

# Terapia con [ $^{177}\text{Lu}$ – Dota0 – Tyr $^3$ ]-Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) en pacientes con tumores avanzados de origen neuroendocrino: experiencia inicial y resultados preliminares

Therapy with [ $^{177}\text{Lu}$  - Dota0 - Tyr $^3$ ]-Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Initial Experience and Preliminary Results

Terapia com [ $^{177}\text{Lu}$  – Dota0 – Tyr $^3$ ]-Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) em Pacientes com Tumores Avançados de Origem Neuroendócrino: Experiência Inicial e Resultados Preliminares

Victor Marín-Oyaga MD<sup>\*1-4</sup>, MsC, Claudia Gutiérrez-Villamil MD<sup>1-4</sup>, Arturo Mejía-López MD<sup>1-4</sup>, Alex Valenzuela-Rincón MD<sup>2-3</sup>, Gabriel Sánchez-de Guzmán MD<sup>3-4</sup>, José Sinay Arévalo-Leal MD, PhD<sup>1-4</sup>

Recibido: 15 de octubre de 2015 • Aprobado: 10 de mayo de 2017

Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6117>

Para citar este artículo: Marín-Oyaga V, Gutiérrez-Villamil C, Mejía-López A, Valenzuela-Rincón A, Sánchez-de Guzmán G, Arévalo-Leal JS. Terapia con [ $^{177}\text{Lu}$  – Dota0 – Tyr $^3$ ]-Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) en pacientes con tumores avanzados de origen neuroendocrino: experiencia inicial y resultados preliminares. Rev Cienc Salud. 2017;15(3):335-344. Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6117>

Institución de atribución del trabajo:  
Servicio de Medicina Nuclear. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC), Bogotá, Colombia.

## Resumen

**Objetivo:** mostrar la experiencia inicial y los resultados preliminares de la terapia con [ $^{177}\text{Lu}$  – Dota0 – Tyr $^3$ ]-Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) en pacientes tratados en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) debido a que la experiencia derivada de esta práctica en países latinoamericanos es poco conocida. **Materiales y métodos:** se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo en pacientes a los que se les realizó terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate con al menos una dosis y un año de seguimiento. Se incluyeron 8 pacientes (4 mujeres y 4 hombres) de edad media: 57 años (50-63). Se administraron 24 dosis en total, 3 dosis en promedio por paciente, 187 GBq totales y 23,5 GBq dosis/paciente. Se valoró la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos adversos. **Resultados:** el tiempo medio de seguimiento fue de 46 meses (26-72 meses). 5/8 pacientes tenían diagnóstico de tumores neuroendocrinos (TNE) de origen pancreático, 2/8 de origen gástrico y 1/8 de yeyuno. 7/8 pacientes tenían compromiso metastásico; 1/8, a pesar de

\* Autor responsable de la correspondencia. Correo electrónico: [vmarin@cardioinfantil.org](mailto:vmarin@cardioinfantil.org)

1 Servicio de Medicina Nuclear. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

2 Servicio de Endocrinología. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

3 Servicio de Cirugía. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

4 Facultad de Medicina. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

no tener afectación metastásica, fue considerado irresecable. 7/8 pacientes presentaron síntomas postterapia leves y 1/8 eventos adversos serios. 2/8 pacientes tuvieron respuesta parcial, 4/8 enfermedad estable y 2/8 respuesta completa. Sin embargo, al final del seguimiento un paciente que tuvo respuesta completa presentó recaída y otro, respuesta parcial con posterior progresión y muerte. *Conclusiones:* en la institución, la terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate ha sido segura y eficaz en pacientes con TNE como alternativa terapéutica con adecuados niveles de respuesta y control de la enfermedad con eventos adversos leves, esperables y eventos serios mínimos autolimitados.

*Palabras clave:*  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, tumores neuroendocrinos, receptores de somatostatina.

### *Abstract*

*Objective:* To Show the initial experience and preliminary results of therapy with [ $^{177}\text{Lu}$ -Dota0-Tyr3] - Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) in patients with neuroendocrine tumors (NET) treated in our institution, because the experience gained from this practice in Latin American countries is poorly known. *Materials and methods:* A descriptive and retrospective analysis in patients who have undergone therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate with at least one dose and at least one year of follow-up was performed. 8 patients (4 women and 4 men) with a mean age of 57 years (50-63) were included. A total of 24 doses were given, an average of 3 doses per patient. A total of 187 GBq were administered, equivalent to 23.5 GBq / patient. Response to therapy and the presence of adverse short and long term effects were assessed. *Results:* The average follow-up time was 46 months (26-72 months). 5/8 patients were diagnosed with pancreatic NET, 2/8 of gastric origin and 1/8 of small bowel origin. 7/8 patients had metastatic involvement and 1/8 patient despite not having metastasis was considered unresectable. 6/8 patients had mild post-therapy symptoms and 1/8 serious adverse events. 2/8 patients had partial response, 4/8 stable disease and 2/8 had a complete response. At the end of follow-up, however, one patient who had a complete response presented with recurrence and one with partial response showed progression and death. *Conclusions:* In our experience, therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate was safe and effective in patients with NET as an alternative therapy with appropriate levels of response and disease control and with mild expected adverse events and self-limiting minimum serious events.

*Keywords:*  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, neuroendocrine tumors, somatostatin receptors.

### *Resumo*

*Objetivo:* mostrar a experiência inicial e os resultados preliminares da terapia com [ $^{177}\text{Lu}$  – Dota0 – Tyr<sup>3</sup>] –Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) em pacientes tratados na nossa instituição, devido a que a experiência derivada desta prática em países latino-americanos é pouco conhecida. *Materiais e métodos:* se realizou uma análise descritiva e retrospectiva em pacientes aos que se lhes tem realizado terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate com ao menos uma dose e ao menos um ano de seguimento. Incluíram-se 8 pacientes, idade média de 57 anos (50-63). Administraram-se: 24 doses em total, 3 doses em média por paciente, 187 GBq totais administrados e 23.5 GBq doses/paciente. Valorou-se a resposta ao tratamento e a presença de efeitos adversos. *Resultados:* o tempo médio de seguimento foi de 45 meses (26-72 meses). 5/8 tinham diagnóstico de tne de origem pancreática, 2/8 de origem gástrica e 1/8 de jejuno. 7/8 pacientes tinham compromisso metastático e 1/8 paciente

apesar de não ter afetação metastática foi considerado irressecável. 6/8 pacientes apresentaram sintomas pós-terapia leves e 1/8 eventos adversos sérios. 2/8 pacientes tiveram resposta parcial, 4/4 doença estável e 2/8 resposta completa. No entanto, no final do seguimento um paciente que teve resposta completa apresentou recaída e outro resposta parcial com posterior progressão e morte. *Conclusões:* no nosso meio a terapia com <sup>177</sup>Lu-Dotatate tem sido segura e eficaz em pacientes com tne como alternativa terapêutica com adequados níveis de resposta e controle da doença com eventos adversos leves esperáveis e eventos sérios mínimos autolimitados.

*Palavras-chave:* <sup>177</sup>Lu-Dotatate, tumores neuroendócrinos, recetores de somatostatina.

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de tumores heterogéneos raros, de crecimiento relativamente lento; se caracterizan por su metabolismo endocrino y se derivan de las células endocrinas ampliamente distribuidas en el cuerpo humano (1).

Representan alrededor de un 1% de los tumores digestivos y prácticamente todos los registros coinciden al detectar un aumento de la incidencia de los TNE, aunque no se sabe si se debe a un aumento real o a una mejoría en su diagnóstico. Los TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son los más frecuentes. La supervivencia media a los 5 años se encuentra entre un 4 y un 35% dependiendo del grado de diferenciación y del índice de proliferación, agresividad y localización de las lesiones metastásicas (2, 3).

Existen varias posibilidades terapéuticas para los pacientes con TNE-GEP en las etapas más tempranas que incluyen cirugía, terapia hormonal, quimioterapia y radioterapia, entre otras. Sin embargo, estas tienen limitada utilidad en pacientes con enfermedad metastásica avanzada o inoperable (4). Debido a que los TNE sobreexpresan receptores de somatostatina —principalmente el subtipo 2 (SSR2), que luego de unirse a su ligando es internalizado—, la terapia con análogos de somatostatina marcados con un radionúclido emisor de partículas beta ( $\beta$ ) es una opción para aquellos pacientes con

enfermedad avanzada donde no está indicada la cirugía u otras estrategias de citoreducción.

Los estudios con [<sup>177</sup>Lu – Dota0 – Tyr<sup>3</sup>]-Octreotate (<sup>177</sup>Lu-Dotatate / <sup>177</sup>Lutecio-Dotatate) han revelado resultados muy prometedores en cuanto a regresión tumoral parcial, mejoría de síntomas, calidad de vida y mejor perfil de toxicidad cuando se compara con quimioterapia. Si se compara la sobrevida de los pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu-Dotatate y controles históricos existe beneficio de varios años desde el momento de diagnóstico en los primeros (5). Teniendo en cuenta que la tasa de respuesta a la quimioterapia en los pacientes con TNE-GEP es baja (5 al 30%), con una mediana de tiempo de progresión de la enfermedad menor de 18 meses y alta asociación a efectos adversos serios (6), la terapia con análogos de somatostatina radiomarcados ha demostrado ofrecer mayores ventajas y, si la protección renal se hace de manera adecuada, los efectos adversos son pocos y no severos, incluso algunos autores han llegado a proponerla como terapia de primera elección (7).

La terapia radiometabólica con <sup>177</sup>Lu-Dotatate es una opción terapéutica relativamente reciente para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica o inoperable. Tanto los resultados obtenidos con análogos de somatostatina ligados a <sup>177</sup>Lu-análogos como a Itrio 90 (<sup>90</sup>Y) son muy alentadores pues incrementan la supervivencia de estos pacientes (2, 8).

Por último, hemos observado que la experiencia y evidencia de dicho tratamiento proviene de pocos centros y países, probablemente debido a su limitada disponibilidad y a la falta de aprobación de su uso clínico rutinario por los organismos de control locales. La evidencia y experiencia publicada en países latino e iberoamericanos es escasa por los motivos referidos. Por lo tanto, el objetivo es mostrar la experiencia inicial obtenida en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) con el uso de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate en el tratamiento de TNE avanzados.

### *Materiales y métodos*

Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo tomando pacientes con antecedente de diagnóstico de TNE metastásico avanzado o inoperable a quienes se les realizó terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate en la FCI-IC con al menos una dosis y un año de seguimiento después de la terapia. No se consideraron candidatos para tratamiento a pacientes con expectativa de vida < 3 meses; índice de Karnofsky menor a 50%; gestación; lactancia; alteración renal: depuración de creatinina < 50 ml/min, alteración hematológica: Hb < 8 g/dl, plaquetas <  $75 \times 10^9/\text{L}$ , leucocitos <  $2 \times 10^9/\text{L}$ ; alteración hepática severa: bilirrubina total > 3 veces al valor normal, albúmina < 3 g/dl o prolongación del tiempo de protrombina.

En total se incluyeron 8 pacientes (4 mujeres y 4 hombres). Los tratamientos se realizaron desde 2009 hasta marzo de 2016. Se administraron un total de 24 dosis con un promedio de 3 dosis por paciente y un total de 187 GBq (5054 mCi) de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate y una dosis promedio de 23,5 GBq (635 mCi) dosis/paciente [7,4-34,7 (200-939 mCi)] (tabla 1).

Todos los pacientes tenían al menos un estudio gammagráfico de receptores de somatostatina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hynic-Toc) previo a la terapia

inicial, que mostraba que la captación tumoral era al menos igual a la captación hepática normal.

El procedimiento para la administración de las terapias se describe a continuación. Se refuerza la información y se resuelven dudas sobre el procedimiento: efectos secundarios, medidas de radioprotección y se finaliza el proceso de consentimiento informado. Hospitalización del paciente en una habitación individual. Instauración de dos accesos venosos periféricos. Uso de antiemético profiláctico (ondansetron) durante 15 minutos, que se inicia 30-60 minutos antes de la terapia. Infusión de soluciones con aminoácidos, esencial para reducir la dosis de radiación absorbida por los riñones: lisina 2,5% + arginina 2,5% en 1 L de SSN a ser infundida en 4 horas, que se inicia 30 minutos antes del radiofármaco. Administración del radiofármaco:  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate dosis indicada (al rededor de 7400 MBq) en 60 ml de SSN IV con bomba de infusión durante 30 minutos, en vena diferente y simultáneamente a la infusión de los aminoácidos. Al finalizar, se realiza lavado con SSN 0,9% a la misma velocidad de infusión. Posterior a la terapia, se realiza imagen gammagrafía/rastreo corporal total a los 8 días. Control posterior en dos meses en consulta de medicina nuclear con exámenes paraclínicos para valoración de posibles toxicidades. Además, previo a cada terapia se realiza nuevamente valoración de función hepática, función renal, control hematológico y medición de marcadores tumorales.

La valoración de la respuesta al tratamiento se realizó mediante la respuesta bioquímica del marcador tumoral: disminución del 50% del nivel basal e imagenológica.

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias. Las medidas de tendencia central de las variables cuantitativas presentadas se expresan en términos de medias y desviación

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes incluidos TNE: tumores neuroendocrinos. F: femenino. M: masculino. GBq: gigabequerelios.

Pa- ciente	Gé- nero	Edad (años)	Diagnóstico inicial	Dosis total (GBq)	Nú- mero de dosis	Efectos ad- versos	Respuesta final	Tiem- po de segui- miento (meses)	Super- vivencia al tiem- po de segui- miento	Progre- sión o recu- rrencia
1	F	54	Carcinoma de páncreas metastásico	7,5	1	Cefalea	Respuesta parcial Sus- pension por leucopenia secundaria a inmunosu- presores	52	Sí	No
2	F	62	TNE de páncreas irreseccable	14,8	2	Dolor ab- dominal, náuseas y emesis	Enfermedad estable	72	Sí	No
3	M	57	TNE de páncreas metastásico	22,2	3	Exacer- bación de dolor ab- dominal	Enfermedad estable	56	Sí	No
4	F	56	TNE gástrico metastásico	22,2	3	Nauseas severas y caída del pelo	Respuesta completa	60	Sí	No
5	F	50	TNE páncreas metastásico MEN I	31,4	4	Nauseas	Respuesta parcial. Recaída pos- terior	26	Sí	Sí
6	M	63	TNE gástrico metastásico	24,2	3	Ninguno	Respuesta completa Recaída pos- terior y fa- llecimiento	28	No	Sí
7	M	58	TNE páncreas metastásico	34,7	4	Síndrome mielodis- plásico	Enfermedad estable	32	Sí	No
8	M	55	metastásico	30	4	Diarrea leucopenia transitoria	Enfermedad estable	30	Sí	No

TNE: tumores neuroendocrinos. F: femenino. M: masculino. GBq: gigabequerelios.

estándar o medianas según si seguían o no una distribución normal. Para ello se utilizó el programa estadístico IBM-SPSS® V.20.

## Resultados

Todas las variables cuantitativas expresadas siguieron una distribución normal. La edad media

fue de 57 años (50-63 SD: 4,4). El tiempo medio de seguimiento desde la última dosis de terapia administrada fue de 46 meses (26-72 SD: 18).

De los 8 pacientes, 5 tenían diagnóstico de TNE de origen pancreático, 2 TNE de origen gástrico y 1 TNE de origen yeyunal. No hubo mayor información disponible en la revisión acerca de los subtipos histológicos. Siete pacien-

tes tenían compromiso metastásico hepático y un paciente, a pesar de no tener afectación metastásica hepática, fue considerado como irresecable (tabla 1). Todos los pacientes tuvieron estudio gammagráfico de receptores de somatostatina positivo previo.

Siete de los ocho pacientes (75%) tuvieron síntomas postterapia leves y transitorios (cefalea,

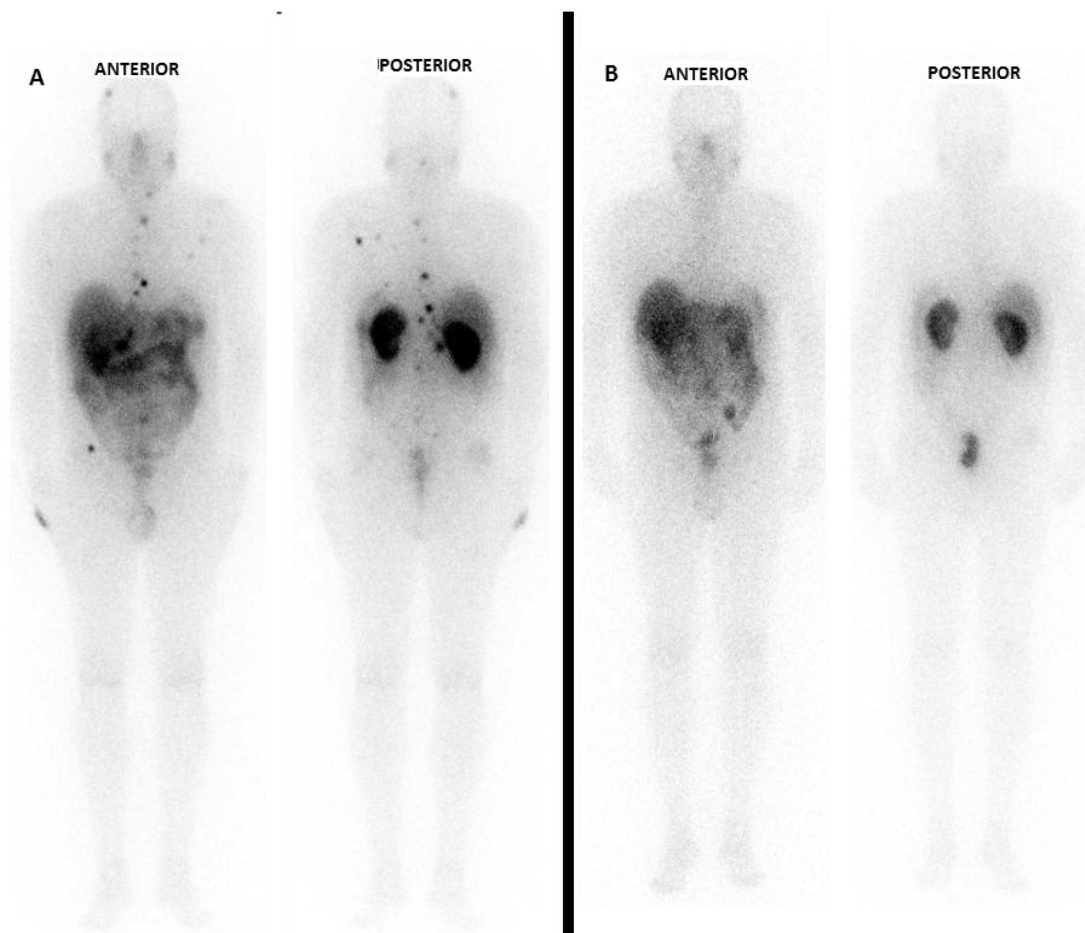


Figura 1. Paciente masculino de 63 años con diagnóstico de TNE metastásico de origen gástrico

A. Rastreo postterapia de primera dosis de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. Se muestran imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior, en las que se observan lesiones hipercaptantes y patológicas en múltiples localizaciones a nivel supra e infradiaphragmático en fase de irradiación. B. Rastreo postterapia de tercera dosis de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate (dosis total acumulada de 24 GBq). Se muestran imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior sin que se observen lesiones hipercaptantes que se puedan considerar patológicas. Desaparecieron todas las lesiones hipercaptantes observadas en el rastreo postterapia de la primera dosis. Junto con hallazgos en pruebas morfológicas y bioquímicas se considera respuesta completa al tratamiento.



nauseas, dolor abdominal, diarrea y caída del pelo) y tan solo 1 (12,5%) presentó complicaciones o eventos adversos considerados como serios: consistente aparición de células inmaduras en sangre y cuerpos de Howell Jolly en estudio y seguimiento actual por un posible síndrome mielodisplásico. Este último paciente completó una dosis total de 34,743 MBq (939 mCi) y actualmente se encuentra asintomático.

En cuanto a la respuesta inicial luego del tratamiento isotópico 2 de los 8 pacientes (25%) tuvieron respuesta parcial; uno de ellos tuvo reducción de carga tumoral, que volvió una lesión crítica de inoperable a operable, y otro con reducción de la carga tumoral de 13 lesiones metastásicas hepáticas a tan solo una. Cuatro pacientes (50%) presentaron enfermedad estable tanto imagenológica como bioquímica sin signos de progresión evidente hasta el final del seguimiento. Dos pacientes (25%) presentaron inicialmente respuesta considerada como completa luego del tratamiento (figura 1). Durante el tratamiento, ningún paciente presentó progresión de la enfermedad. Posteriormente, en el seguimiento, dos pacientes (25%) presentaron recaída y progresión de la enfermedad. Uno de ellos había completado las cuatro dosis de terapia radiometabólica y había presentado respuesta inicial parcial, luego presentó progresión y murió a los 3 años después de la última dosis administrada. El otro paciente había sido catalogado como con respuesta completa. Sin embargo, este último paciente recibió solo 3 dosis de tratamiento al considerarse que no requería una última dosis por tener estudio gammagráfico con receptores de somatostatina negativos.

### Discusión

En la serie de pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu-Dotatate se obtuvieron resultados variables finales en cuanto a la respuesta al tratamiento, pero la mayoría de ellos tuvieron algún tipo de respuesta sin efectos secundarios importantes.

La mayor experiencia hasta ahora publicada del tratamiento sistémico de tumores neuroendocrinos con análogos de somatostatina radiomarcados la tienen grupos europeos, es escasa la experiencia publicada en grupos latinoamericanos.

Se obtuvo una supervivencia global del 88% durante el tiempo de seguimiento. Esta cifra es similar a la encontrada en el estudio realizado por Claringbold et al., quienes en un ensayo clínico en fase I y II reportaron una supervivencia global del 90% en una media de seguimiento de 24 meses.

Dentro de los estudios existentes con <sup>177</sup>Lu-Dotatate se ha observado algún tipo de respuesta en el 45 y el 57% de los pacientes evaluados. En las distintas series la enfermedad permaneció estable en 27% y 38%, y progresó del 6% al 21%. En algunas publicaciones se agregó una categoría extra a la evaluación de respuesta, que catalogaron respuesta menor cuando el paciente hubiese presentado disminución del tamaño tumoral de 25 a 50% en las imágenes de seguimiento y en consecuencia no alcanzó a clasificarse en la categoría de respuesta parcial (9-11).

En la serie presentada, la respuesta inicial al tratamiento, ya fuese completa o parcial, se vio en el 50% de los pacientes (30% si no se tienen en cuenta los pacientes que presentaron recaída/progresión posterior durante el seguimiento). Estos resultados son muy parecidos a los presentados por Kwekkeboom et al., quienes encontraron algún tipo de respuesta en el 46% de 310 pacientes estudiados (9). Los resultados también son comparables con los estudios de Bodei et al., Claringbold et al. y Ezziddin et al., quienes con menor número de sujetos estudiados (42, 32 y 42 respectivamente) encontraron algún tipo de respuesta al tratamiento en el 51%, 57% y 50% de los pacientes (10-12).

Sin embargo, estos resultados son mejores a los descritos por Niza et al. e Imhof et al., quienes

utilizaron  $^{90}\text{Y}$ -Dotatoc para el tratamiento (13, 14). Surge la duda entonces de si hay influencia del tipo de radiofármaco utilizado en el resultado final del tratamiento. No hay estudios que comparen la eficacia terapéutica entre ambos radionúclidos.

Solo se ha observado hasta el momento, la recaída de dos pacientes luego de haber presentado algún tipo de respuesta al tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate (uno de ellos había presentado respuesta parcial y el otro respuesta completa). Van Essen et al. estudiaron la utilidad de administrar dos dosis/ciclos más de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate luego de que los pacientes presentaran recaída de la enfermedad, tras haber tenido evidencia de respuesta completa. Solo 8 de 33 pacientes presentaron algún tipo de respuesta y 8 persistieron con enfermedad estable pero controlada. Sin embargo, presentaron buena tolerancia al tratamiento adicional sin presentar mayores eventos adversos, por lo que se propone como alternativa en pacientes que han presentado recurrencia posterior a respuesta considerada como completa (15).

El paciente que había presentado respuesta completa recibió tres dosis de las cuatro programadas inicialmente debido a que tanto en el rastreo posterior al tratamiento, como en una gammagrafía de receptores de somatostatina realizada tras la tercera dosis, no presentó lesiones tumorales. A partir de lo sucedido con este paciente, surge el interrogante de la pertinencia de completar o no las 4 dosis sugeridas de tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, así se haya comprobado respuesta completa bioquímica e imagenológica, y ausencia de lesiones con receptores de somatostatina susceptibles de tratamiento.

Los pacientes que se lograron controlar y que alcanzaron la meta de tratamiento: enfermedad estable sin progresión de la misma, fueron el 50% de ellos. Esta cifra es similar a lo encontrado por Luftun et al., quienes obtuvieron resultados de enfermedad estable en el 54% de los casos, y bastante similar a lo encontrado por Imhof et

al., quienes reportaron enfermedad estable en el 39,2% de los casos (13, 14).

En cuanto a los efectos adversos, actualmente se considera el tratamiento alternativo con radionúclidos como un tratamiento seguro con eventos secundarios severos raros en especial cuando se compara con los efectos de la quimioterapia (2).

En la experiencia presentada se encontraron eventos adversos postterapia leves transitorios en el 75% de los casos, sin evidenciarse complicaciones posteriores a los mismos. Estos efectos son similares a los observados en los 504 pacientes estudiados por Kwekkeboom et al. Tan solo en un paciente (12,5%) se presentó un evento adverso considerado como serio tardío, que se trató de la aparición de células inmaduras en sangre, en estudio actual por posible síndrome mielodisplásico, en el momento controlado y asintomático. No se observaron complicaciones renales. Hasta el momento, la baja incidencia de eventos adversos serios se debe probablemente al estricto seguimiento de los protocolos internacionales de protección radiológica y nefroprotección (9, 16).

Esta revisión cuenta con varias limitaciones. Se trata de un estudio netamente descriptivo con un bajo número de pacientes para la revisión en el que se siguieron protocolos estrictos, establecidos internacional e institucionalmente. Por su carácter retrospectivo pudo haber situaciones heterogéneas entre los diferentes pacientes. Sin embargo, creemos que el reporte de las experiencias y los resultados preliminares a la comunidad científica de los distintos centros líderes de las distintas regiones (hasta el momento escasa en nuestro medio) pueden contribuir a homogenizar aún más los distintos aspectos a tener en cuenta y consolidar todavía más este tipo de tratamiento como alternativa eficaz y segura en los pacientes con TNE avanzados o irrecesables.



## Conclusión

Los autores consideran que en la experiencia presentada, la terapia con <sup>177</sup>Lu-Dotatate ha sido segura y eficaz en pacientes con TNE avanzados como alternativa terapéutica, pues alcanzaron niveles aceptables de respuesta al tratamiento y de control de la enfermedad con eventos adversos leves esperables y eventos serios mínimos. Además, los resultados en la FCI-IC son similares a los publicados en otros centros con más trayectoria y con un número mucho mayor de pacientes tratados. Se cree, por lo tanto, que se debe lograr

mayor unificación de conceptos y prácticas en cuanto a número de dosis, dosis total administrada y criterios establecidos de valoración al tratamiento para lograr mejores resultados.

## Descargos de responsabilidad

La financiación del trabajo se realizó con recursos propios y no hubo otras fuentes. Los autores no declaran conflictos de interés. La responsabilidad de los conceptos que se publican es íntegramente de los autores y la *Revista Ciencias de la Salud* no asume ninguna por ellos.

## Referencias

1. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):943-66.
2. Carbonero G. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. 2 ed. España: Autores y Editores; 2013.
3. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, et al. Treatment with the radio-labelled somatostatin analog Lu-Dotatate for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2013;97(4):347-54.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
5. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(Suppl 1):S103-12.
6. Kunikowska J, Krolicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-Dotatate and tandem 90Y/177Lu-Dotatate: Which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(10):1788-97.
7. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):173-85.
8. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(4):294-308.
9. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-Dota 0, Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.
10. Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F, Yong-Hing CJ, Ahmadzadehfar H, Guhlke S, et al. Response and long-term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with (<sup>177</sup>Lu)-Octreotate. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1197-203.

11. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu-Dotatate: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(12):2125-35.
12. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide <sup>177</sup>Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27(9):561-9.
13. Nisa L, Savelli G, Giubbini R. Yttrium-90 Dotatoc therapy in GEP-NET and other SST2 expressing tumors: a selected review. *Ann Nucl Med*. 2011;25(2):75-85.
14. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [<sup>90</sup>Y-Dota]-toc in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-23.
15. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Kwekkeboom DJ. Salvage therapy with (<sup>177</sup>Lu)-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(3):383-90.
16. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-16.