

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia de lutecio-177 DOTATATE/TOC en pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados en estado avanzado. Ensayo clínico fase II

Efficacy of Lutetium-177 DOTATATE/TOC in Advanced Neuroendocrine Tumors

Amelia De los Reyes^a, Augusto Llamas-Olier^a, Alejandro Martí^a, Felipe Fierro-Maya^b, Leonardo Rojas^b, María Cristina Martínez^a, Carlos Eduardo Granados^a, Humberto Varela^a, Álvaro Calderón^a, Nathaly Barbosa^a, Nydia Delgado^c, Javier Rada^c, Diana Isabel Cuéllar^d, Alfonso Lozano^e, Yeinyer Muleth^f

Fecha de sometimiento: 17/04/2020, fecha de aceptación: 26/05/2020
Disponibile en internet: 31/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.132>

Abstract

Objectives: The National Cancer Institute first elaborated 177Lu-DOTATATE/TOC in 2009. The purpose of this study was to prove the efficacy of these radiopeptides in the palliative treatment of patients with progressive advanced inoperable neuroendocrine tumors (NETs).

Methods: A single-phase phase II open clinical trial was conducted in 13 adult patients with grade 1 y 2 NETs, with expression of somatostatin receptors in target lesions proven by Krenning Score 3 or 4 uptake in 99mTc-HYNIC TOC. Patients were treated with 177Lu-DOTATATE or 177Lu-DOTATOC (depending upon availability) at a projected acumulative activity of 600-800 mCi divided into 3-4 doses every 6-9 weeks always beginning with a fixed activity of 200 mCi and dosimetry during the first dose. The primary outcome was objective response to therapy.

Results: 13 patients (7 women) aged 63 ± 11.6 years with inoperable advanced NETs were included. The final therapeutic administered activity was 800 mCi, 600 mCi, 400 mCi and 200 mCi in 4, 7, 1 and 1 patients, respectively. The disease control rate at 6 and 12 months was 69.2% and 45.5%, respectively, only obtaining stable disease. Six patients died, 2 of them in the first 6 months. Median overall survival was 15.7 months from the last treatment dose.

Conclusions: The efficacy of the treatment with 177Lu-DOTATATE or 177Lu-DOTATOC radiopeptides elaborated in-house was confirmed, becoming a management alternative for patients with advanced NETs.

Keywords: Neuroendocrine tumors; Receptors, somatostatin; Lutetium-177; Nuclear Medicine; Radiopharmaceuticals.

Resumen

Introducción: En 2009, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) elaboró el 177Lu-DOTATATE/TOC. El propósito del estudio fue demostrar la eficacia de estos radiopéptidos en el tratamiento paliativo de pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) avanzados inoperables (metastásicos o localmente avanzados) y en progresión.

Métodos: Ensayo clínico abierto fase II de un solo brazo en 13 pacientes adultos con TNE grado 1 o 2, con expresión de receptores de somatostatina en lesiones blanco demostrada por captación Krenning 3 o 4 en 99mTc-HYNIC TOC. Los pacientes fueron tratados con 177Lu-DOTATATE o 177Lu-DOTATOC (según disponibilidad) a una actividad acumulativa proyectada de 600-800 mCi dividida en 3-4 dosis cada 6-9 semanas comenzando siempre con una actividad fija de 200 mCi y dosimetría con la primera dosis. El desenlace primario fue la respuesta objetiva calculada 6 y 12 meses después de la última dosis del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes (7 mujeres) de 63 ± 11,6 años con TNE avanzado inoperable y en progresión. La actividad final administrada fue de 800 mCi, 600 mCi, 400 mCi y 200 mCi en 4, 7, 1 y 1 pacientes, respectivamente. La

^a Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^c Grupo de Radiofarmacia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^d Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^e Grupo de Imágenes Diagnósticas, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^f Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

tasa de control de enfermedad a 6 y 12 meses fue de 69,2% y 45,5%, respectivamente, logrando únicamente enfermedad estable. Fallecieron 7 pacientes, 2 de ellos en los primeros 6 meses. La mediana de supervivencia global a partir de la última dosis del radiopéptido fue de 15,7 meses.

Conclusiones: Se corroboró la eficacia y la seguridad del tratamiento con los radiopéptidos en NETs avanzados.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos; Receptores de somatostatina; Lutecio; Medicina nuclear; Radiofármacos.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias bien diferenciadas que se caracterizan por una alta expresión de los receptores de somatostatina (SSTR) demostrable mediante la captación de análogos de somatostatina radiomarcados con indio-111(111In-pentetreotide), tecnecio-99m (99mTc-HYNIC TOC) o Galio-68 (68Ga-DOTATATE/ DOTATOC o DOTANOC). Los mismos análogos pueden entonces ser marcados con radionúclidos emisores de partículas beta, como el lutecio-177 (177Lu-DOTATATE o 177Lu-DOTATOC) y el itrio-90 (90Y-DOTATOC) y dirigirse específicamente contra los SSTR como blanco molecular con intención terapéutica. Este concepto de “tratar lo que se ha visto y confirmar lo que ha sido tratado” se conoce como teranóstica (1).

La terapia con radiopéptidos dirigidos (PPRT) contra receptores de somatostatina ha sido empleada exitosamente en pacientes con TNE avanzados, como lo muestra el reciente estudio Netter 1, único estudio aleatorizado fase III sobre la efectividad del 177Lu-DOTATATE (2); dicha terapia se ha incluido como una opción terapéutica de segunda o tercera línea en guías internacionales (3,4). Generalmente, las PPRT son bien toleradas siendo la médula ósea y los riñones los órganos limitantes de la dosis.

En Colombia se logró radiomarcarse el 99mTc-HYNIC TOC por primera vez en la radiofarmacia del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en 2007 (5) y se consiguió elaborar el 177Lu-DOTATATE en 2009 (6). Posteriormente, se elaboró el 177Lu-DOTATOC para servir como contraparte teranóstica del 99mTc-HYNIC TOC. Todos estos avances fueron el producto de diversos proyectos de desarrollo tecnológico en colaboración con el Organismo Internacional de Energía Atómica (Proyecto Nacional Col 60-11). Es así como 177Lu-DOTATATE o 177Lu-DOTATOC (177Lu-DOTATATE/TOC) no es una molécula universal, sino que requiere un desarrollo especial por parte de una radiofarmacia para cada grupo de investigación en particular. Por otra parte, el grupo de endocrinología oncológica del INC se encargó de liderar el grupo multidisciplinario de tumores neuroendocrinos con el fin de diagnosticar y tratar los casos de tumores neuroendocrinos cada vez en aumento en el país.

El presente estudio representa el primer ensayo clínico de 177Lu-DOTATATE o 177Lu-DOTATOC en Colombia. El objetivo de este estudio fue establecer la eficacia, la seguridad y el impacto sobre la calidad de vida de la terapia con 177Lu-DOTATATE o 177Lu-DOTATOC (177Lu-DOTATATE/TOC) radiomarcado en la radiofarmacia del INC, en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos, bien diferenciados, avanzados e inoperables y en progresión, que tuvieran sobreexpresión del receptor de somatostatina tipo 2 (puntaje de Krenning 3 o 4).

Materiales y métodos

Se hizo un ensayo clínico abierto fase II de un solo brazo en pacientes adultos con TNE gastroenteropancreáticos o de primario no conocido, funcionantes y no funcionantes, de grado histológico 1 o 2, en estado avanzado (metastásicos o localmente avanzados) con alta expresión de receptores de somatostatina confirmada en la gammagrafía con tomografía por emisión monofotónica (SPECT) con 99mTc-HYNIC TOC (captación tumoral grado 3 o 4) y progresión tumoral documentada durante o después del tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina. Se hizo confirmación histopatológica de todos los tumores en el INC. Se incluyeron pacientes con escala funcional de Karnofsky > 60 y expectativa de vida > 3 meses. Los pacientes incluidos accedieron voluntariamente a participar en el estudio. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Hemoglobina (Hb) > 8,8 g/dl
- Leucocitos (Leu) > 2 x 10³/μl
- Plaquetas (Plaq) > 80 x 10³/μl
- Bilirrubina total (BT) no mayor a 3 veces el límite superior de lo normal. Albúmina sérica > 3 g/dl, y tiempo de protrombina normal.
- Presencia de por lo menos una lesión medible en tomografía axial computarizada.
- Prueba de embarazo negativa y no estar lactando.

- Depuración de creatinina (Dep. crea) > 40 ml/min y creatinina sérica (Creat) < 1,5 mg/dl y/o filtración glomerular > 50 ml/min.
- Respecto a su tiempo máximo de vigencia de los parámetros, el hemograma debe ser \leq 1 mes, perfil hepático < 1 mes, pruebas función renal < 1 semana, TAC o RMN del área de estudio \leq 4 meses y HYNIC TOC < 6 meses.

También se excluyeron pacientes que ya hubieran recibido terapia con radionúclidos o que hubieran sido tratados con quimioterapia o radioterapia dentro de las 6 semanas previas a la terapia con el radioisótopo, así como pacientes con incapacidad para el seguimiento médico o que se rehusaran a participar en el estudio.

Los pacientes candidatos al tratamiento fueron seleccionados por el grupo multidisciplinario de tumores neuroendocrinos del INC (estudio de una sola institución) y se verificó el cumplimiento de los criterios de selección. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del INC en septiembre de 2009 y por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) en mayo de 2012 y todos los pacientes otorgaron consentimiento informado para participar en el estudio en concordancia con la declaración de Helsinki.

Preparación del radiofármaco

El mismo día de la terapia se realizó la radiomarcación de los péptidos ^{177}Lu -DOTATATE o ^{177}Lu -DOTATOC en la radiofarmacia de alta complejidad del INC. Se seleccionaron los péptidos DOTATATE o DOTATOC indistintamente, dependiendo de la disponibilidad comercial, en vista de que Velikyan et al. demostraron que no había diferencias significativas en su uso para estadificación de tumores neuroendocrinos (7).

Tratamiento

Se administró terapia con ^{177}Lu -DOTATATE o ^{177}Lu -DOTATOC a una actividad fija de 200 mCi (7,4 GBq) en infusión intravenosa cada 6 a 9 semanas con la meta de administrar 4 dosis. Se hizo una dosimetría después de la primera dosis para calcular la actividad total dividida en 3 o 4 dosis para no sobrepasar los límites de dosis para médula ósea (2 Gy) y riñones (23 Gy). Con este valor se calculó la actividad total que podía recibir cada paciente para no sobrepasar estas dosis de seguridad. La nefroprotección se llevó a cabo asegurando adecuada hidratación y mediante la infusión

intravenosa de aminoácidos (100 ml de L-lisina HCl al 2,5% y L-arginina HCl al 2,5%). La infusión se inició 30 minutos antes de la administración del radiofármaco y se continuó durante 4 horas. El radiofármaco fue coadministrado durante 15 minutos empleando una segunda bomba de infusión blindada.

A todos los pacientes del estudio se les evaluaron las reacciones adversas inmediatamente después de la terapia y durante el tiempo de seguimiento. Antes de cada dosis se evaluó: la función renal cuantificando la filtración glomerular con $^{99\text{mTc}}$ -DTPA, el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina sérica; la función hepática cuantificando transaminasas (AST y ALT), bilirrubinas y fosfatasa alcalina, y la reserva hematológica cuantificando eritrocitos, hemoglobina, plaquetas y leucocitos. También se evaluó el estado general de los pacientes. A los pacientes en tratamiento concomitante con análogos de somatostatina se les suspendió el octreótide subcutáneo de acción corta 24 horas antes de la terapia y el octreótide de acción prolongada o el lanreotide autogel entre 4 y 6 semanas antes de la terapia con radiopéptidos.

Dosimetría

Después de la primera terapia PPRT, a todos los pacientes se les realizó una dosimetría en una gammacámara Siemens Signature con la cual se adquirieron rastreos de cuerpo completo (anterior y posterior), a las 24 y 48 horas, y 7 días posteriores a la administración de la primera dosis de terapia. El análisis de imágenes se realizó usando el software ImageJ (8) por el método de las vistas conjugadas teniendo en cuenta la atenuación, el fondo radiactivo y el decaimiento físico, siguiendo el protocolo del MIRD 16 (9). Las dosis absorbidas fueron calculadas usando OLINDA/EXM 1.0 (10). Se calculó la dosis biológica equivalente (BED) en riñones usando el modelo lineal cuadrático, aplicando las actividades terapéuticas divididas en varias dosis (11) y asumiendo un tiempo medio de reparación del daño subletal de 2,8 horas y un factor α/β de 2,6 Gy (12). Las dosis individuales de los riñones, el hígado y el bazo fueron calculadas para todos los pacientes, esto con el fin de calcular las dosis específicas para cada paciente.

Seguimiento

Para la evaluación de la toxicidad se emplearon los criterios del Southwest Oncology Group (SWOG) (13), dividiéndola en aguda, subaguda y tardía. La toxicidad aguda se evaluó registrando los síntomas inmediatos luego de la infusión del radiofármaco hasta las primeras

48 horas; la toxicidad subaguda se evaluó a los 8 días hasta las 6 semanas posteriores a la administración de cada terapia y se tuvieron en consideración las determinaciones de laboratorio para la función hepática, renal y hematológica. La toxicidad tardía se valoró a los 6 y 12 meses luego de la última dosis, evaluando los síntomas y las funciones hepática, renal y hematológica. Acorde con los criterios SWOG, la toxicidad se clasificó en 4 grados registrando el grado más severo de toxicidad ocurrido durante el periodo de evaluación (13).

Evaluación de respuesta

La evaluación de la respuesta tumoral se realizó cada 6 meses a partir de la última terapia inyectada, hasta completar 12 meses, mediante tomografía computarizada (CT) y se empleó el sistema RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) para determinar la respuesta lograda (14). El resultado fue calificado como respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable o progresión. El desenlace primario fue la tasa de control de enfermedad definida como el número de pacientes que obtuvieron RC, RP o enfermedad estable al término de 12 meses de seguimiento después del último ciclo de tratamiento. Como desenlaces secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión, la calidad de vida y la toxicidad. El análisis final para el desenlace de supervivencia global se hizo con corte a diciembre de 2018.

Análisis estadístico

La información recolectada fue descrita empleando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con las características de la distribución de cada una de las variables continuas. Se estimó la función de supervivencia bajo el supuesto de proporcionalidad mediante el método de Kaplan-Meier. Se determinó el tiempo de supervivencia global desde el diagnóstico y desde la administración de la última terapia, considerando censurados los casos que hasta diciembre de 2018 no hubieran presentado el evento y aquellos que se perdieron durante el seguimiento, en los cuales no se pudiera establecer el estatus final.

Calidad de vida

Se evaluó la calidad de vida durante la administración de la terapia y a los 6, 12, 18 y 24 meses posteriores a la finalización del tratamiento, empleando la escala FACT-G. Esta herramienta permitió medir la calidad de vida en el paciente con cáncer de manera general y evaluó las siguientes dimensiones: situación de salud

física general (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems) y capacidad de funcionamiento personal (7 ítems). Cada ítem se puntuó en una escala tipo Likert de cinco niveles que van desde cero (nada) hasta cuatro (muchísimo), con puntajes obtenidos en cada uno de los dominios entre 0 y 28. El puntaje final, que representó la suma de las cuatro divisiones anteriores, oscila entre 0 y 108 puntos. A mayor puntaje mayor calidad de vida, sin embargo, no existe un punto de corte. Nota: FACT G ha sido evaluado en pacientes con cáncer general y avanzado, lo que demuestra una excelente fiabilidad y validez y es un instrumento ampliamente usado en calidad de vida en oncología. Esta escala ha sido validada en diferentes países, incluido Colombia, mostrando una consistencia aceptable cuando se evalúa en un grupo de pacientes (15,16).

Resultados

Durante el tiempo de reclutamiento (27 noviembre de 2013 al 15 julio de 2016) 13 pacientes cumplieron con los criterios de elegibilidad. La tabla 1 resume las características clínicas de los pacientes. La edad promedio fue 63 años (DE 11,6) y los pacientes tuvieron un promedio de índice de Karnofsky de 88 (DE 9,26). Todos los pacientes presentaron enfermedad metastásica voluminosa a nivel abdominopélvico. Además, se encontró metástasis torácica (5 casos), osteoarticular (3 casos) y en cabeza y cuello (1 caso). Con respecto a los tratamientos recibidos previamente, 12 pacientes recibieron análogo de somatostatina, dos recibieron quimioterapia y uno radioterapia.

Aunque se proyectaban 4 ciclos de 200 mCi por cada paciente, las dosis administradas fueron inferiores en algunos casos, bien fuera por el cálculo de las dosis individuales por medio de la dosimetría o dependiendo de la función renal y la toxicidad a otros órganos durante el curso de la administración. Se proyectaron 3 dosis terapéuticas (600 mCi) en 4 pacientes, de los cuales uno abandonó el estudio después de la primera dosis de tratamiento, pero se incluyó en el análisis de supervivencia. En los 9 pacientes restantes se proyectaron 4 dosis terapéuticas (800 mCi) de los cuales 4 completaron las dosis programadas, 4 recibieron solo 3 dosis por deterioro de su condición clínica y uno falleció después de la segunda dosis.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC

Características	recuencia absoluta N = 13
Sexo	
Femenino	7
Masculino	6
TNE	
Grado 1	6
Grado 2	7
Tumor primario	
Desconocido	8
Páncreas	4
Intestino delgado	1
Terapias recibidas (dosis acumulada)	
< 3 (<600 mCi)	2
3 (600 mCi)	7
4 (800 mCi)	4

La tasa de control de la enfermedad a los 6 meses después de la última dosis de terapia fue del 69,2%. En el mismo periodo, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron del 84,6% y 74,6%, respectivamente y se presentaron 2 fallecimientos. A los 12 meses luego de la última dosis, se encontró enfermedad estable en 5 pacientes (45%), progresión en 1 paciente (9%) y habían fallecido 4 (36%) de los pacientes (tabla 2). El estatus final para los 13 pacientes a diciembre de 2018 (mediana de seguimiento de 38 meses) fue: 3 (23%) pacientes con enfermedad estable, 3 (23%) en progresión y 7 (53,8%) fallecidos.

Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 38 meses. En total fallecieron 7 pacientes (53,8%) de los cuales, como se mencionó previamente, 2 fallecieron antes del sexto mes luego de la última dosis de terapia. Otros 4 pacientes fallecieron antes del duodécimo mes postrapia, 2 de ellos por progresión de la enfermedad, uno por evento coronario agudo y uno por leucemia mieloide aguda, que los investigadores establecieron como relacionada a la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC. Finalmente, un paciente falleció antes de 24 meses postratamiento y correspondió al sujeto que solo recibió la primera dosis de terapia y falleció por progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia global a partir de la última dosis del radiopéptido fue de 15,7 meses (fig. 1) y a partir del diagnóstico fue estimada en 93 meses.

Tabla 2. Evaluación de respuesta 6 y 12 meses después de la última dosis de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC

Sujeto	6 meses	12 meses
1	Control de enfermedad	Control de enfermedad
2	Control de enfermedad	Muerte
3	Control de enfermedad	Control de enfermedad
4	No evaluable	No evaluable
5	Control de enfermedad	Muerte
6	Muerte	.
7	Control de enfermedad	Progresión
8	Muerte	.
9	Progresión	Muerte
10	Control de enfermedad	Muerte
11	Control de enfermedad	Control de enfermedad
12	Control de enfermedad	Control de enfermedad
13	Control de enfermedad	Control de enfermedad

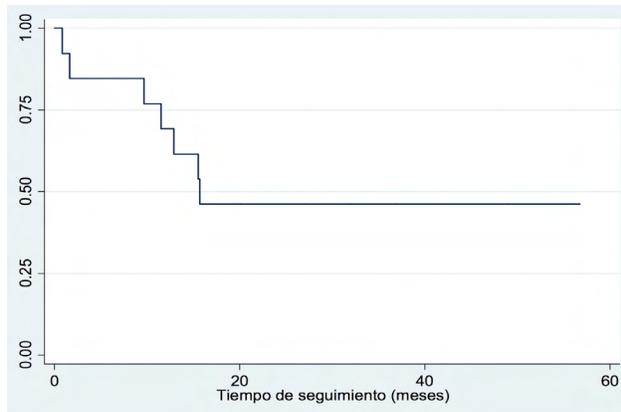


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global luego de la última dosis de terapia.

Evaluación de calidad de vida

La figura 2 muestra el comportamiento en la puntuación de calidad de vida de este grupo de pacientes. Se encuentra que fue estable durante el periodo de administración de la terapia (T1 a T6), particularmente en los dominios “estado emocional” y “funcionamiento personal”, y se presentó un ligero aumento en la puntuación del dominio “salud física” finalizando este periodo. Durante el seguimiento (T7 a T10) se observó la misma tendencia en el aumento del puntaje en el dominio “salud física” y un ligero aumento en el dominio de “funcionamiento personal”, mientras que los dominios “estado emocional” y “ambiente familiar y social” permanecieron con tendencia estable.

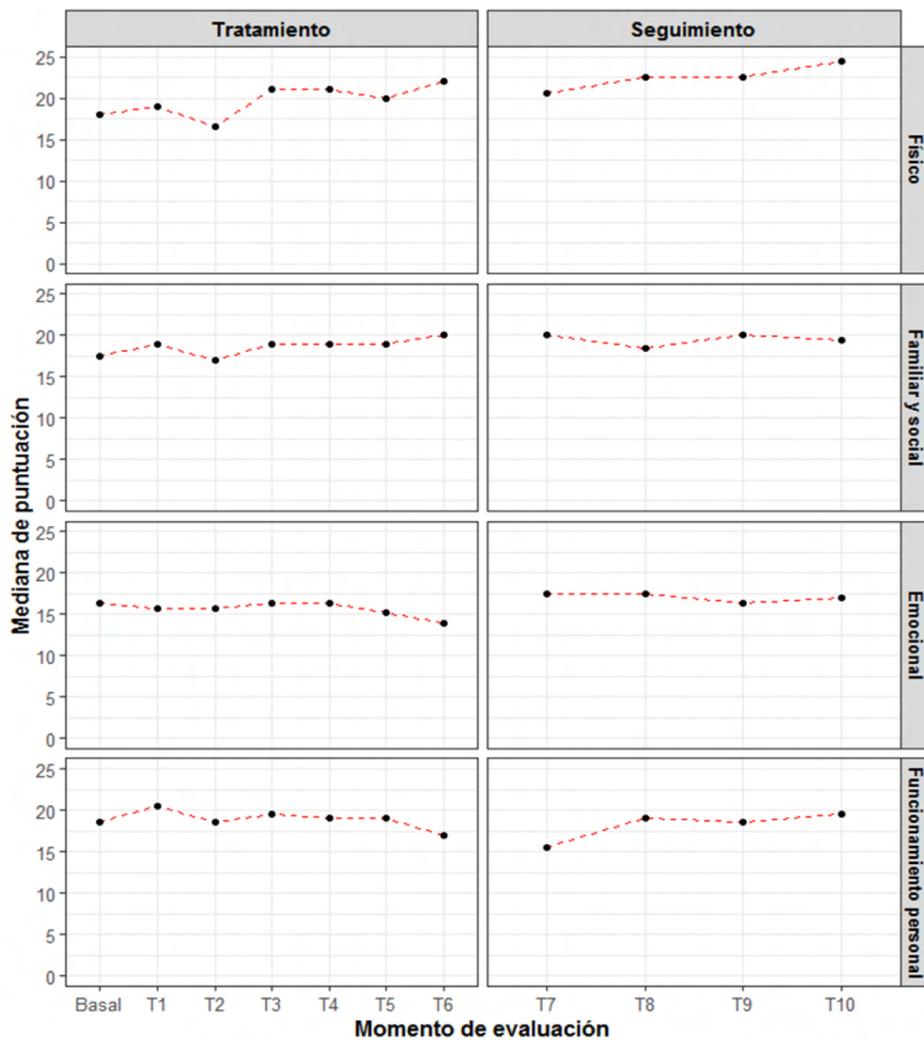


Figura 2. Comportamiento en la evaluación de calidad de vida durante el tiempo de tratamiento y seguimiento postratamiento.

Seguridad

Todos los pacientes (13) tuvieron al menos un evento adverso durante el ensayo. La mayoría de los efectos adversos que se presentaron 24 a 48 horas después de la infusión del radiofármaco fueron de toxicidad grado I a II (fig. 3a). Solamente en un paciente se presentó toxicidad grado III con relación a la infusión de aminoácidos luego del primer ciclo, lo cual hizo que desistiera del tratamiento.

La toxicidad subaguda fue principalmente grado I a II (fig. 3b). La toxicidad hematológica se evidenció en un caso con disminución simultánea en el recuento total de leucocitos y plaquetas, los demás casos mostraron alteración en uno solo de los parámetros hematológicos evaluados. La toxicidad renal (grado I a II) se presentó en 6 sujetos evidenciada principalmente por la presencia de proteinuria o hematuria sin alteración de los niveles de creatinina ni de filtración glomerular. La toxicidad hepática grado I a II se evidenció en 3 pacientes y se presentaron 3 casos de toxicidad grado III a IV con aumento simultaneo de transaminasas y fosfatasa alcalina en 2 de ellos. Con respecto a los síntomas durante la evaluación de toxicidad subaguda, la diarrea y el dolor abdominal permanecieron entre grado I a II en 10 de los 13 pacientes.

La toxicidad crónica a los 6 meses (fig. 3c) fue evaluable en 10 pacientes debido al fallecimiento de dos de ellos y el desistimiento de otro. La toxicidad hematológica grado I a II se mantuvo en 5 pacientes con alteración de hemoglobina, recuento de leucocitos o plaquetas. Un paciente desarrolló toxicidad hematológica grado IV a los 9 meses luego de la última terapia (síndrome mielodisplásico). La toxicidad hepática grado I a II persistió en un paciente y de los 3 pacientes con toxicidad hepática subaguda grado III, dos se recuperaron y el otro falleció por progresión de su enfermedad. La toxicidad renal grado I a II persistió en 2 pacientes con presencia de proteinuria y hematuria en uno de ellos.

A los 12 meses habían fallecido 4 pacientes, por lo que se evaluó la toxicidad en los 7 pacientes sobrevivientes (fig. 3c). Todos los sujetos presentaron toxicidad grado I a II con persistencia de los casos de toxicidad hepática y renal, y disminución de casos de toxicidad hematológica.

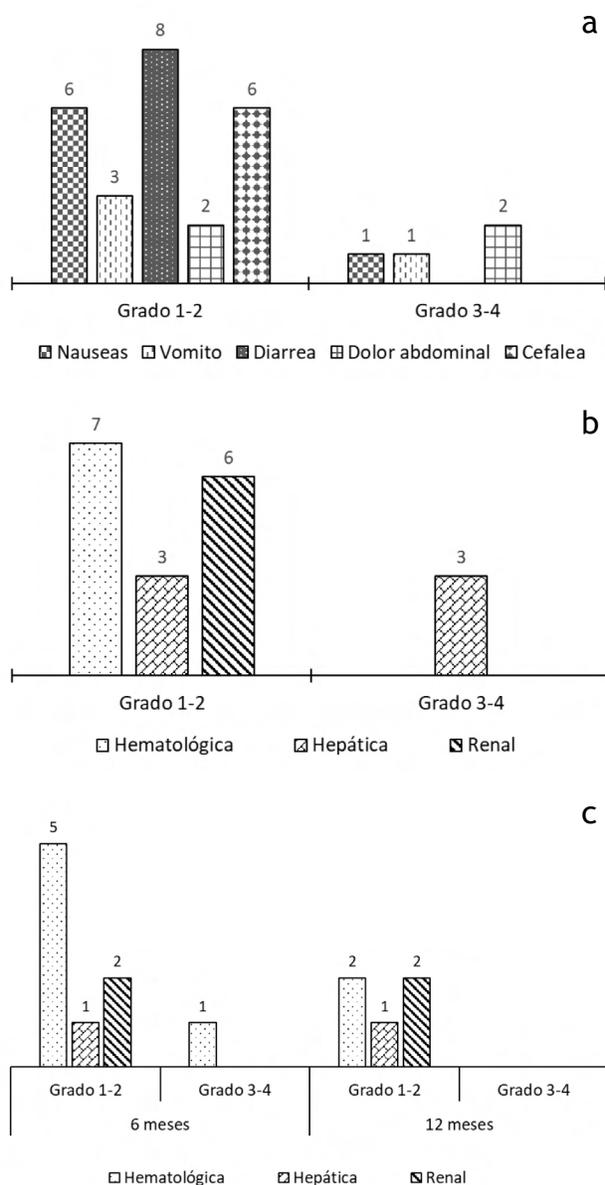


Figura 3. Frecuencia de toxicidad aguda, subaguda y crónica presentada en los pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC.

Resultados de dosimetrías:

Los rangos de dosis absorbida por cada uno de los órganos sólidos evaluados fueron muy variables, encontrando los valores más bajos en el hígado (menor a 3,3 Gy para el 75% de los pacientes). En el caso de la dosis renal absorbida, 50% de los pacientes mostraron valores entre 2,3 a 4,4 Gy (fig. 4). Asumiendo que los cambios cinéticos son despreciables entre ciclos, tras la administración de los cuatro ciclos se obtiene un

promedio de dosis renal de 15,5 Gy y una dosis biológica equivalente de 17,1 Gy, estando ambas por debajo de la restricción de dosis de 23 Gy, como dosis máxima. La dosis absorbida en médula ósea fue menor de 240 mGy para el 75% de los pacientes con una mediana de 170 mGy. Solo dos de los pacientes superaron la restricción de dosis de 2 Gy a médula con 2,6 Gy y 3,4 Gy, respectivamente.

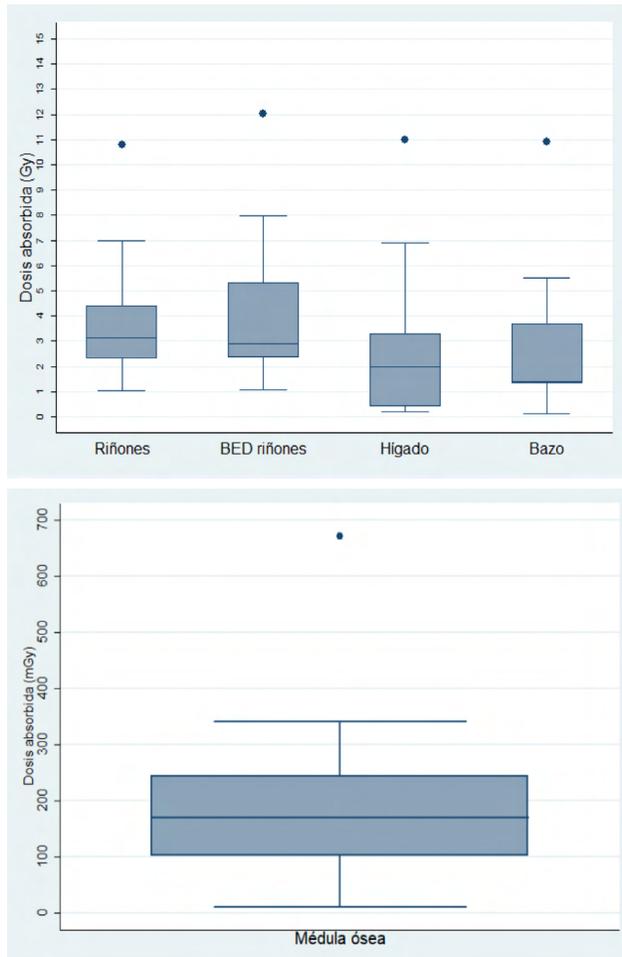


Figura 4. Dosis absorbidas en órganos sólidos y en médula ósea de los 13 pacientes para la primera dosis de ^{177}Lu -DOTATATE/TOC.

Discusión

La incidencia de tumores neuroendocrinos ha aumentado en el mundo (17-20). En Colombia no se cuentan con datos nacionales de casos, pero los registros del INC incluyen un total de 301 pacientes diagnosticados con TNE entre 2004 y 2014, siendo los intestinales y los pancreáticos un tercio de ellos, que a su vez se presentaron mayoritariamente

en estado avanzado a nivel locorregional o a distancia (21) impidiendo que estos pacientes puedan ser sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa, similar a lo reportado en otras series (22).

La terapia con los radiopéptidos ^{177}Lu -DOTATATE y ^{177}Lu -DOTATOC es una opción terapéutica sistémica para los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados metastásicos o localmente avanzados no operables siempre y cuando se demuestre sobreexpresión de receptores de somatostatina. La evidencia de su eficacia proviene de estudios retrospectivos (23-25), algunos prospectivos (26,27) y a la fecha, un único estudio controlado de fase III (2), no obstante, se incluye como una opción terapéutica de segunda o tercera línea en las guías de sociedades internacionales (3,4).

En el presente estudio, la tasa de control de la enfermedad (definida como el número de pacientes que obtuvieron RC, RP o enfermedad estable) a los 6 meses después de la última dosis de terapia se observó en 9 pacientes (69,2%), 7 de los cuales tenían enfermedad estable y 2 respuesta parcial. Teniendo en cuenta que la progresión tumoral fue un criterio de selección de pacientes, la estabilización de la enfermedad puede contribuir a una mayor supervivencia global (28).

Varios estudios de brazo único y series clínicas proveen datos comparables sobre el beneficio en pacientes que reciben ^{177}Lu -DOTATATE. Por ejemplo, Kwekkeboom et al. encontraron remisiones de tumorales parciales o completas en 2% a 28% de 310 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Respuestas menores con disminución del tamaño tumoral de más de 25% y menos de 50% en el 16% de los pacientes y una mediana de tiempo de progresión de 40 meses (26). Mientras que Brabadenr et al. encontraron respuesta objetiva de 39%, enfermedad estable en 43% de los pacientes y supervivencia libre de enfermedad de 29 meses y supervivencia global de 63 meses en pacientes con tumores neuroendocrinos bronquiales y gastroenteropancreáticos (29).

Por otra parte, el estudio de fase 3, NETTER-1, comparó ^{177}Lu -DOTATATE versus altas dosis de octreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos de intestino medio grado 1 y 2 metastásicos, o localmente avanzados, en progresión (2) y se encontró una mediana de supervivencia libre de progresión mayor para el grupo tratado con ^{177}Lu -DOTATATE comparado con el control (HR de 0,21 (IC 95% 0,13-0,33)). Adicionalmente, la tasa de control de enfermedad con ^{177}Lu -DOTATATE

fue de 18% contra 3% del brazo de control al final del seguimiento (2).

El resultado encontrado en el presente estudio de enfermedad estable a los 12 meses luego de la última dosis en el 45,5% de los pacientes es comparable con la tasa de respuesta reportada con otras terapias tales como everolimus (mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 11 meses en páncreas) (30) y en primarios de otras localizaciones (31) o con la mediana de SLP lograda con sunitinib en páncreas (11 meses) (32). La tasa de SLP es inferior a la encontrada en el estudio NETTER-1 para pacientes con primario intestinal (SLP a 20 meses del 65%). Sin embargo, son poblaciones no comparables dado que en el presente estudio se incluyeron 8 pacientes (61,5%) con primarios de origen desconocido y 4 pacientes (30,7%) con primarios pancreáticos. También es inferior a la reportada por Paganelli et al. (mediana de SLP de 36 meses) y a la reportada por Kwekkeboom et al. (mSLP 40 meses) (26), pero también ambos estudios se incluyeron mayoritariamente pacientes con primario intestinal (79% y 60% respectivamente).

La mediana de supervivencia a partir de la última dosis fue de 15,7 meses y la supervivencia global (SG) desde el diagnóstico de 93 meses. En el presente estudio se incluyeron pacientes con tumores metastásicos de los cuales un 30% fueron de primario pancreático y 53% fueron de grado histológico 2, factores que se correlacionan con un pronóstico más adverso, concordante con un reciente estudio multicéntrico retrospectivo sobre factores de riesgo en pacientes con TNE pancreáticos metastásicos, que incluyó pacientes del INC. Allí se evidenció que el deterioro en el estado funcional (ECOG ≥ 2), las metástasis sincrónicas, el Ki-67 $\geq 10\%$, y una fosfatasa alcalina elevada se correlacionaban significativamente con un incremento en el riesgo de muerte, con una supervivencia a 5 años del 62% y a 10 años del 33,8% (33).

Es importante recordar que la evaluación de respuesta a terapias como los tratamientos con radionúclidos debe hacerse con algunas consideraciones especiales como, por ejemplo, el crecimiento temporal de los diámetros de las lesiones por cambios inflamatorios inducidos por la radiación (pseudoprogresión). Por ello, los tiempos de evaluación de respuesta empleando criterios RECIST o los criterios SWOG se realizan en tiempos diferentes a los realizados en otras terapias (29). También se han reportado efectos terapéuticos clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes

tratados que incluyen alivio de los síntomas, mejoría en la calidad de vida y respuesta radiológica (34,35).

El tratamiento fue en general bien tolerado con efectos adversos que fueron leves; la diarrea, la cefalea y el dolor abdominal se relacionan con la sintomatología de la enfermedad de los pacientes. Por otra parte, las náuseas y el vómito son atribuibles a la infusión de aminoácidos que se hace como un mecanismo nefroprotector, y generalmente se presentaron durante los dos primeros ciclos de tratamiento. Solamente en un paciente se registró un evento hematológico de severidad 4 (síndrome mielodisplásico), el cual junto con la leucemia es un evento adverso reportado en series anteriores en un 2% (2).

La literatura disponible concuerda con los datos presentados ya que, si bien la toxicidad hematológica es frecuente, la mayoría de los eventos son transitorios, leves (grado 1 principalmente) y reversibles. Aunque en el presente estudio se encontró un paciente de edad avanzada con un TNE pancreático metastásico a hígado quien fue diagnosticado con leucemia mieloide aguda a los 9 meses de la tercera y última dosis (dosis acumulada 600mCi), la hematotoxicidad grave (grado 3 o 4 según clasificación OMS) es poco común (2% a 3,6%) y existe muy baja aparición de leucemias o mielodisplasias (2% a 3%) con una mediana de aparición a los 24 meses, generalmente no prevenible. La quimioterapia previa puede ser un factor de riesgo hematológico, al igual que las dosis elevadas de radiactividad (36).

Del mismo modo, la toxicidad renal es poco frecuente, reportándose 1 caso en 201 pacientes tratados con 177Lu-DOTATATE (1). Esta toxicidad es debida a su depuración renal, la vida media prolongada del radiofármaco y a la dosis empleada. Los efectos renales son evidentes entre los 6-12 meses hasta 5 años postterapia, lo que genera nefropatía en el 5% de los pacientes tratados a dosis de 23 Gy. La nefrotoxicidad del 177Lu-DOTATATE es menor comparada con la terapia administrada radiomarcando el péptido con 90Y-DOTATATE, debido al menor rango de penetración de sus partículas y al empleo de aminoácidos nefroprotectores (L-arginina y L-lisina). Antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial son factores de riesgo para esta toxicidad (37). La toxicidad renal en nuestro estudio se mantuvo con la misma baja frecuencia.

Los valores estimados de la dosimetría fueron similares a aquellos reportados en la literatura (38,39) y la dosis absorbida en médula ósea fue menor de 670 mGy con

una mediana de 170 mGy. Solo dos de los pacientes superaron la restricción de dosis de 2 Gy a médula con 2,6 Gy y 3,4 Gy, respectivamente, pero ninguno de ellos desarrolló hematotoxicidad severa. Estos valores elevados pudieran ser explicados por el hecho de que MIRDOSE y su sucesor OLINDA/EXM 1.0 sobreestima las dosis cruzadas del remanente en el cuerpo a la médula ósea, ya que los factores de dosis incluyen el componente beta, el cual debe ser restado si no hay captación del ^{177}Lu -DOTATATE en el hueso (10).

La mayoría de los pacientes con metástasis eventualmen- te experimentan progresión de la enfermedad que afecta la calidad de vida a causa de los síntomas relacionados al crecimiento tumoral, a la producción hormonal y a la toxicidad de los tratamientos. En este estudio no se encontró grandes fluctuaciones en la calidad de vida durante el tratamiento ni durante el seguimiento, siendo notorio el incremento en el dominio de “salud física”, y muy satisfactorio el incremento en el dominio “ambiente familiar y social” durante el periodo de tratamiento. Al final del seguimiento se observó un incremento en el dominio de “salud física” y una tendencia a puntajes estables en los demás dominios. En el estudio de Teunissen et al. realizado con 50 pacientes se encontraron resultados similares con mejoría significativa del índice global de salud después de la terapia con ^{177}Lu -DOTATATE. El puntaje aumentó significativamente de 69 a 78,2 sobre 100 puntos. Se encontró mejoría en dominio del ambiente emocional y social (40). El análisis de calidad de vida también reveló un retardo en el compromiso de la salud global, mejoría en la función física y los síntomas como dolor fatiga y diarrea en el estudio NETTER-1 (2).

En el último consenso NANETS/SNMMI sobre el uso apropiado de la terapia con ^{177}Lu -DOTATATE se concluye que la terapia con radiopéptidos se debe considerar en los pacientes con tumores de intestino medio metastásicos o localmente avanzados en progresión después del tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina. Asimismo, se debe considerar el tratamiento en tumores pancreáticos de las mismas características y también se clasifica como uso apropiado (41).

En conclusión, la terapia con ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC es una terapia eficaz y segura que requiere de la existencia de centros que cuenten con radiofarmacia y un equipo multidisciplinario de especialistas. Los resultados del presente estudio prospectivo que confirman los hallazgos de otros grupos de expertos en el mundo,

nos permite ubicar al INC de Colombia dentro de ese grupo de centros altamente especializados para el beneficio de los pacientes de nuestro medio afectados con tumores neuroendocrinos de diferentes orígenes. Es válido señalar que los candidatos potenciales a recibir terapia con radionúclidos deben seleccionarse en juntas multidisciplinarias y cada paciente debe ser evaluado por un especialista en medicina nuclear con entrenamiento y experiencia para evaluar y minimizar los riesgos asociados a estas terapias. El seguimiento durante la terapia y a largo plazo debe hacerse siguiendo las recomendaciones y los estándares de cuidado dados por las asociaciones y los grupos de expertos (36,37).

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés para el desarrollo del presente manuscrito.

Financiación

Este proyecto fue financiado por el INC a través de los recursos de inversión asignados por la Nación durante 2013 a 2016, bajo el macroproyecto de investigación C41030610-041.

Bibliografía

1. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52(12):1864-70. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.091165>
2. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (^{177}Lu)-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
3. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85. <https://doi.org/10.1159/000443167>
4. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(6):693-702. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0056>
5. Delgado N, Martínez M, Reyes A de los, Llamas A. Preliminary results of the evaluation of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr3-octeotride prepared from lyophilized kits vs ^{111}In -DTPA-octeotride with SPECT images in patients with metastatic neuroendocrine tumors in the National Cancer Institute of Bogota-Colombia [Internet]. International Atomic Energy Agency (IAEA); 2007. Available from: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:39019789

6. Delgado N, Rada J, Villamil C, Llamas-Olier A, De los Reyes A, Martínez MC. Elaboración de un kit de [177Lu-DOTA-Tyr3] Octreotate calidad farmacéutica para ser administrado en terapia de tumores neuroendocrinos metastásicos en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología. In: XI Congreso Colombiano de Medicina Nuclear. 2013.
7. Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, Lubberink M, Sandstrom M, Garske-Roman U, et al. Quantitative and qualitative inpatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med.* 2014;55(2):204-10. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.126177>
8. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671-5. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
9. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRDA pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med.* 1999;40(2):375-615.
10. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2005;46(6):1023-7.
11. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med.* 2005; 46 (Suppl 1):995-1065.
12. Thames HD, Ang KK, Stewart FA, van der Schueren E. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int J Radiat Biol.* 1988;54(1):13-9. <https://doi.org/10.1080/09553008814551461>
13. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs.* 1992;10(4):239-53. <https://doi.org/10.1007/BF00944177>
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
15. Yanez B, Pearman T, Lis C, Beaumont J, Cella D. The FACT-G7: a rapid version of the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) for monitoring symptoms and concerns in oncology practice and research. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1073-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds539>
16. Sánchez R, Ballesteros M, Ortiz N. Análisis de la validez de contenido de la escala FACT-G mediante técnicas de escalamiento multidimensional. *Rev Colomb Cancerol.* 2010;14(4):225-33. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(10\)70085-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(10)70085-8)
17. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(9):749-56,758.
18. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
19. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008;113(10):2655-64. <https://doi.org/10.1002/cncr.23883>
20. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21(9):1794-803. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq022>
21. Fierro-Maya L, Prieto C, Garavito G, González A, Muleth Y, Carreño JA. Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado. *Rev Colomb Cancerol.* 2018;22(3):105-11. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.08.001>
22. Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen R, de Herder W, Thakker R, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70410-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70410-2)
23. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I Study of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [111In-DTPA0] Octreotide: The Rotterdam Experience. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):110-22. <https://doi.org/10.1053/snuc/2002.31025>
24. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(5):925-33. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2677-3>
25. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PP, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastroentero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(3):417-22. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1050-8>
26. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, Van Eijck CH, Van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2553>
27. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet].* 2014;41:1845-54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53044788>. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2735-5>
28. Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):591-608. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3643-5>

29. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Feelders RA, et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(5):243-51. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0524>
30. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
31. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X)
32. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
33. Jimenez-Fonseca P, Krug S, Tamagno G, Fierro-Maya F, Monleon-Getino A, Rodríguez-Casado CI, et al. Identifying Prognostic Factors for Well-Differentiated Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours: A Retrospective International Multicentre Cohort Study. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):315-23. <https://doi.org/10.1159/000492223>
34. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2553>
35. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4617-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>
36. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2019;60(7):937-43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.230607>
37. Abbott A, Sakellis CG, Andersen E, Kuzuhara Y, Gilbert L, Boyle K, et al. Guidance on (177)Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(3):237-44. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.209148>
38. Sandstrom M, Garske-Roman U, Granberg D, Johansson S, Widstrom C, Eriksson B, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing 177Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med*. 2013;54(1):33-41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>
39. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: A review. *J Nucl Med*. 2006;47(9):1467-75.
40. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2724-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.016>
41. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of (177)Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(2):222-7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.240911>