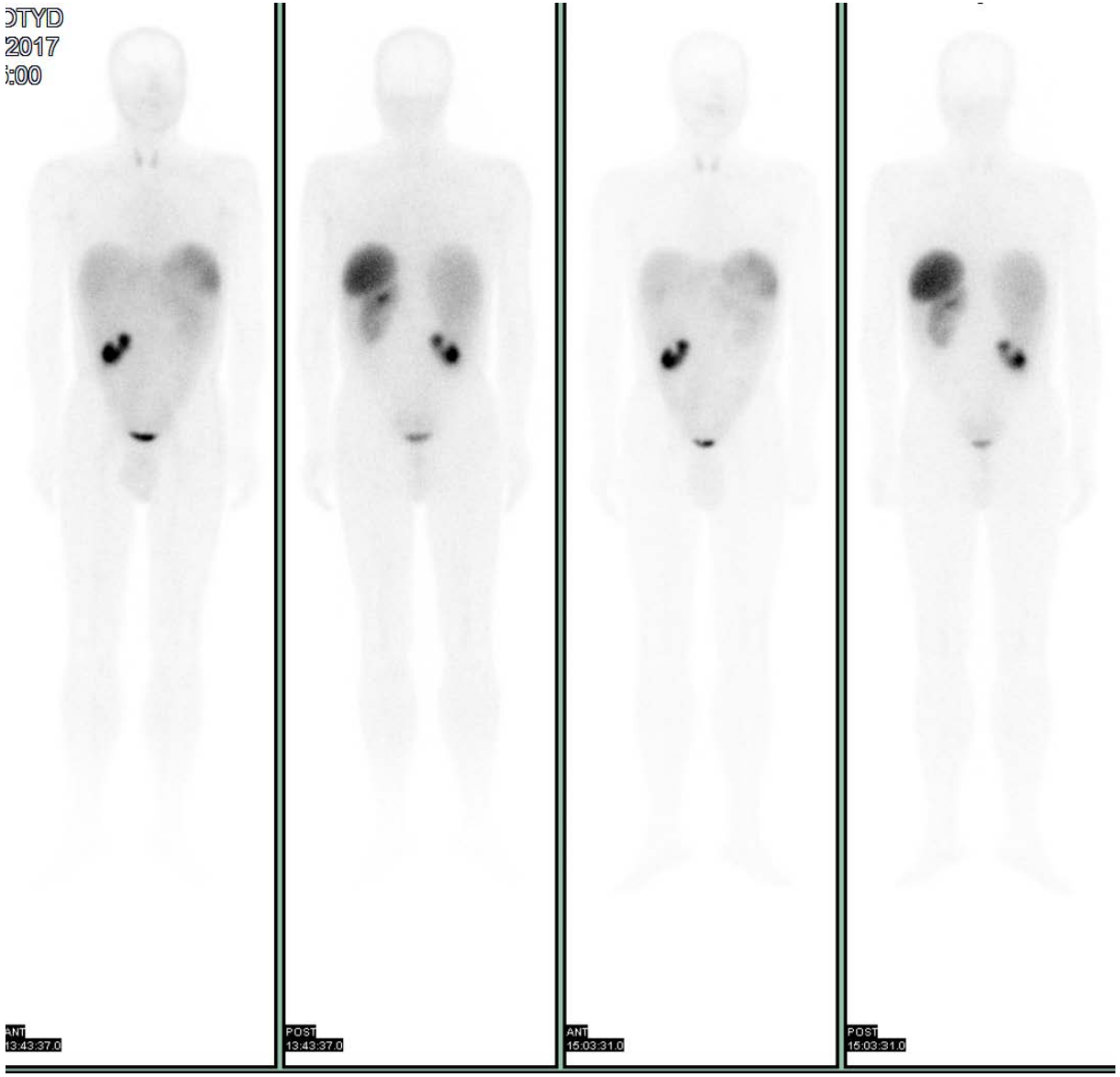
PET/TC

PET/TC

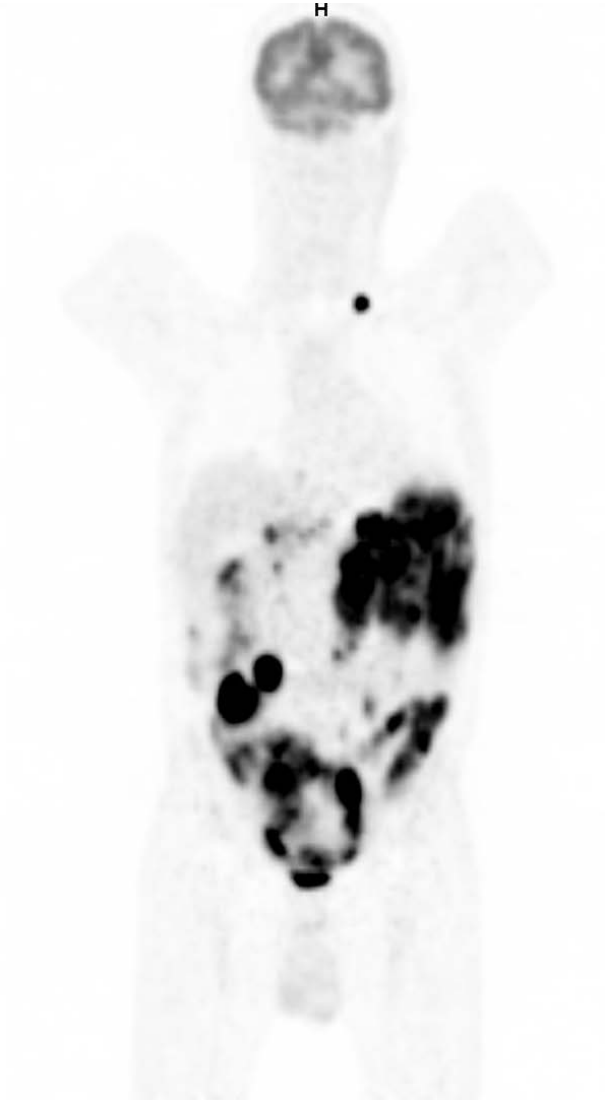




TEKTROTYD®



PET con 18F-FDG



Tratamiento

- Bajo grado/intermedio: PRRT (^{177}Lu-DOTATATE)
- Alto grado: No uso en MN

Tratamiento multidisciplinar e individualizado

TERAGNOSIS

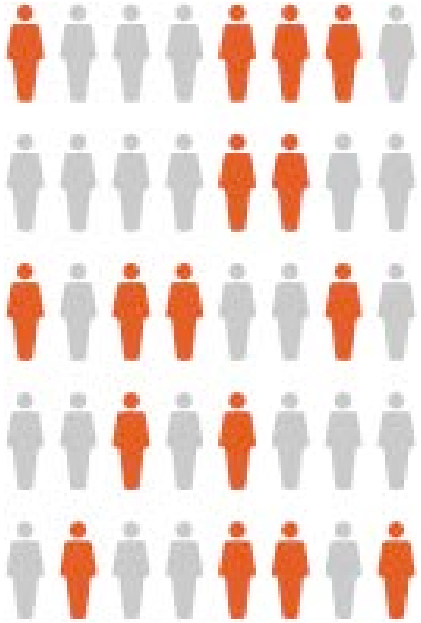
- **Estrategia TERAGNÓSTICA molecular de las células neuroendocrinas** → Uso de la imagen para identificar la diana molecular contra la cual va a ir dirigida la terapia.

“Medicina personalizada”

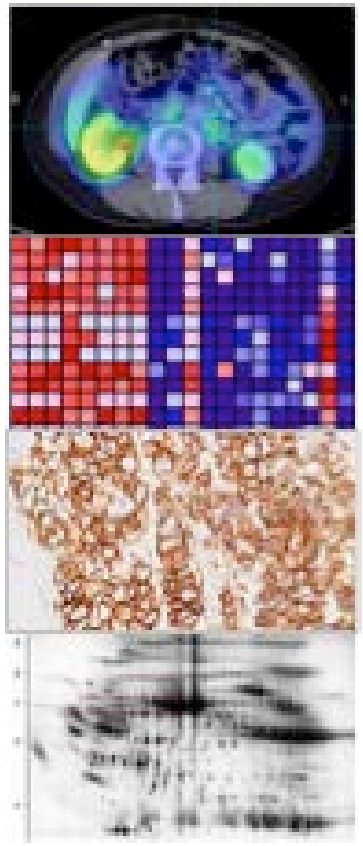
“Tratar lo que vemos y ver lo que tratamos”

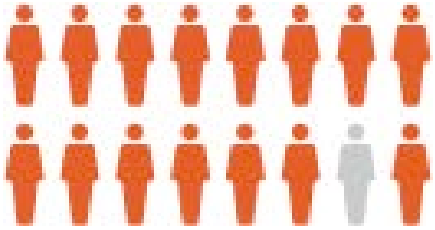
test

no selección pacientes

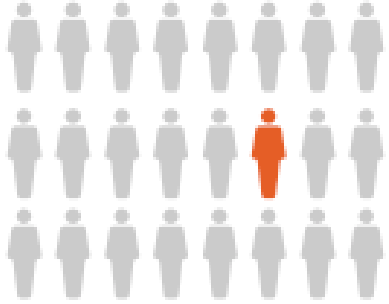


40% beneficio terapia





94% beneficio ttº



Ttº alternativo

Diagnóstico

decisión terapéutica

Estrategia terapeútica

- Depende de múltiples factores
- Extensión del tumor
- Carga tumoral
- Localización del tumor primario
- Expresión de receptores de somatostatina (SSTR-2)
- Agresividad del tumor (Ki67 y velocidad de crecimiento celular)

Opciones terapeúticas en TNE

Cirugía

Tratamiento médico

Radiofrecuencia, embolización transarterial, Quimioembolización o Radioembolización Hepática con ^{90}Y

Terapia con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT)

Radio-guided surgery with the use of [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC] octreotate in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract

Methods The study group included nine patients with suspected GEP-NET (four carcinoids, five pancreatic NET) localised with somatostatin receptor scintigraphy (with [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate), who had negative

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:1545–1555

Cirugía radioguiada con TEKTROTYD®

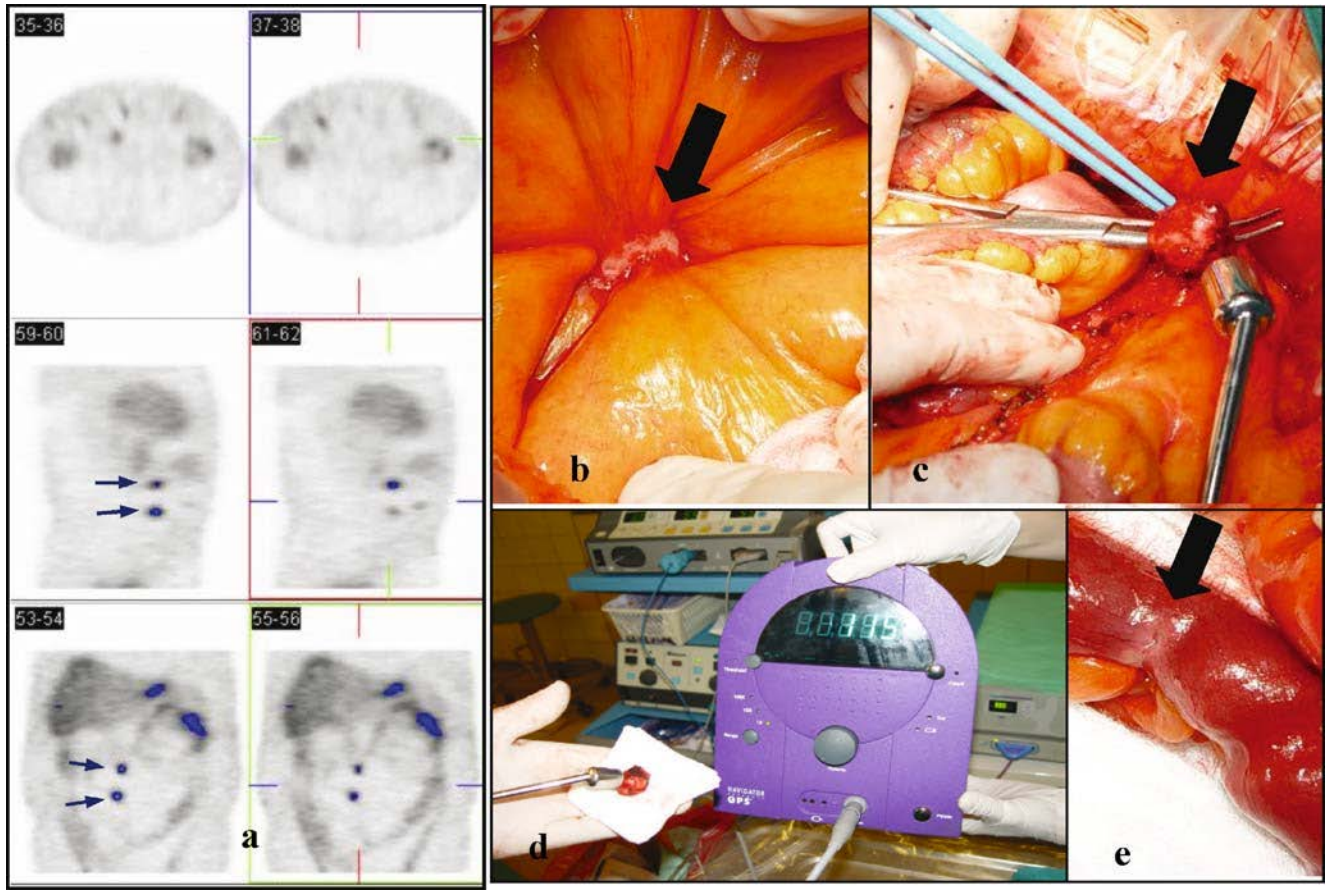


Fig. 1 A 66-year-old man with midgut carcinoid. **a** Pre-operative [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate SRS (SPECT) showed two foci of pathological tracer uptake within the peritoneal cavity (*arrows*). **b**, **c** Mesenteric metastatic lymph node infiltrating surrounding tissues, confirmed with RGS (*arrow*). **d** Ex vivo hand-held gamma probe radioactivity counting of the removed lymph node. **e** Small primary tumour detected with RGS

Tratamientos médicos

- **Análogos de la Somatostatina (STT)**: control de la liberación hormonal y del crecimiento tumoral.
  - Lanreótida, octreótida
- **Interferón (IFN):** opción clásica para tumores funcionantes de intestino delgado, y en ocasiones de refractariedad.

Análogos de Somatostatina + IFN

Quimioterapia

- Los **TNE pancreáticos** son los más sensibles a quimioterapia.
  - *Estreptozocina, derivados platino, Etopósido, Capecitabina o temozolamida (TMZ)*
- Los **TNE de intestino delgado** (carcinoides clásicos) la respuesta a quimioterapia es modesta. Se reserva para:
  - tumores más agresivos (Ki67 > 10%)
  - Fracasan otras opciones terapeúticas

Fármacos de diana molecular

- *Inhibidores de receptores con actividad tirosina quinasa* (efecto antiangiogénico): **Sunitinib**
  - Tumores de origen pancreático

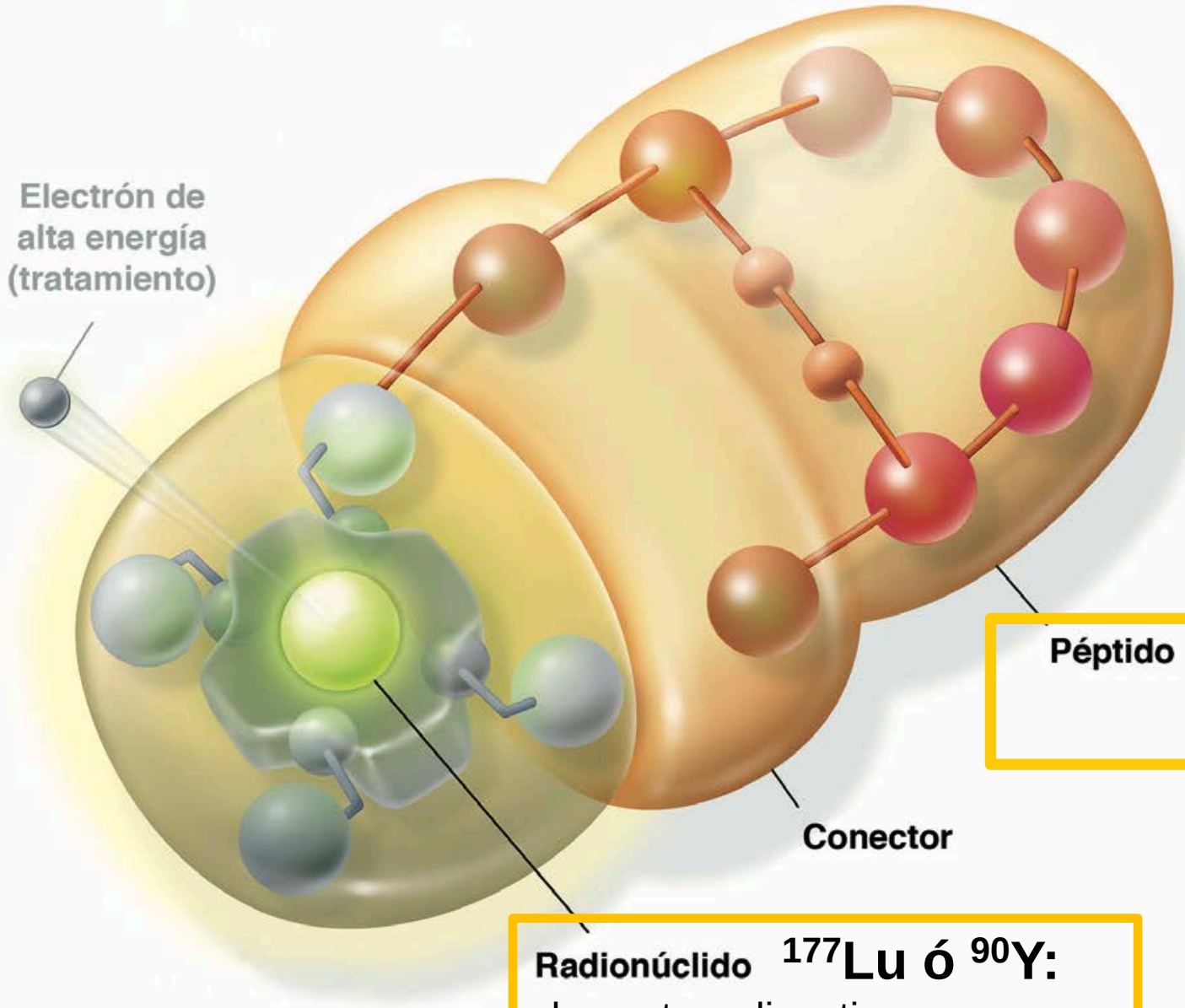
- *Inhibidores de la proteína mTOR*: **Everolimus**
  - Tumores de origen pancreático, intestinal y pulmonar

Terapia con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT)

Terapia con péptidos marcados con radionúclidos **(PRRT)**

Radionúclido	**Péptido-Quelante**
^{90}Y	DOTATOC SSTR2
^{177}Lu	DOTATATE SSTR2
	DOTANOC

Radiofármaco: 3 COMPONENTES



PRRT

Péptido Análogos de receptores de STT
molécula dirigida contra el tumor

Radionúclido ^{177}**Lu ó** ^{90}**Y:**
elemento radioactivo

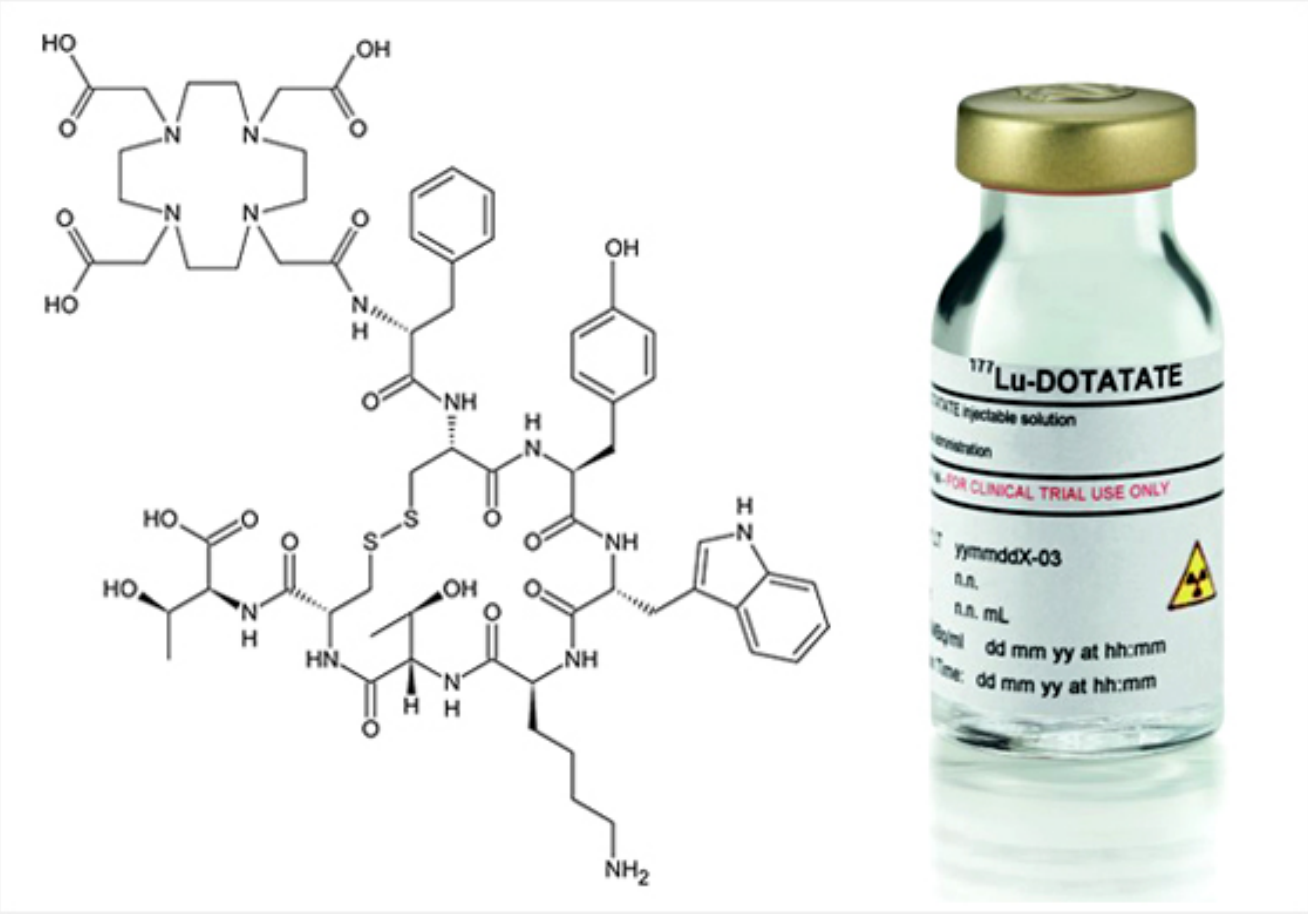
^{177}Lu: Isótopo que se produce en reactor nuclear.

^{176}Yb (iterbio)+ n → **^{177}Yb** → **^{177}Lu** + β^-

Se separa mediante cromatografía extractiva.

	^{90}Y	**^{177}Lu**	^{131}I
Emisor β (apto para terapia)	2,28 MeV	**0,498 MeV**	0,61 MeV
Emisor γ (apto para imagen)	-	**208, 113 Kev**	364 Kev
Vida media	2,66 días	**6,75 días**	8 días
Penetración en tejido	3,9-11 mm	**0,23-1,7 mm**	2 mm

^{177}Lu-DOTATATE Lutathera®



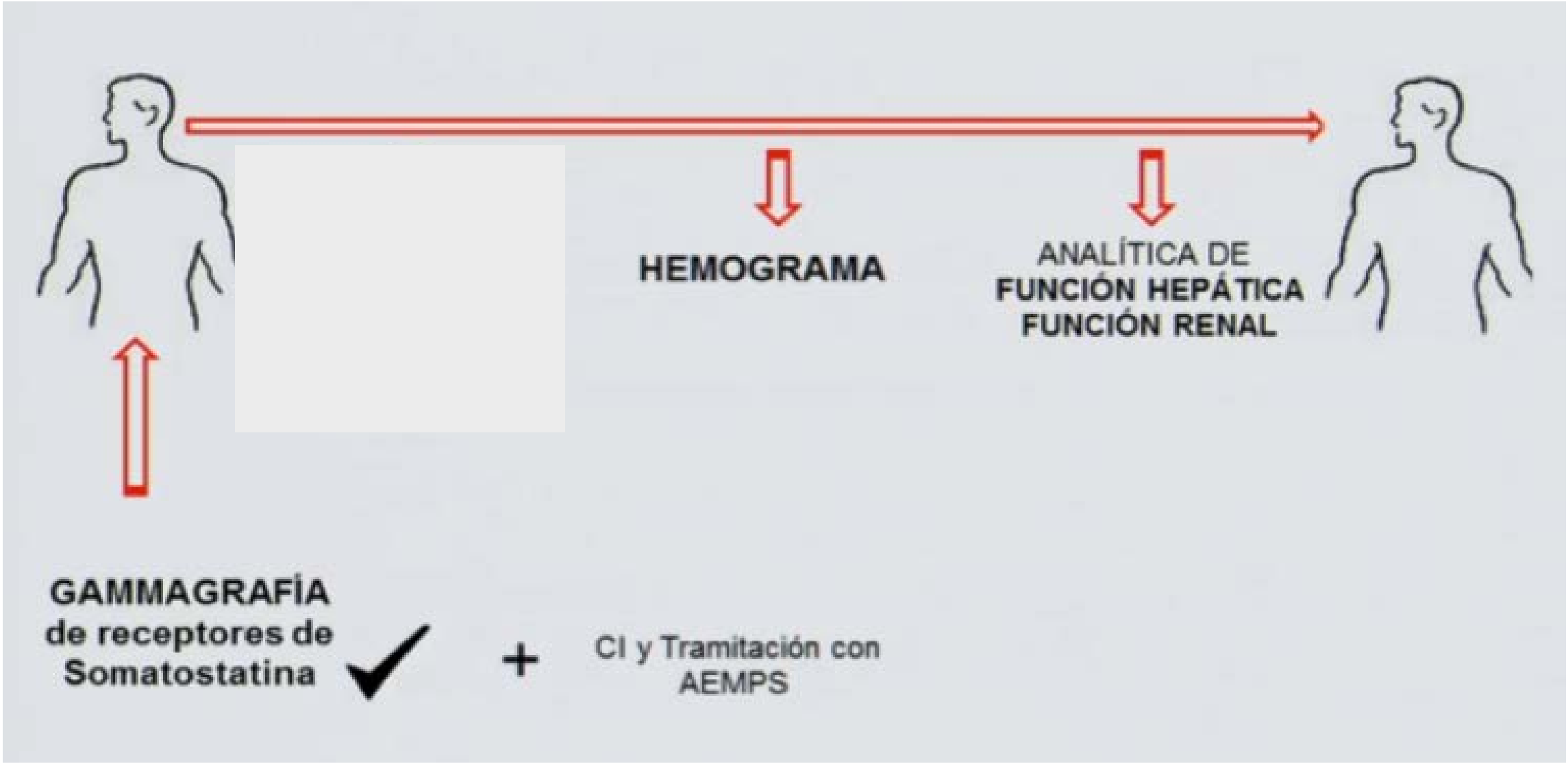
Indicaciones de tratamiento con ^{177}Lu-DOTATATE según la guideline de la EANM

Indicaciones ^{177}Lu-DOTATATE

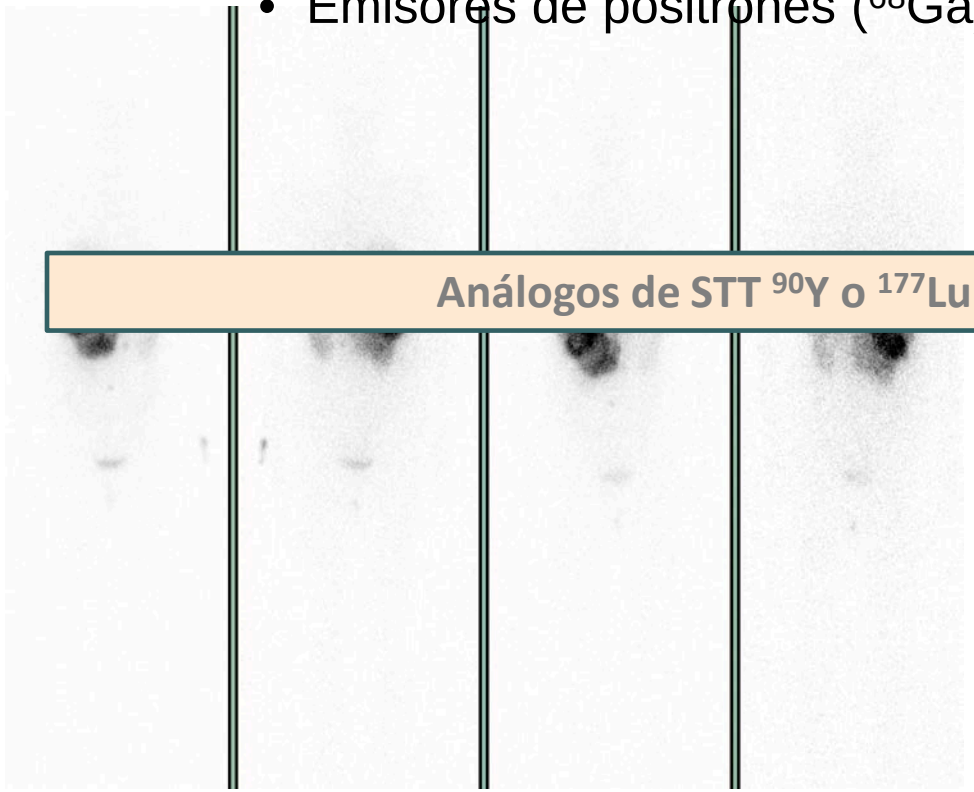
- Paciente con enfermedad metastásica en el hígado no susceptible de cirugía o trasplante.
- TNE intestinal metastásico excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.
- TNE pancreático con metástasis distal, excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.

Pavel M, et al. *Neuroendocrinology* 2016, 103:172-185)

Procedimiento



- Sobreexpresan receptores de STT en superficie celular (≈90% tipo2):
  - Imágenes basadas en análogos de STT marcados con:
    - Emisores de fotones (^{111}In o ^{99m}Tc): gammagrafía
    - Emisores de positrones (^{68}Ga): PET



Análogos de STT ^{90}Y o ^{177}Lu (efecto terapéutico):TRM

Indicaciones ^{177}Lu-DOTATATE

- TNE-GEP o bronquiales metastásicos o i
- Evidencia de elevada expresión d perficie celular mediante OctreoScan®
- TNE probado media química:
  - Bien o mod iados G1 o G2 (OMS 2017).
  - Índic moral Ki 67 < 20%
- E nte: Índice de Karnofsky/Lansky > 60% o EC MS) < 2.

TUMORES METASTÁSICOS INOPERABLES CON RECEPTORES DE SOMATOSTATINA +

12 CONGRESO DE PACIENTES CON CÁNCER

- Hasta febrero de 2014 el tratamiento sólo se podía llevar a cabo mediante derivación a centros extranjeros:
  - Rotterdam (Holanda)
  - Milán (Italia)

Requisitos

- Autorización del Consejo Seguridad Nuclear (CSN)
- Solicitud y aprobación del tratamiento bajo la *"vía de acceso individualizado a medicamentos en investigación o no autorizados"* a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPs).

^{177}Lu-DOTATATE Lutathera® en España

- **Advanced Accelerator Applications (AAA)** Receives European Approval of Lutetium (^{177}Lu) Oxodotreotide (Lutathera®) for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine
- *AAA announced on September 29, 2017 that the European Commission (EC) has approved the marketing authorization of lutetium (177Lu) oxodotreotide* (Lutathera®) for "the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in adults." This approval allows for the marketing of lutetium (177Lu) oxodotreotide* (Lutathera®) in all 28 European Union member states, as well as Iceland, Norway and Liechtenstein. A New Drug Application is currently under review by the US Food*

Se solicita en España al fabricante, **Advanced Accelerator Applications** (AAA) a través de su sede en España:
AAA Ibérica (Planta/Ciclotrón en La Almunia, Zaragoza).

Pozzilli (ITALIA)

Realizar el pedido 15 días antes de su administración

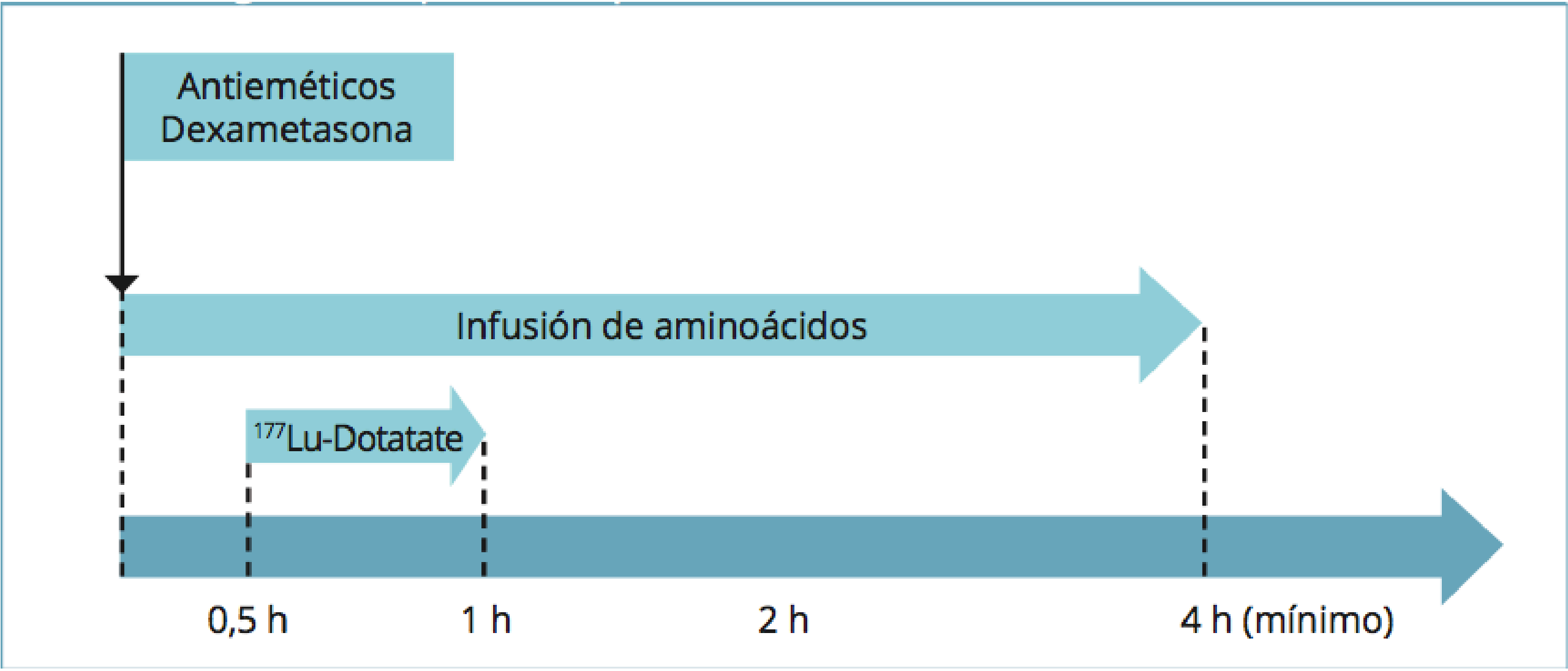
Preparación del paciente

- Consentimiento informado.
- Ingreso a cargo de Medicina Nuclear un día antes para la pre-medicación, y 24 horas post-administración.
    - No es necesario estar en ayunas, aconsejable desayuno ligero para evitar nauseas/vómitos en vacío.

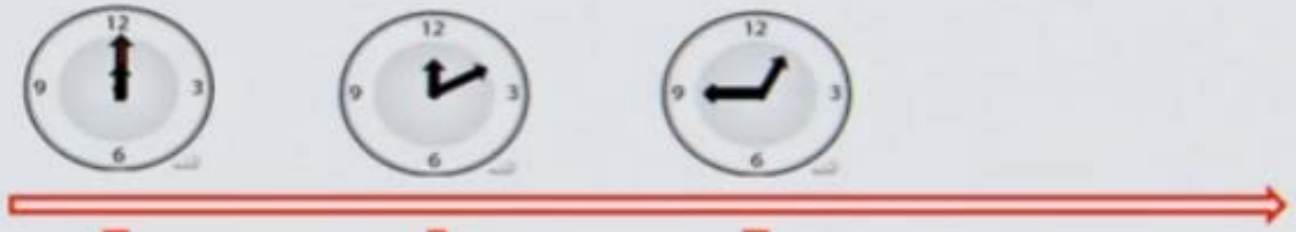
Interrupción del tratamiento con análogos de STT (ASS)

- *Acción prolongada (depot):* 4-6 semanas antes
- *Acción corta*: al menos 24h antes

Esquema temporal



Día 0: TRATAMIENTO



METOCLOPRAMIDA
10 mg.

TRATAMIENTO
^{177}-Lu-DOTATATE
200 mCi

AISLAMIENTO RADIOACTIVO

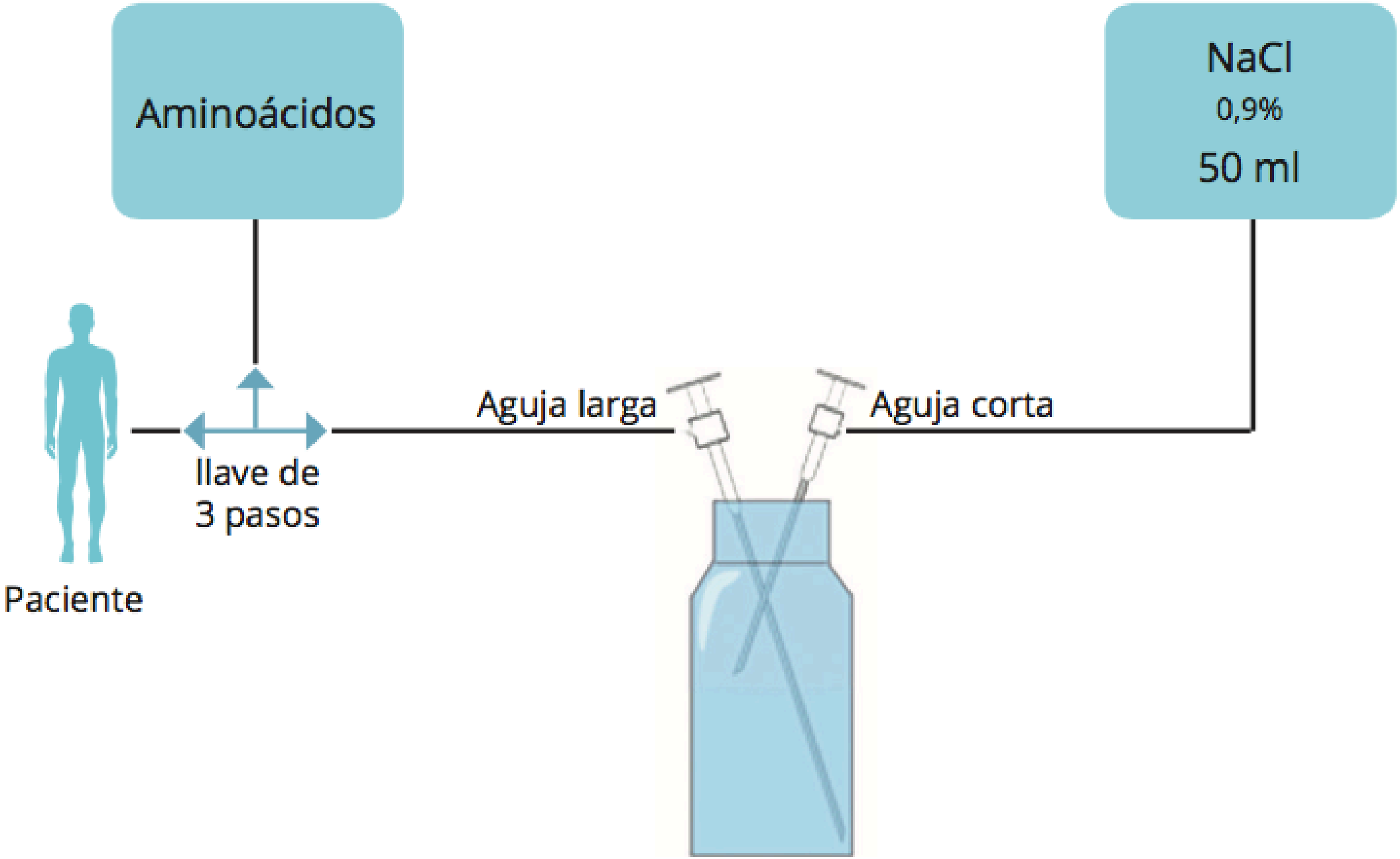
NEFROPROTECCIÓN

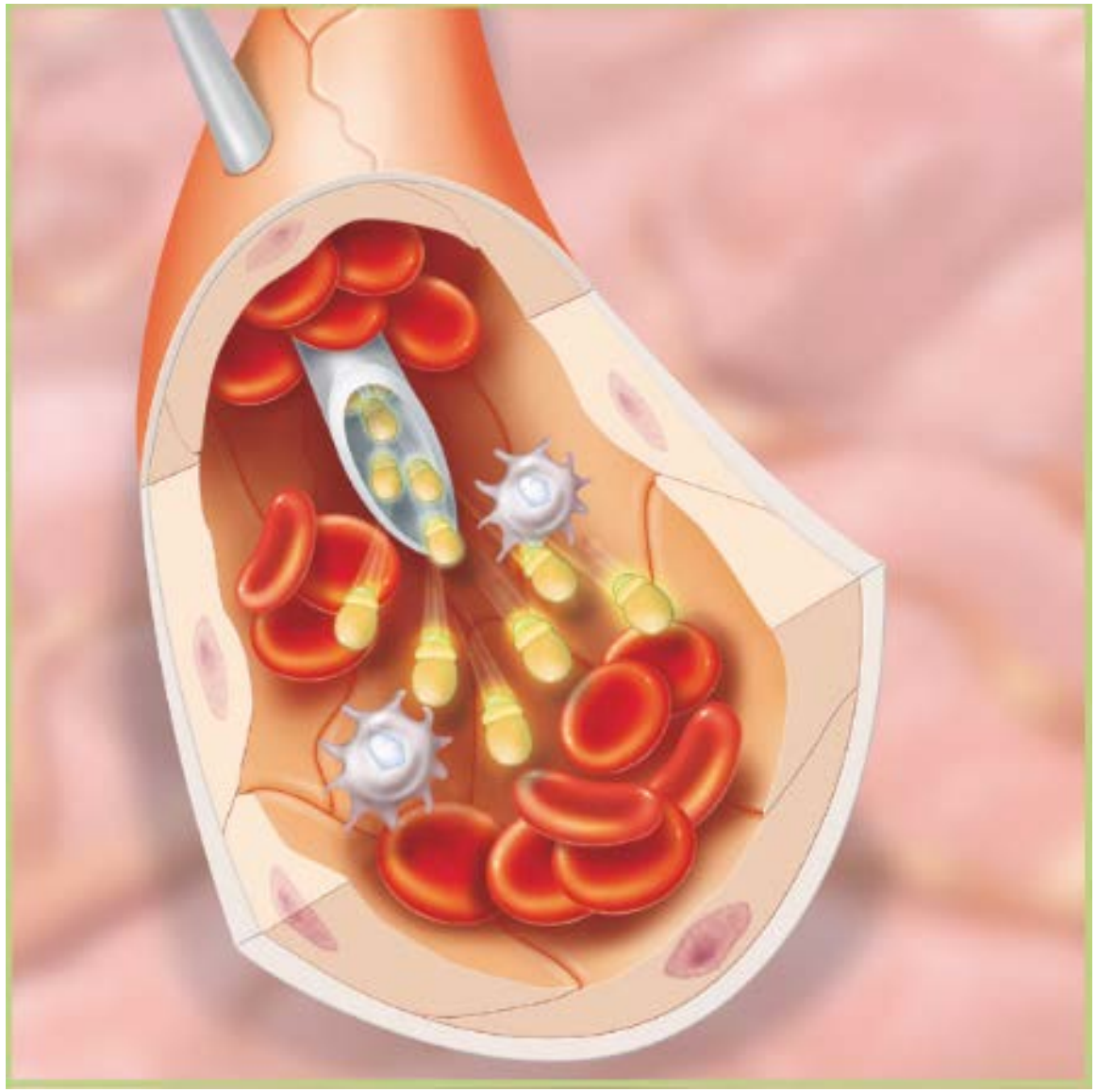
25 g de lisina + 25 gr de arginina
Diluido en 2 litros de suero NaCl 0.9%
Uso de filtro para soluciones lipídicas
Pasar en 4 horas

Protocolo

- Se administra con doble bomba de infusión y vía de tres pasos.

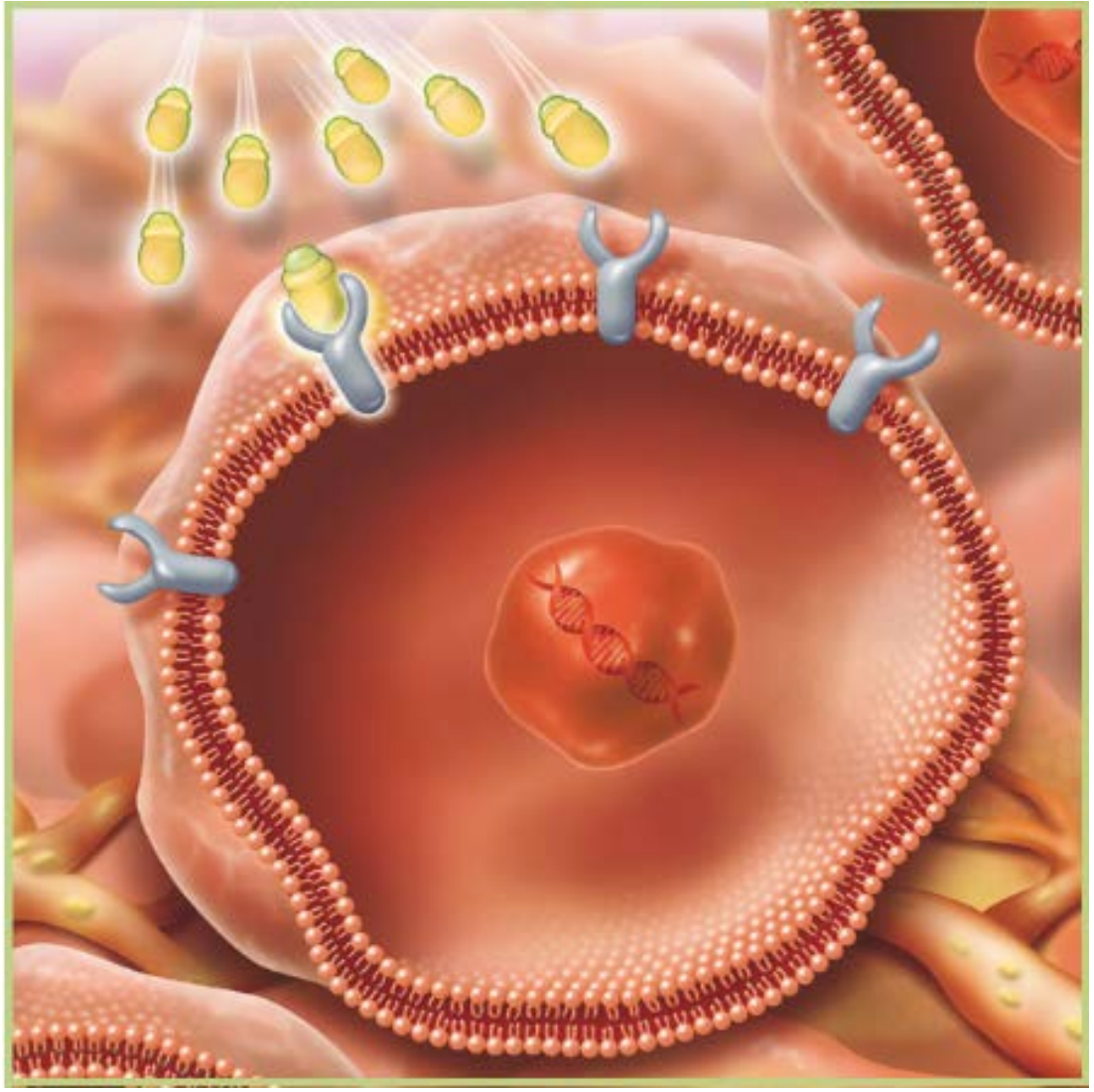
Elevado rendimiento de la administración de la dosis.
Residuo: **74-100 MBq**


Aminoácidos
NaCl
0,9%
50 ml
Aguja larga
Aguja corta
llave de
3 pasos
Paciente

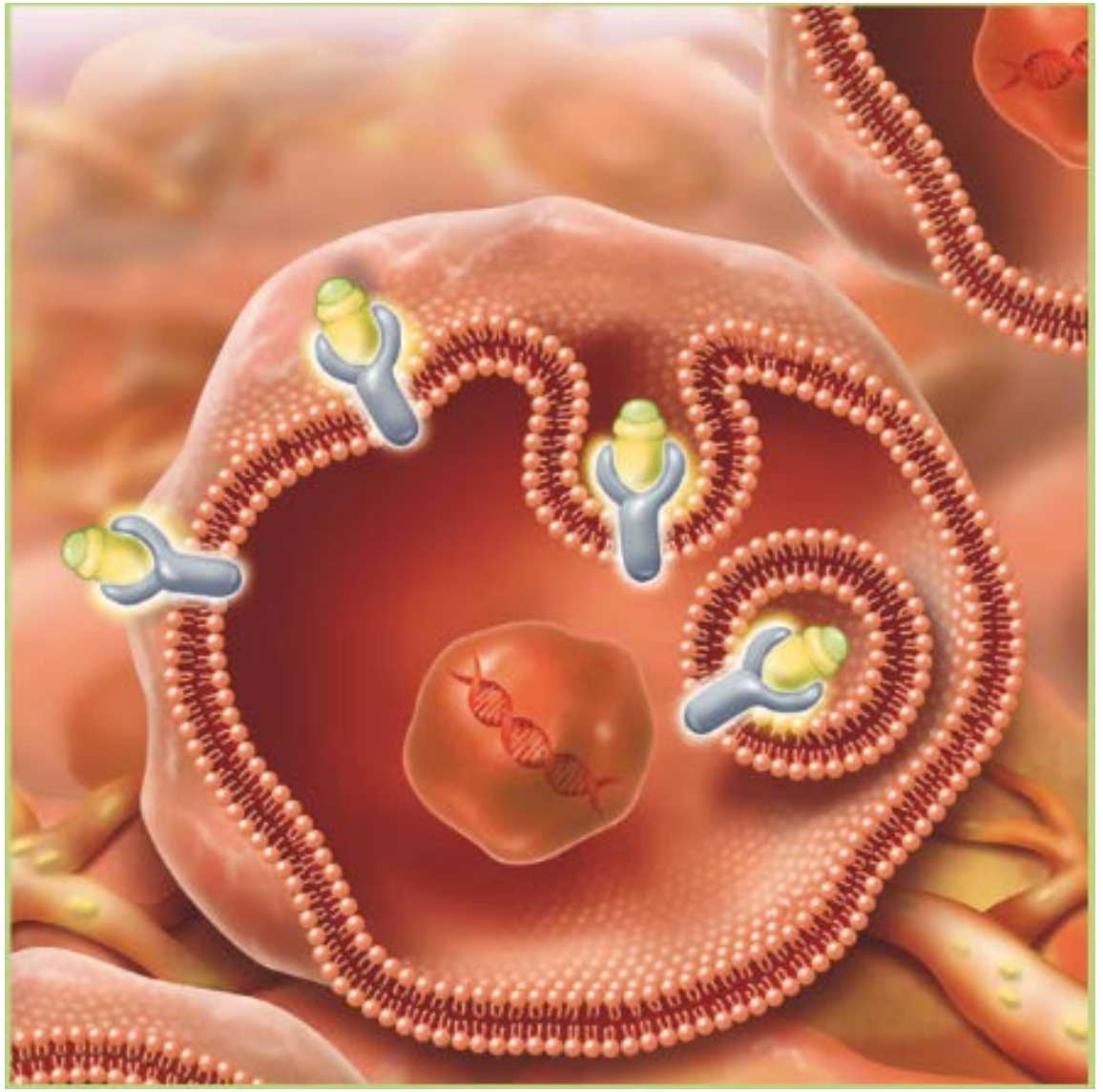


Inyección en el torrente sanguíneo

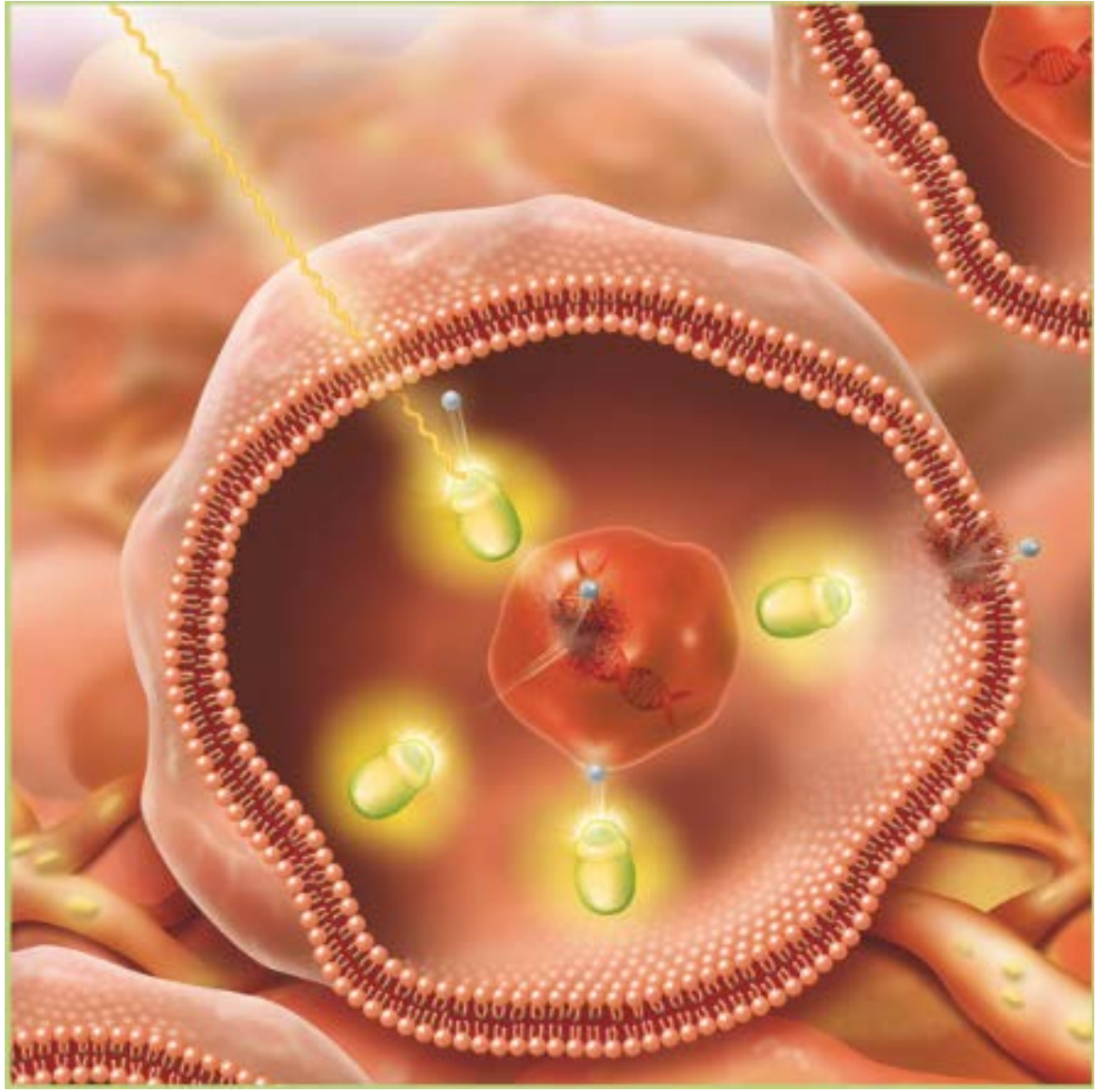
Concentracción en focos de TNE



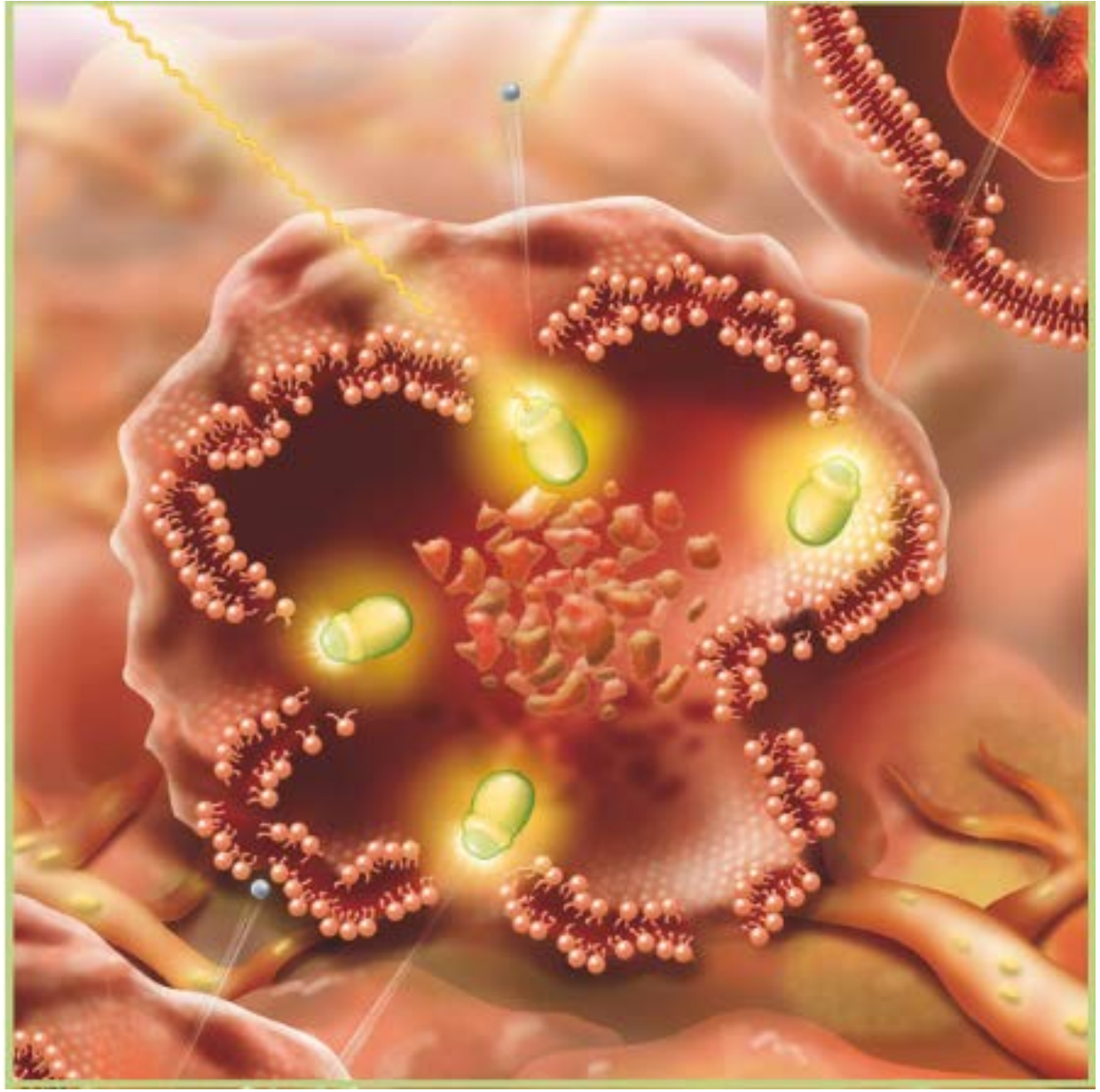
El radiofármaco se une a los receptores de somatostatina tipo 2 (SSR-2) sobreexpresados



El radiofármaco se introduce en la célula tumoral

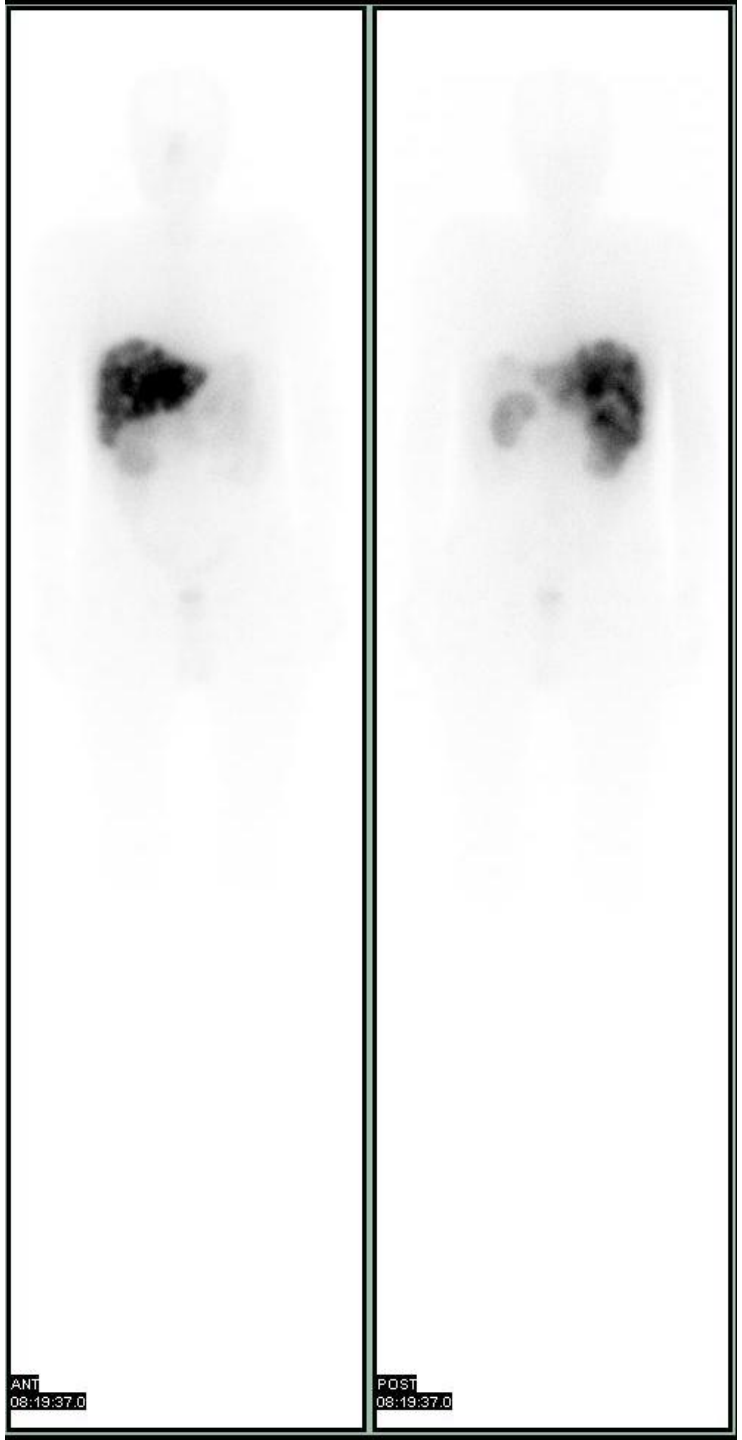


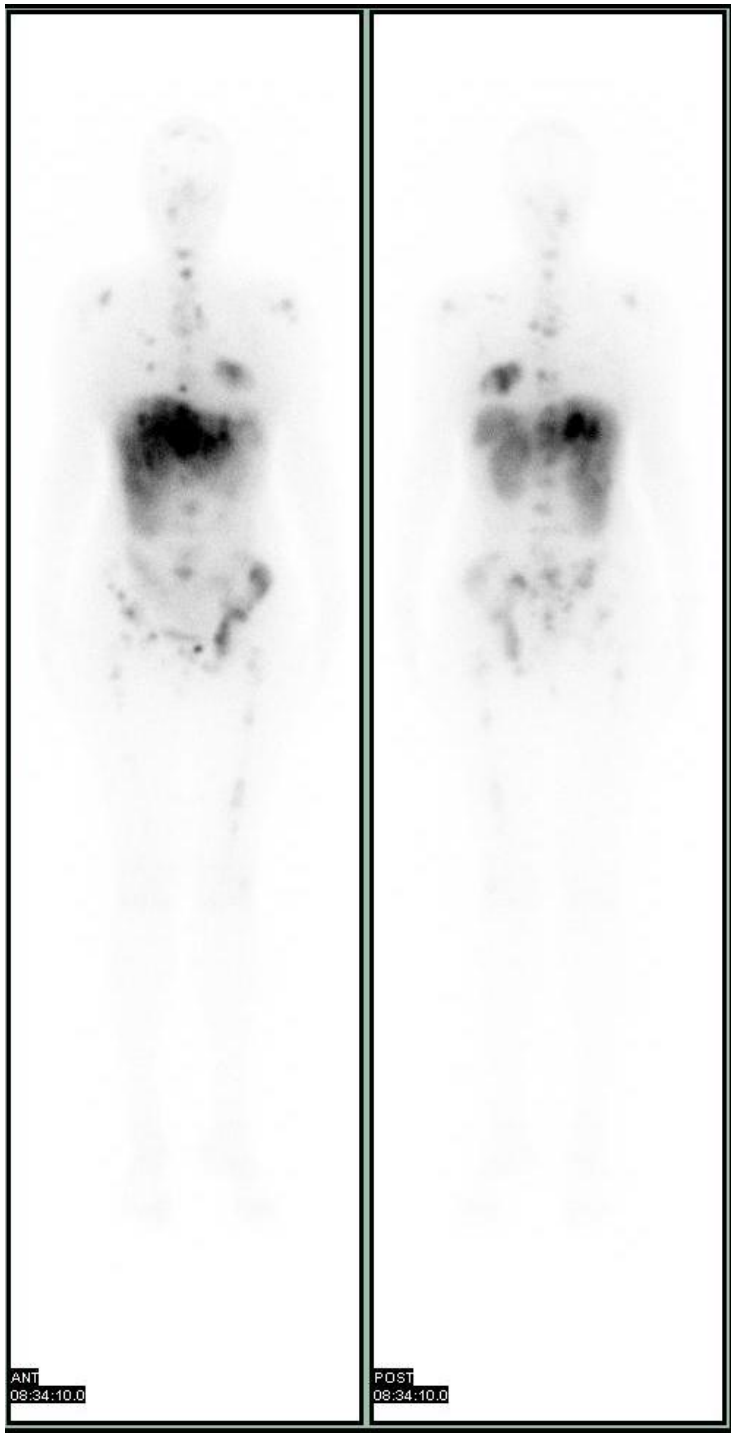
El radiofármaco emite radiación β en la célula tumoral

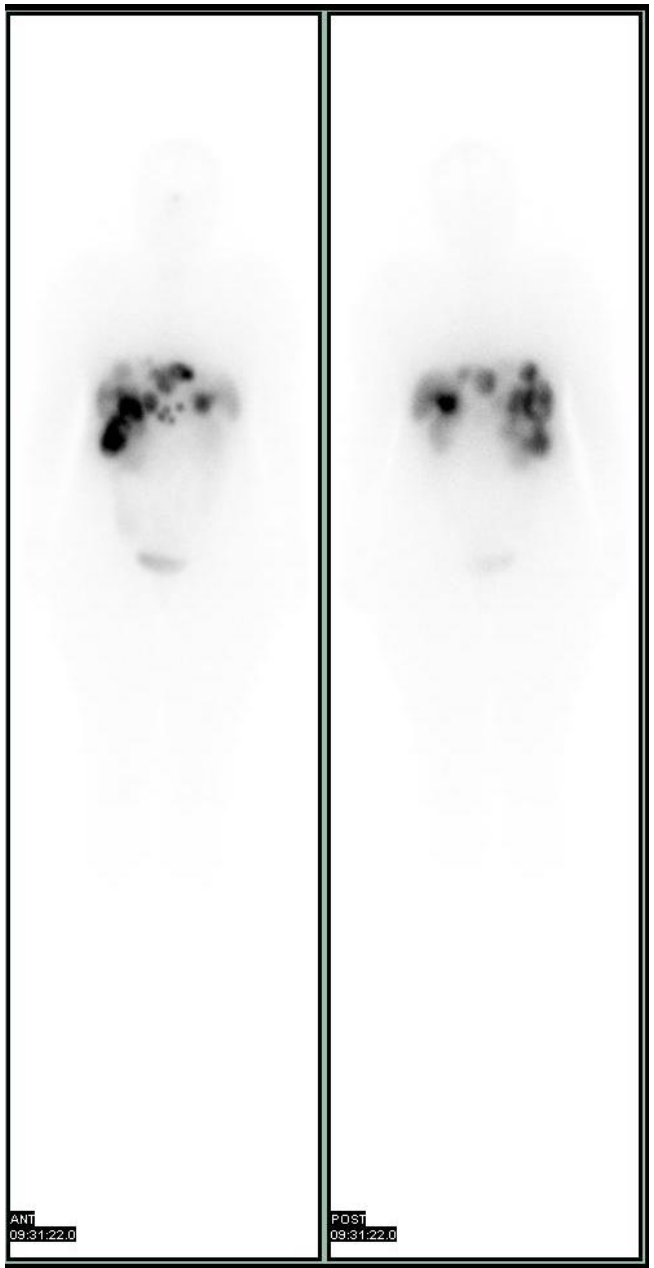


La radiación provoca la muerte de las células tumorales

Realización gammagrafía (SPECT/TC toracoabdominal) a las 24h del tratamiento.




ANT
08:34:10.0
POST
08:34:10.0

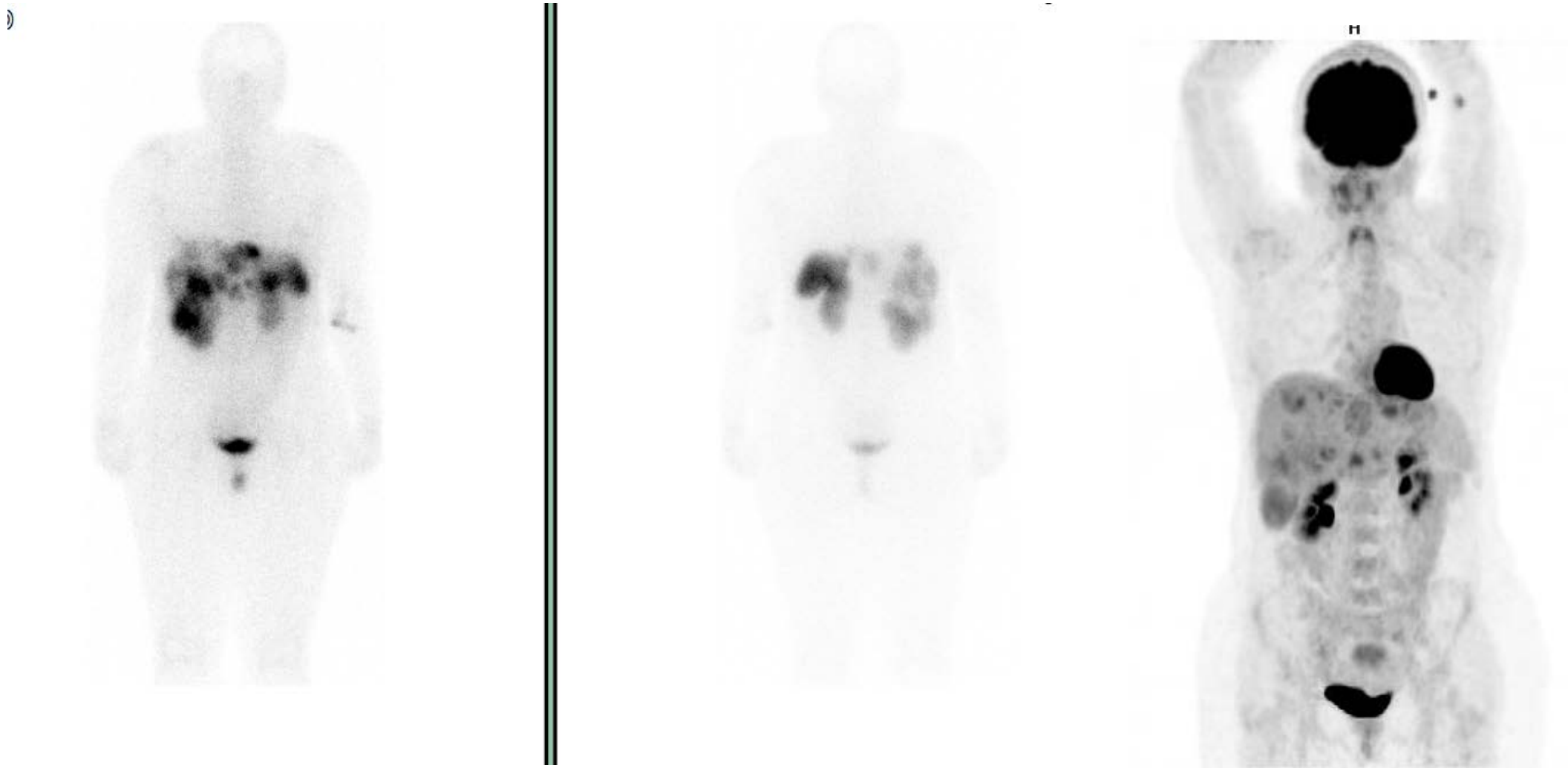

ANT
09:31:22.0
POST
09:31:22.0

		^{177}Lu-Dotatate (N=111)	
		Todos los grados	Grados 3-4
Tipo de efecto adverso		**%**	**%**
Desórdenes gastrointesti-nales	Náusea	59%	4%
	Vómito	47%	7%
	Diarrea	29%	3%
	Dolor abdominal	26%	3%
	Distensión abdominal	13%	0%
Desórdenes generales	Fatiga/Astenia	40%	2%
	Edema periférico	14%	0%
Desórdenes sistémicos hemato-lógicos y sistémicos	Trombocitopenia	25%	2%
	Linfopenia	18%	9%
	Anemia	14%	0%
	Leucopenia	10%	1%
	Neutropenia	5%	1%

	Visita	Basal	Tratamiento / Pruebas																									
	Semana	-3	0	4	6	8	12	14	16		20	22	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	cada 6 meses durante 3 años
	Terapia																									
Visita de evaluación		●			●			●				●				●			●			●			●	●
Analítica	Hemograma	●		●	●			●				●		●		●			●			●			●	●
	Bioquímica	●			●			●				●		●		●			●			●			●	●
	Test de embarazo	●	●		●	●		●	●			●	●	●		●			●			●				
Biomarcadores	CGA Sérica	●						●				●				●						●				●
Pruebas de imagen	TC/RM	●						●														●				●
	Análogos de somatostatina	●															●									cada 12-18 meses

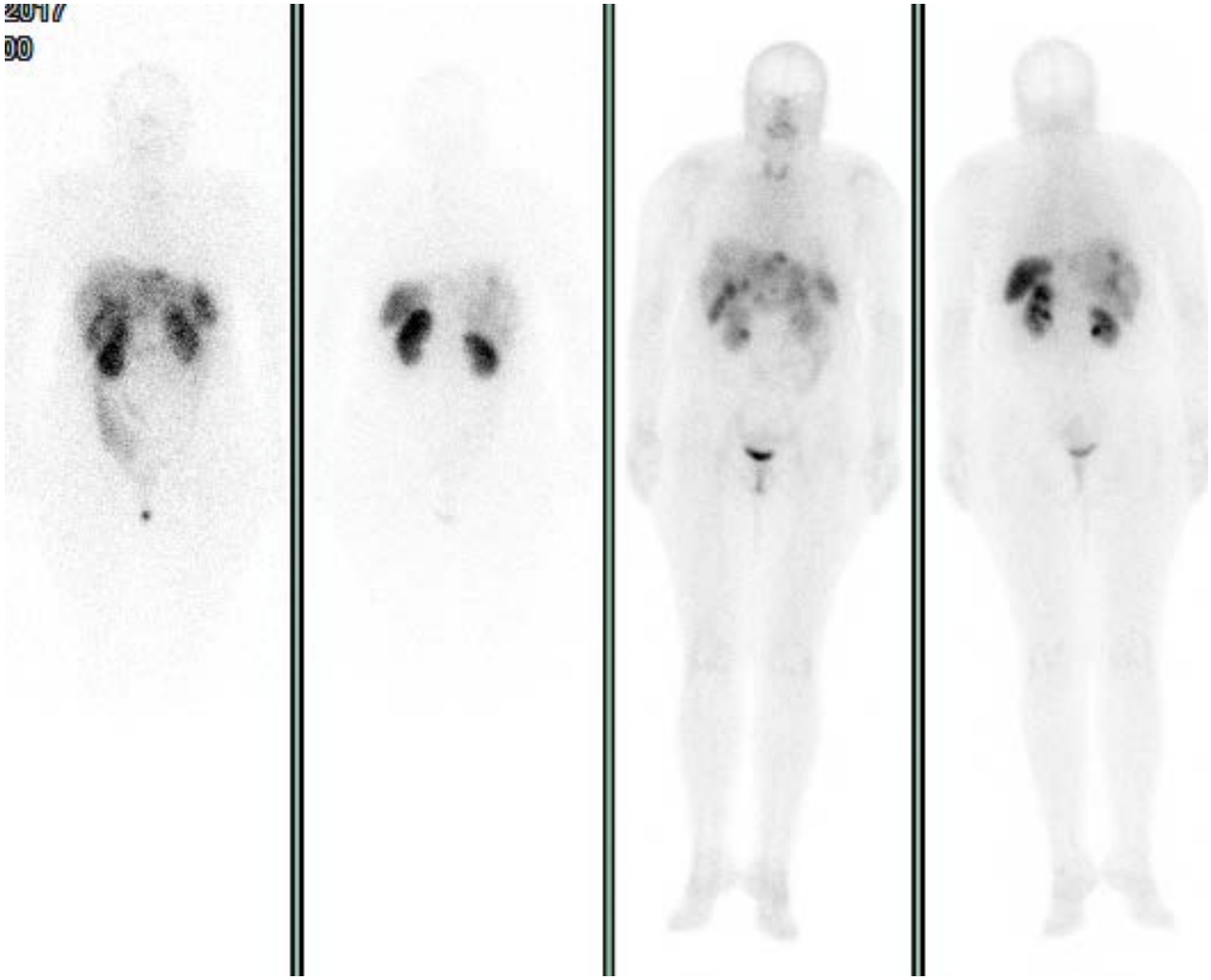
Imágenes de interés

- Paciente que ha recibido las cuatro dosis:
  - Octreoscan positivo previo al tratamiento.
  - Rastreo e imágenes tras la primera dosis.
  - Rastreo e imágenes tras la cuarta dosis.



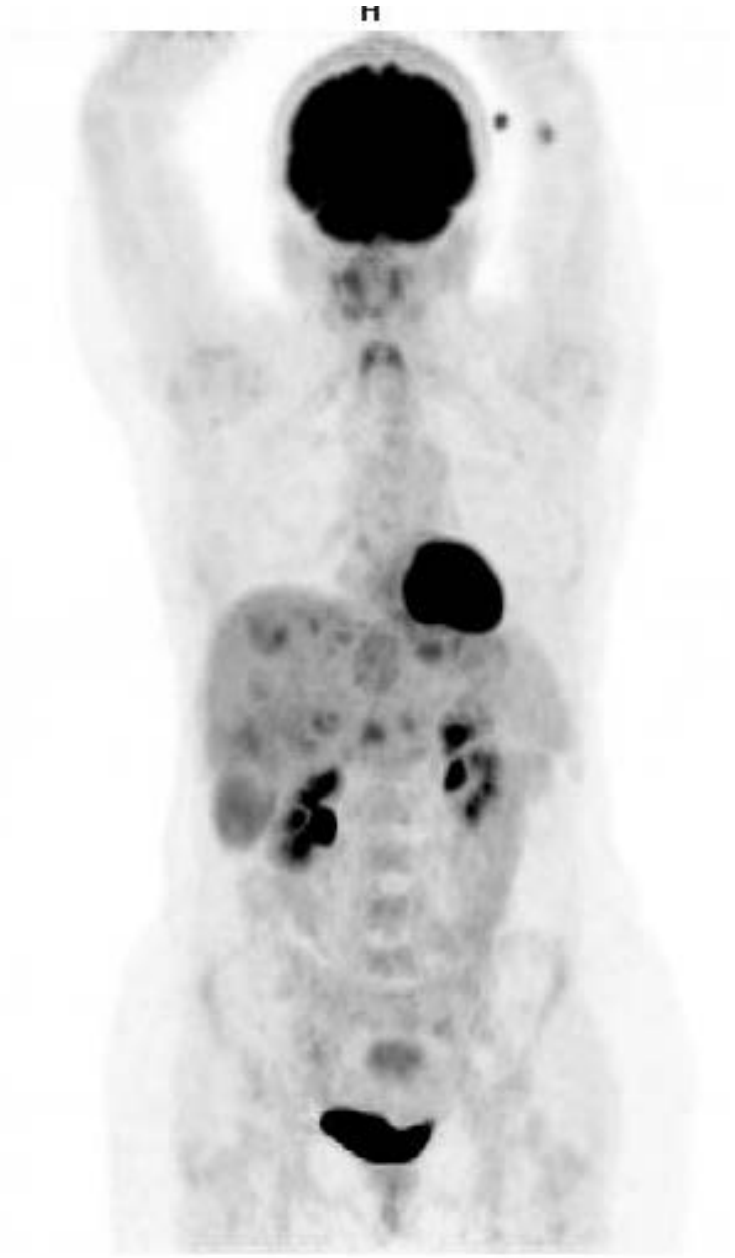
Octreoscan pre-tratamiento Febrero 2015

PET/TC pre-tratamiento Febrero/2015



Tektrotyd fin tratamiento enero 2017

PET/TC julio/2017 fin de tratamiento



PET pre-tratamiento

PET tras 4 ciclos de ^{177}Lu-DOTATATE

Ensayos con ^{177}Lu-DOTATATE

Denominación del estudio	ERASMUS	NETTER-1
Tipo	Fase I/II	Fase III
Localización	Rotterdam (Holanda)	Multicéntrico (UE, EE. UU.)
Número de pacientes	615	230
Tipo de paciente	TNE gastroenteropancreático y bronquial	TNE de intestino medio inoperable, metastásico
Estudio con comparador	No	Sí, brazo control con tratamiento con análogos de somatostatina a altas dosis

NETTER-1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruszniewski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

RESULTADOS NETTER-1

Mejoría significativa en c a:

	BRA	u-DOTATATE
Supervivencia libre de progresión		40 meses
Respuesta objetiva d		18%
Calidad de vid		+++
Supervivencia		+++

BENEFICIOS

Recomendaciones de protección radiológica

- A las 6 h de la administración del tratamiento se elimina por orina del 50% de la actividad administrada, por lo que el paciente podría ser dado de alta.
- Tasa de dosis a 1 m de distancia < 20-40 µSv/h para el alta.
- Durante la administración del tratamiento el paciente puede estar acompañado por un familiar tras un biombo plomado.
- Si permanece ingresado 24 horas, es para obtención de imágenes y para control de posibles efectos secundarios inmediatos.

CONCLUSIONES

- Los TNE necesitan un abordaje multidisciplinar
- La Medicina Nuclear es muy útil en el diagnóstico para diferenciar el grado de agresividad de los tumores y su pronóstico.
- Las características del tumor condiciona el tratamiento que va a recibir el paciente.
- EL TRATAMIENTO ES INDIVIDUALIZADO.
- Sólo se benefician de la terapia radiometabólica los pacientes con un Octreoscan/Tektrotyd positivo.
- El tratamiento con Lutathera® es sencillo de administrar, bien tolerado, estabiliza la enfermedad y mejora la calidad de vida.
- Las medidas de protección radiológica son mínimas.

CONSENSO DE MANEJO DE LA TERAPIA CON PÉPTIDOS MARCADOS CON RADIONÚCLIDOS (PRRT) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNEs)

Avalado por el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y por la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

Información y consejos para pacientes y familiares

GUÍA de TUMORES NEUROENDOCRINOS

"En la vida, no hay nada que temer,
solo hay que comprender"
-Marie Curie

THANK
YOU
GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
BOLZÏN
MERCI
BÏYAN
SHUKRIA
TINGKI
YAQHANYELAY
TASHAKKUR ATU
SUKSAMA
EKHMET
MEHRBANI
GRAZIE
MAAKE
KOMAPSUMNIDA
GOZAIMASHITA
EFCHARISTO
PALDIES
MINMONCHAR
MAKETAU
SPASSIBO
SNACHALHUYA
NUHUN
CHALTU
WABEEJA
MAITEKA
YUSPAGARÌTAM
HUI
GUI
HATUR
UNALCHÉESH
SPASIBO
DENKAUJA
NENACHALHYA
MERSI
ATTO
ANHIA
DHANYABAAD
EKOJU
SIKOMO
SANCO
MERASTAWHY
GAEJTHO
LAH
TAVTAPUCH
MEDAWAGSE
AGUYJE
FAKAAUE
BAIKA