



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Terapia con ^{177}Lu -DOTA-TATE en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Juan José Serna Segura

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Cruz Morenilla Palao

Índice

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	8
Precursos y técnicas de identificación	8
¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE	13
Mecanismo de acción	19
Estructura	20
Administración	21
Farmacocinética y farmacodinamia	23
Efectos secundarios	23
Precauciones especiales	26
Netter-1	27
EXPERIENCIA DE UN ESTUDIO CERCANO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO DE LA FE	30
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	37
AGRADECIMIENTOS	40

Resumen

La incidencia de los pacientes que sufren tumores en la población sigue aumentando y sugiere que la progresión para los futuros años sea aún más alta por lo que los avances en el tratamiento de estos son muy importantes. Por ello se están aplicando nuevas terapias. En el caso de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, la terapia con ^{177}Lu -DOTA-TATE está demostrando, en diferentes estudios, una mejora de la supervivencia libre de progresión y una mejora de la calidad de vida significativa. Además este tratamiento está siendo muy bien tolerado por los pacientes presentando efectos adversos en su mayoría leves, lo cual ayuda a la adherencia del tratamiento y a una mayor probabilidad de curación.

Introducción

En las últimas décadas, la incidencia de los tumores neuroendocrinos (NET) ha aumentado mucho. Uno de los principales motivos es la mejora de las técnicas diagnósticas junto con una mejor identificación de los casos que en la actualidad se estiman 7-8 casos cada 100.000 habitantes en España ¹. Por otro lado, la prevalencia de esta enfermedad también ha aumentado debido a la baja mortalidad que presenta.

Dentro de este tipo de neoplasias los tumores bien diferenciados más frecuentes son los tumores gastroenteropancreáticos (GEP). La OMS clasifica estas patologías como G1, G2, G3 acorde al ratio mitótico, al índice proliferativo y al Ki-67, el cual es el antígeno de una proteína nuclear que se asocia a la proliferación celular, para los tumores gastrointestinales y pancreáticos. Los tumores clasificados como G1 presentan un índice de Ki-67 < 3% y un índice mitótico <2 por 2 mm², mientras que los de G2 tienen un Ki-67 entre el 3%-20% e índice mitótico de entre 2 y 20 por 2 mm² y los tumores G3, también conocidos como carcinomas neuroendocrinos, tienen un Ki-67 mayor del 20% y un índice mitótico mayor de 20 por 2 mm² ². Los tumores G1 y G2 tienen una alta expresión del

receptor de la somatostatina 2, mientras que los tipo G3 presentan una menor expresión de este receptor.

	Tumor G1	Tumor G2	Tumor G3 (carcinomas neuroendocrinos)
Índice Ki-67	<3%	3%-20%	>20%
Índice mitótico	<2 por 2 mm ²	2 y 20 por 2 mm ²	>20 por 2 mm ²

Tabla 1. Clasificación de los tumores NET en función de varios parámetros de proliferación celular.

Los tumores neuroendocrinos son tumores heterogéneos con un crecimiento lento y que pueden presentar un metabolismo endocrino al originarse en las células del sistema nervioso y endocrino. La localización más frecuente de los NET son el páncreas, tracto digestivo y pulmón, aunque este tipo de neoplasias pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo. Además, los tumores que son bien diferenciados presentan nidos glandulares, trabeculares o sólidos ³. Las células neuroendocrinas producen neuropéptidos, neurotransmisores o neuromoduladores que se vierten a la sangre donde tienen una función hormonal, como la gastrina, glucagón, somatostatina o la hormona adrenocorticotrópica. Debida a esta sobreproducción algunos tumores pueden provocar síntomas hormonales dando lugar a lo que se conoce como, tumores neuroendocrinos funcionales ².

Los NET gastroenteropancreáticos son aquellos que se forman en partes del tracto gastrointestinal, páncreas o apéndice. Actualmente se han identificado 14 tipos distintos de células neuroendocrinas en el páncreas y tracto gastrointestinal donde regulan la secreción hormonal y la motilidad intestinal. El origen de estas está en discusión ya que históricamente se ha considerado que provienen de la cresta neural aunque actualmente se piensa que estas células neuroendocrinas proceden de precursores endodérmicos ⁴. Los NET gastroenteropancreáticos pueden ser benignos, si no son cancerosos, o malignos si provocan cáncer. Los síntomas que esta patología puede provocar generan una disminución significativa de la calidad de vida del paciente.

Este subtipo de NET suele sobreexpresar receptores de somatostatina (SSTR). La molécula de somatostatina sirve tanto para la proliferación celular como neurotransmisor y en humanos está compuesta por 14 aminoácidos. Se han identificado 5 receptores: SSTR₁, SSTR₂, SSTR₃, SSTR₄ y SSTR₅. En los tumores gastroenteropancreáticos se suele sobreexpresar el SSTR₂ lo que es la piedra angular en la teragnosis, aunque en menor medida también suele sobreexpresar SSTR₅³. Como ya se ha citado, los tumores clasificados como G1 y G2 suelen expresar en mayor cantidad el receptor SSTR₂.

Ante el aumento de la incidencia de este tipo de patologías desde hace años se empezó a trabajar con nuevas terapias (Fig.1), entre ellas las radioterapias basadas en radionucleidos con receptores de péptidos (PRRT) que son análogos de la somatostatina (SSA).

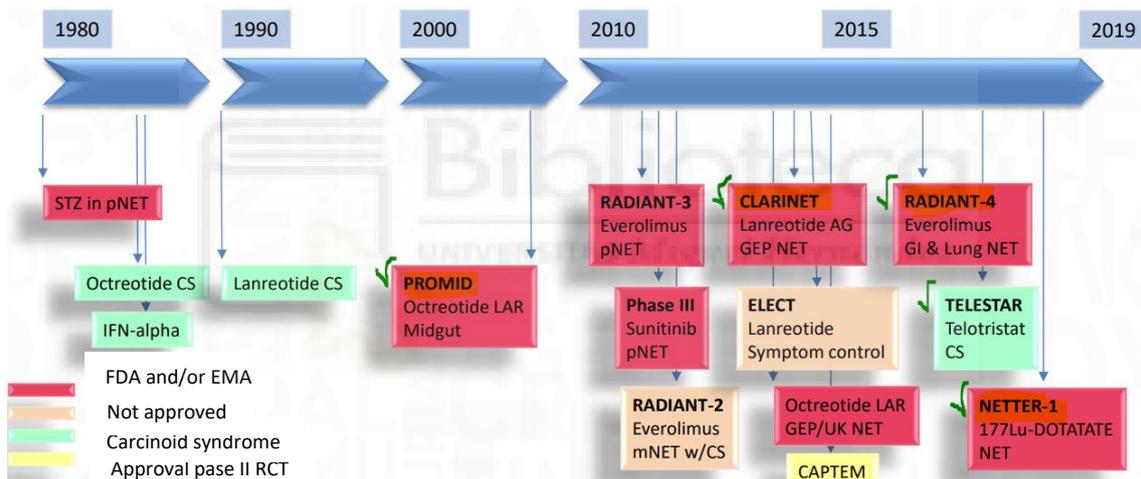


Fig.1. Evolución de las terapias frente a la enfermedad, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Estas terapias se basan en un radioisótopo unido mediante una molécula quelante a un péptido que se dirige a los receptores peptídicos situados en la superficie de la célula cancerosa (Fig. 2)⁵. El péptido que se suele utilizar más frecuentemente para unir el radioisótopo es el octreotide, el cual fue aprobado por la FDA y se trata de una molécula compuesta por 8 aminoácidos que quiere simular una forma abreviada de la somatostatina humana⁶. Estos análogos de la somatostatina tienen una función antiproliferativa en tumores neuroendocrinos

no funcionales y producen una disminución de la secreción hormonal y remisión de los síndromes hipersecretorios hormonales en los tumores funcionales [3](#).

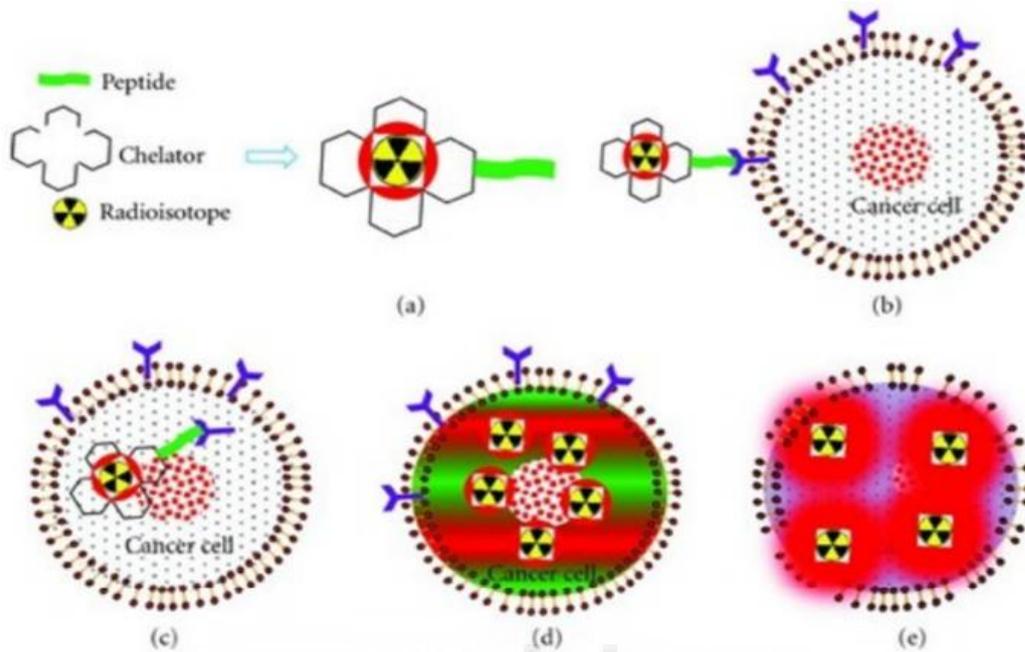


Fig.2 Mecanismo de la terapia, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Esta terapia actúa sobre todo para el receptor SSRT₂ que tras unirse a su ligando es internalizado. La terapia utiliza agonistas de la somatostatina de acción prolongada o antagonistas de la somatostatina, marcados con un radionucleido emisor de partículas beta (β) [7](#). Los radioisótopos más investigados son el ⁹⁰Y y ¹⁷⁷Lu, siendo este último el único aceptado en Norteamérica y Europa por su potencial citorreductor y la habilidad de provocar periodos libres de progresión de la enfermedad [5](#).

Aunque algunos oncólogos sugieren el uso de la terapia con lutecio como primera opción, esta terapia se utiliza en caso de que la cirugía no esté indicada o cuando otras estrategias de citorreducción no funciona en pacientes con NET funcional. Además, se utiliza como antiproliferativo en pacientes con NET inoperables de carácter metastásico de grado bajo o intermedio. Cuando la enfermedad progresa se pueden aplicar también medicamentos antiproliferativos celulares como everolimus, sunitinib o quimioterapia citotóxica. En la actualidad se suelen utilizar guías de protocolo dependiendo de la zona geográfica: en Norteamérica se siguen las guías NANETS [8](#) (North American NeuroEndocrine

Tumors Society) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), mientras que en Europa se siguen las guías ENETS 2016 [9](#) (European Neuroendocrine Tumor Society) y ESMO [10](#) (European Society for Medical Oncology), además en España se sigue la guía de la SEOM 2018 [11](#) (Sociedad Española de Oncología Médica).

Objetivos

- Conocer históricamente el desarrollo y evolución de los distintos compuestos precursores al ^{177}Lu -DOTA-TATE y su utilización en técnicas de imagen para el diagnóstico y tratamiento de los NETs.
- Analizar el mecanismo de acción del ^{177}Lu -DOTA-TATE y los distintos tratamientos basados en él para el tratamiento de los NETs.
- Conocer sus principales efectos adversos y precauciones.
- Conocer la metodología y resultados del ^{177}Lu -DOTA-TATE de primera mano en el hospital Politécnico de la Fe.

Materiales y métodos

En esta revisión bibliográfica se ha realizado una revisión sistemática de artículos y estudios científicos sobre el diseño, mecanismo y evolución del ^{177}Lu -DOTA-TATE en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Además también se consultaron documentos de sociedades científicas como la Sociedad Española de Oncología Médica para ello se consultaron artículos en Medline y en MEDES.

Al principio se buscaron artículos de la terapia y el tratamiento utilizando las siguientes palabras clave: "tumor neuroendocrino" y " ^{177}Lu -DOTA-TATE", tras esta búsqueda decidí indagar más y realicé una búsqueda avanzada utilizando los siguientes descriptores ("lutetium Lu 177 dotatate" [Supplementary Concept]) AND ("Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor" [Supplementary Concept]). Tras las búsquedas obtuve 35 artículos datados desde el 2012 al 2023, no se utilizó ningún filtro. De todos los artículos que se obtuvieron se

excluyeron los que no permitían leer el artículo completo de forma gratuita, descartando de esta manera 5 artículos. Una vez descartados los artículos que proceden de revistas de pago, empecé a leer los artículos tras lo cual iba estructurando la información según los apartados planteados. Los artículos leídos no presentaban diferencia entre sexos ni edades de los pacientes, la gran mayoría de estos artículos eran revisiones o ensayos clínicos redactados en inglés procedentes de diferentes países como Países Bajos, Alemania o Estados Unidos.

Además tras una visita al Hospital Universitario y Politécnico de la Fe el doctor Ángel Agustín Segura Huerta, responsable de la Unidad Consejo Genético en Cáncer Hereditario, me pudo facilitar algunos trabajos que había preparado, con datos obtenidos por él mismo, para exposiciones y me contestó a algunas preguntas que tenía sobre cómo llevan a cabo la terapia en dicho hospital.

Resultados

Precursores y técnicas de identificación

En estas terapias basadas en radioisótopos, para unir el isótopo al péptido, se utilizan conectores como el pentaacetato de dietilentriamina (DTPA) o el ácido tetraazaciclododecanotetraacético (DOTA), a parte del octreotide otro péptido que en la actualidad se utiliza es el octreotato (TATE). Los ligandos tienen diferentes afinidades de unión a los subtipos de SSTR, también tienen diferentes dosimetrías en órganos normales [6](#).

El primer acercamiento que hubo fue con ^{111}In -DTPA-octreotide que durante décadas fue el pilar para obtener imágenes nucleares en NETs. Este compuesto emite electrones Auger con una citotoxicidad limitada, por lo cual, también se puede utilizar como terapia. Como terapia demostró una mejora de los síntomas de los pacientes pero una citorreducción reducida en comparación con otros radioisótopos además que su eficacia es baja comparada con la toxicidad debido a las altas dosis que necesita [5](#).

En la siguiente generación de imágenes se empezó a usar la tomografía por emisión de positrones (PET) que utiliza radioisótopos emisores de positrones como el ^{68}Ga , ^{11}C , ^{18}F o ^{64}Cu . La vida media del ^{68}Ga es más corta lo que reduce la radiación de los pacientes, mientras que el ^{18}F y el ^{64}Cu tienen una vida media más larga lo que es de gran utilidad logística ya que se pueden transportar desde sitios de producción centralizados, sin embargo el ^{68}Ga requiere una producción en un generador local [3](#). Además, estos presentan una mayor resolución espacial, permite cuantificar su captación lo que es de gran utilidad en la monitorización de la terapia y detecta más lesiones. El ^{64}Cu presenta una ventaja frente al resto y es que presenta una mayor detección de lesiones en comparación con el ^{68}Ga -DOTA-TATE pero en la actualidad el único aceptado para el uso clínico es el ^{68}Ga y el ^{18}F [12](#). Para tumores G1 y G2 al presentar mayor expresión del SSTR₂ se suele utilizar ^{68}Ga en cambio, para los tumores G3, el ^{68}Ga produce una captación menor en las imágenes por lo cual se utiliza PET con ^{18}F . También se ha propuesto el uso de este junto al ^{68}Ga en NETs G2 que presentan un Ki-67 mayor del 10% ya que facilita la identificación de pacientes que tienen más probabilidad de progresar [2](#).

Actualmente se recomienda reemplazar la terapia con ^{111}In -pentetreótida por ^{68}Ga -DOTA-TOC o ^{68}Ga -DOTA-TATE (Fig. 3), ya que este presenta las ventajas de los radioisótopos emisores de positrones y además tiene menor duración para adquirir las imágenes, mayor precisión diagnóstica, mayor sensibilidad, está más disponible en los departamentos de medicina nuclear y es más cómodo para el paciente ya que la exploración se hace en único día. Además presenta mayor afinidad por el receptor de somatostatina y su capacidad de penetración en los tejidos es mayor que el de ^{111}In -pentetreótida, por lo que la dosis de radiación del ^{68}Ga es menos de la mitad que la dosis de ^{111}In , el ^{68}Ga suele ir unido a octreotide o TATE enlazado de DOTA.

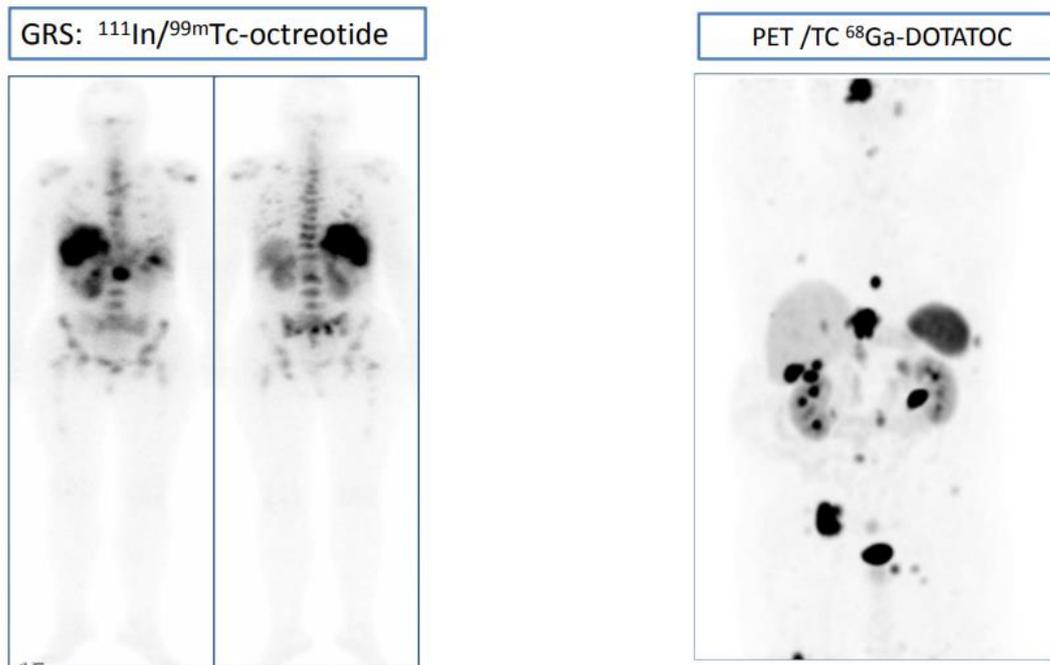


Fig. 3 Comparación de las imágenes entre terapias, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Otra opción es realizar imágenes con isótopos emisores beta como ^{177}Lu -DOTA-TATE (Fig.4), el cual es un compuesto teragnóstico, inmediatamente después de cada tratamiento lo cual presenta la ventaja de que no se necesita ninguna radiación adicional para obtener imágenes [6](#), aunque este método presenta la inconveniencia de que la resolución de las imágenes es más limitada que con ^{68}Ga -DOTA-TATE, también se puede utilizar ^{90}Y , en lugar de ^{177}Lu , unido a octreotide o TATE enlazado de DOTA.

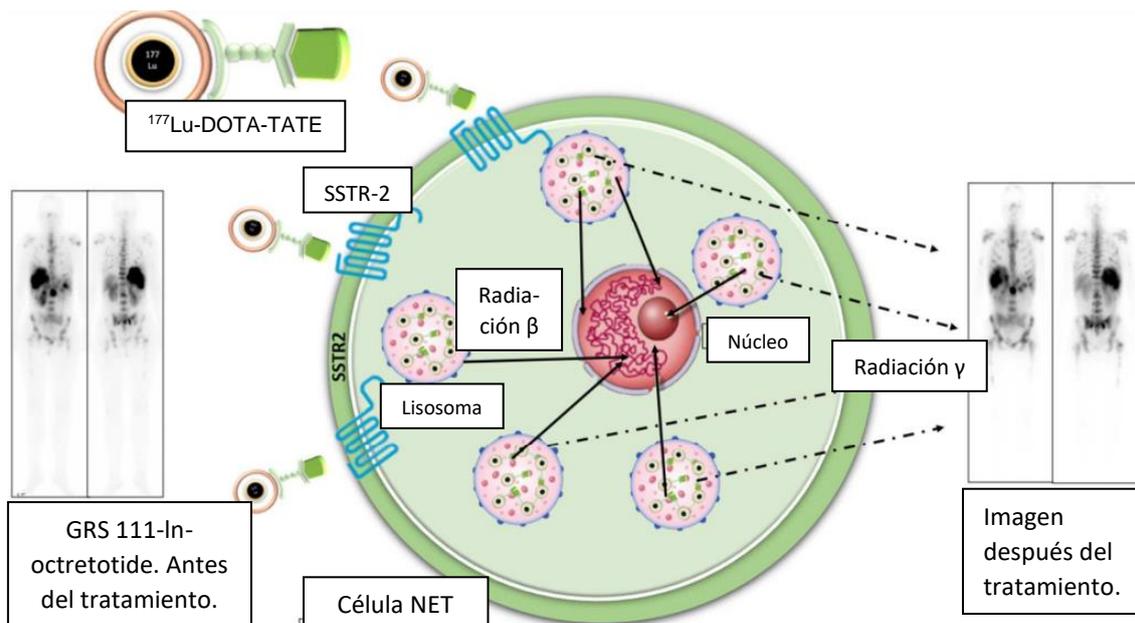


Fig. 4 Imágenes con ^{177}Lu -DOTA-TATE, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Antes de empezar la terapia con ^{177}Lu -DOTA-TATE se puede realizar una tomografía de emisión de positrones con ^{68}Ga -DOTA-TATE para examinar la sobreexpresión de los receptores SSTR₂ en el tejido tumoral. Para que la terapia sea beneficiaria para el paciente, la captación tumoral debe de ser mayor o tan alta como la captación hepática normal. Con este proceso evitamos el tratamiento inútil en pacientes que presentan una expresión tumoral de SSTR₂ insuficiente, ya que unos valores máximos de captación menores que 16-18, es decir bajos, han demostrado ser un predictor de fracaso terapéutico.

Con el uso de datos preclínicos se llegó a la conclusión de que la combinación del agente quelante DOTA junto al octreotato (DOTA-TATE) tenía una mayor afinidad por el receptor 2 de somatostatina que DOTA-TOC y estudios de dosimetría sugieren un mayor tiempo de residencia intratumoral de la radiactividad con DOTA-TATE.

Actualmente existe controversia entre usar ^{90}Y y ^{177}Lu porque el itrio tiene mayor energía y longitud de trayectoria en el tejido humano lo que puede ser más beneficioso para tumores más voluminosos, el contraargumento es que siempre que haya suministro de sangre viable a todas las partes del tumor voluminoso el ^{177}Lu -DOTA-TATE será suficiente. Además el itrio, al tener mayor energía, producirá una mayor nefrotoxicidad la cual generalmente es aceptada, pero el

^{177}Lu al tener una menor nefrotoxicidad sería más conveniente [1](#). Sin embargo no se ha comparado rigurosamente el ensayo comparativo de ambos ni el uso de emisores beta o alfa, aunque se sabe que los emisores alfa expulsan el núcleo de un átomo de helio y su masa es 10.000 veces mayor que la de una emisión beta lo que conlleva mayor daño celular y afecta a unas pocas células pero todavía no hay pruebas necesarias de seguridad y eficacia que corroboren su uso clínico [12](#).

Tanto la terapia con itrio y con lutecio se utilizan, aunque el ^{177}Lu es el único aprobado por la FDA y la European Medicines Agency, estas terapias no solo sirven para los tumores neuroendocrinos ya que también sirven para otros cánceres como el de mama, próstata y cerebro que expresan receptores peptídicos.

En la actualidad algunos centros han empezado a obtener imágenes de los pacientes con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) planar de un punto en el tiempo el mismo día del ciclo de la dosis o el día posterior. Este enfoque se está empezando a realizar ya que permite rastrear la captación en los tumores a lo largo del tiempo, es una forma de monitorizar la terapia y además está bajo investigación como método para ayudar a predecir los resultados, este método puede guiar en un futuro para saber cuándo se debería detener los ciclos de la terapia [12](#).

A parte de las imágenes también se puede llevar un control inmunohistoquímico de los marcadores de diferenciación neuroendocrina como la cromogranina A (CgA), sinaptofisina, enolasa neuronal específica (ENE) y moléculas de adhesión de células neuronales (CD56). Los NET-GEP poco diferenciados son positivos en sinaptofisina y ENE y pierden expresión en CgA, mientras que los bien diferenciados expresan de forma difusa la sinaptofisina y la CgA, además en estos se puede utilizar la homeobox 2 de tipo caudal, el factor de transcripción tiroideo 1 y la proteína potenciadora del gen de la insulina 1 para identificar el sitio primario de los tumores metastásicos [4](#).

	Sinaptofisina	CgA	ENE
Tumores bien diferenciados	Expresión difusa	Expresión difusa	-
Tumores poco diferenciados	Positivo	Negativo	Positivo

Tabla 2. Marcadores inmunohistoquímicos.

[¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE](#)

Actualmente la terapia con radioisótopos más utilizada es la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ya que es muy útil en controlar el crecimiento de tumores en el intestino que son inoperables, metastásicos, progresivos y no funcionales. Este compuesto es un análogo de somatostatina que actúa sobre las células tumorales que sobreexpresan SSTR₂, esto provoca la muerte celular selectiva de las mismas durante la desintegración radiactiva. Este compuesto tiene una capacidad de liberación de radiación gamma y beta con capacidad de penetrar en los tejidos de unos 2 mm de profundidad. Normalmente la posología de esta terapia es de 4 ciclos de 7,4 GBq cada una que se administran mediante infusión intravenosa en un intervalo de 8 meses, un ciclo cada dos meses.

La capacidad que tiene esta terapia para matar tumores sin llegar a afectar en gran medida a otros órganos sanos hace que se le considere para algunos autores como una “bala mágica”¹³ proponiendo la terapia como primera elección en tumores neuroendocrinos⁷, además consigue paliar los síntomas del tumor mejorando la calidad de vida de los pacientes. Otros autores consideran que hay que llevar precaución con la terapia ya que aunque consigue controlar el tumor en la mayoría de los pacientes, las remisiones completas siguen siendo raras lo que provoca que con el tiempo los pacientes recaigan, también hay que tener en cuenta que el tratamiento está limitado por los posibles daños que puede provocar en riñones y médula ósea lo que impide usar la terapia en todo su potencial.

Este daño que se puede producir en los riñones se debe a que en estos se produce la reabsorción del radiopéptido por parte del complejo receptor de megalina/cubilina, los cuales se expresan sobre todo en las células del túbulo proximal. Tras interaccionar el radioisótopo con los receptores, el ^{177}Lu -DOTA-TATE se internaliza y se transfiere al compartimento de la célula lisosomal en la cual se produce la degradación del compuesto por enzimas proteolíticas. Los metabolitos resultantes quedan retenidos en el intersticio renal dando como resultado una retención prolongada de radioactividad en los riñones lo que aumenta el riesgo de desarrollar una nefropatía por radiación [13](#).

Se ha demostrado que los pacientes que presentan una tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/min, es decir, presentan una función renal disminuida, corren mayor riesgo de aumentar la dosis absorbida en los riñones y médula ósea debido a que el ^{177}Lu -DOTA-TATE se encuentra más tiempo en circulación, lo que puede provocar mielosupresión y toxicidad hematológica por la radiosensibilidad de las células que proliferan de una manera muy rápida en la médula ósea. Debido a esto se requieren pruebas de la función renal, hepática y hematológica antes, durante y después de la administración de cada ciclo. Por estos motivos los riñones y la médula ósea son los principales órganos limitantes de la terapia y los cuales marcarán la tolerabilidad del paciente, por ello una mejor comprensión de cómo afecta la terapia a esos órganos puede ayudar a optimizar la PRRT permitiendo alcanzar su máximo potencial terapéutico y que sea más seguro para el paciente evitando los efectos adversos graves [13](#).

Para intentar evitar esta nefrotoxicidad se debe administrar el ^{177}Lu -DOTA-TATE junto a una formulación con aminoácidos por la misma vía IV por la que se administra la terapia o por una segunda vía IV, ya que la administración con aminoácidos reduce la residencia del ^{177}Lu -DOTA-TATE en los riñones rebajando notablemente la toxicidad de este [6](#). Aunque se pueden utilizar varias formulaciones de aminoácidos distintos, las formulaciones con lisina y arginina son las mejores, ya que junto a soluciones con una osmolalidad menor se consigue reducir las náuseas asociadas a la terapia. Si no se utilizan esos dos aminoácidos habría que dar antieméticos al paciente que pueden ser administrados junto a la infusión o media hora antes de empezar la

administración de la solución de aminoácidos, sin embargo, como se ha explicado, el paciente debe tener una función renal adecuada para que esta estrategia sea totalmente efectiva por lo que esta terapia estará contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes que participan en esta terapia se escogen dependiendo del grado, la densidad de SSTR basado en imágenes nucleares, mediante imágenes con ^{111}In -DTPA-octreotide y SPECT o ^{68}Ga -DOTA-TATE, la operabilidad del tumor, la distribución del cáncer, su progresión y los valores del laboratorio.

Actualmente, esta terapia está reservada para pacientes que son inoperables o con tumores muy agresivos ya que siempre es preferible extirpar el tumor parcial o completamente. Aunque el paciente por criterios de guías clínicas pueda ser elegido para la terapia con PRRT, otra posible actuación es una combinación de terapias [6](#).

En esta terapia existe un riesgo de sufrir una crisis hormonal durante la administración o unos días después de la terapia. Este efecto adverso lo padecen entre el 1 al 10% de los pacientes. Para identificar los pacientes con riesgo podemos administrar de forma subcutánea octreotide por bolo o infusión de forma profiláctica en los pacientes que tienen un alto riesgo de sufrir una crisis, sin embargo para los que tienen un riesgo bajo si ocurre una crisis se puede utilizar bloqueadores H_1 o H_2 parenterales, debido a esto existe controversia sobre el uso del octreotide.

La habitación donde se le vaya a administrar la terapia al paciente también es importante, ya que debe tener un aseo o tener uno cerca y que sea capaz de contener orina nuclear. La radiación de esta terapia es menor que otras terapias con radioisótopos, aun así el paciente debe mantener distancia con niños, mujeres embarazadas y multitudes durante los tres primeros días después de la terapia.

Aunque la terapia con ^{177}Lu -DOTA-TATE ya está aprobada, ha sido un proceso lento y aún hay cosas que optimizar como por ejemplo el número de ciclos de terapia por pacientes. Actualmente suelen ser cuatro para equilibrar el beneficio de la terapia con la toxicidad de ésta ⁶. También habría que considerar la repetición de la terapia o administrar por vía intraarterial en vez de intravenosa, además esta terapia está contraindicada en embarazadas o sospechas de ello, pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$ o hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes. El desarrollo de una terapia personalizada es un aspecto a optimizar ya que algunos pacientes pueden necesitar más de 4 ciclos para obtener más beneficios, pero para poder realizarlo se necesitan mejores formas de evaluar la respuesta a PRRT con la finalidad de aprovechar todo su potencial. Algunos estudios (Fig. 5) han trabajado en este aspecto y administraron 2 ciclos más después de los 4 que se administran normalmente, esto se aplicó en pacientes que tras la primera administración su supervivencia libre de progresión fue mayor de 18 meses, tras este retratamiento la mediana de la supervivencia libre de progresión de los paciente aumentó 14,6 meses ¹⁴.

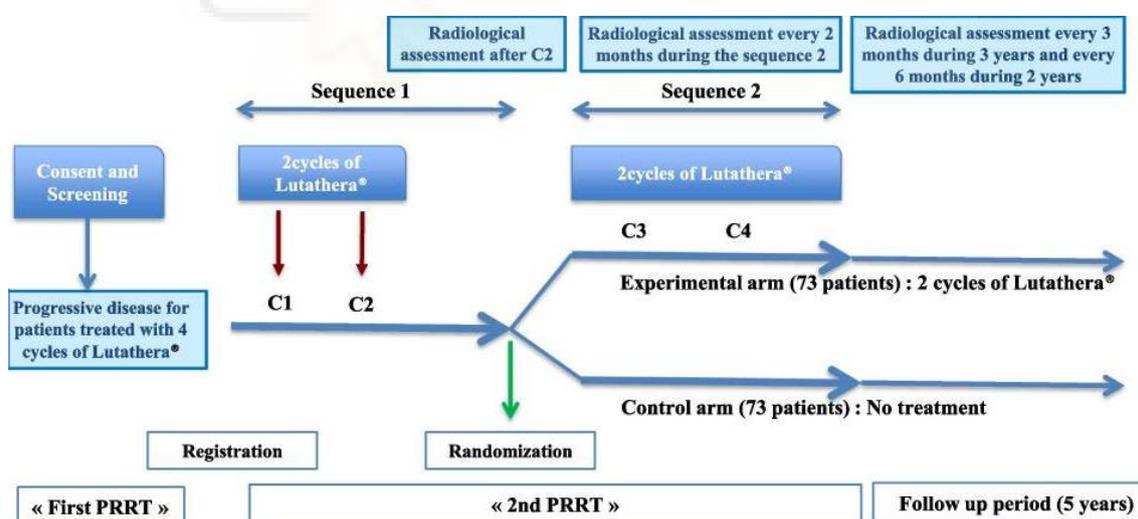


Fig. 5 Esquema del uso de los ciclos con ^{177}Lu -DOTA-TATE ¹⁴.

Otro aspecto que se está estudiando es el uso combinado de radioterapia interna selectiva y PRRT, como el ^{177}Lu -DOTA-TATE, por vía intraarterial por la arteria hepática ya que muchos pacientes tienen una carga restringida al hígado porque es un sitio común de NET metastásico del intestino, de esta forma nos

aseguramos una mayor entrega al tumor reduciendo la circulación sistémica del compuesto y disminuyendo de esta forma los efectos secundarios. El inconveniente de este método es que requiere que el paciente tenga que permanecer unas 4 horas acostado en la mesa de radiología intervencionista lo que puede llegar a ser una carga tanto para el paciente como para el personal.

Algunos estudios de cohortes ya han demostrado que tras el uso de la terapia en tumores gastroenteropancreáticos y bronquiales se consiguió aumentar la esperanza de vida de 29 meses a 63 meses, en los cuales la respuesta al tratamiento fue del 39% de los pacientes provocando una estabilización en el 43% y consiguiendo paliar los síntomas de la enfermedad produciendo una mejora de la calidad de vida [3](#).

Otra estrategia que se está estudiando para mejorar la captación tumoral del ^{177}Lu -DOTA-TATE es la de extender la vida media del compuesto en la sangre y de esta manera aumentar su biodisponibilidad, esto se puede conseguir uniendo el ^{177}Lu -DOTA-TATE con azul de Evans (^{177}Lu -DOTA-EB-TATE), el cual es un aglutinante de albúmina reversible (Fig. 6). En el primer estudio clínico que se realizó para comprobar la utilidad de esta estrategia se administró a pacientes con neoplasias neuroendocrinas metastásicas una dosis baja de Lu-DOTA-EB-TATE y a otros se le administró ^{177}Lu -DOTA-TATE, en los pacientes que se le administró el ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE se observó un aumento de 7,9 veces más dosis en el tumor que los que solo recibieron ^{177}Lu -DOTA-TATE. Tras esta prueba se compararon ambas a dosis únicas de 1,11 GBq, 1,85 GBq y 3,7 GBq de ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE y 3,7 GBq de ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE en pacientes con alta captación en PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-TATE, tras el tratamiento se demostró que las dosis más altas de ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE fueron más efectivas que las de ^{177}Lu -DOTA-TATE, también se consiguió reducir el valor máximo de captación estandarizado tras el tratamiento con 3 ciclos aunque esta respuesta no está validada como indicador de respuesta al tratamiento. Sin embargo con el aumento de la vida media también aumenta el riesgo de padecer reacciones adversas en riñones y médula ósea consecuencia del aumento de la radiación en estos órganos, por lo que esta estrategia aún está en discusión [15](#).

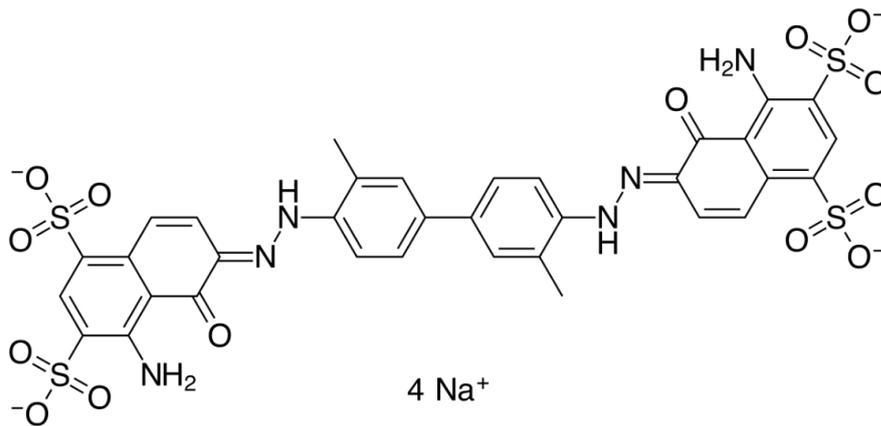


Fig. 6 Azul de Evans.

Otra estrategia en investigación es hacer que la célula sea más sensible a la radiación mediante la inhibición del mecanismo de reparación del ADN, el cual repara el daño del ADN inducido por la radiación beta emisora del ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. Esta estrategia se puede conseguir administrando in vitro un inhibidor de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa-1 (PARP) junto con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. La administración de esta combinación indujo más roturas de doble cadena y aumentó la muerte celular que el ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE solo. También se realizaron experimentos in vivo en modelos de xenoinjertos murinos los cuales mostraron una inhibición prolongada del crecimiento tumoral significativamente mayor y una mediana de supervivencia más larga que la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE solo.

Otra forma de aumentar la radiosensibilidad de las células tumorales es combinar el PRRT con un inhibidor de la proteína de shock térmico 90 (Hsp90), esta al ser una chaperona actúa en el plegamiento, remodelación y estabilización de proteínas, la estrategia se llevó a cabo in vitro, in vivo y ex vivo y en todas resultó en una mejora del efecto del tratamiento. También consiguió inducir la expresión de Hsp70 lo que puede reducir la toxicidad renal, aunque esta estrategia aún no se ha realizado en ensayos clínicos con pacientes [15](#).

Todas estas innovaciones pueden conseguir mejorar la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE pero algunos estudios de cohortes ya han demostrado que tras el uso de la terapia en tumores gastroenteropancreáticos y bronquiales se consiguió aumentar la esperanza de vida de 29 meses a 63 meses, en los cuales la respuesta al tratamiento fue del 39% de los pacientes provocando una

estabilización en el 43% y consiguiendo paliar los síntomas de la enfermedad produciendo una mejora de la calidad de vida [3](#).

Mecanismo de acción

Como ya se ha explicado anteriormente, se utiliza DTPA o DOTA como conector del isótopo, en este caso el Lu, y el péptido octreotide u octreotato (Fig. 7). El ^{177}Lu -DOTA-TATE presenta una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2, fijándose en las células malignas que sobreexpresan estos receptores, este emite radiación beta y presenta una penetración tisular máxima de 2,2 mm lo que es suficiente para destruir células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas [1](#).

Ya que presenta un mecanismo de acción similar a los análogos de somatostatina se recomienda que no se administren SSA de acción prolongada las 4 semanas previas a la terapia con el PRRT y que tampoco se administren SSA de acción corta 24 horas antes de cada dosis de PRRT [2](#).

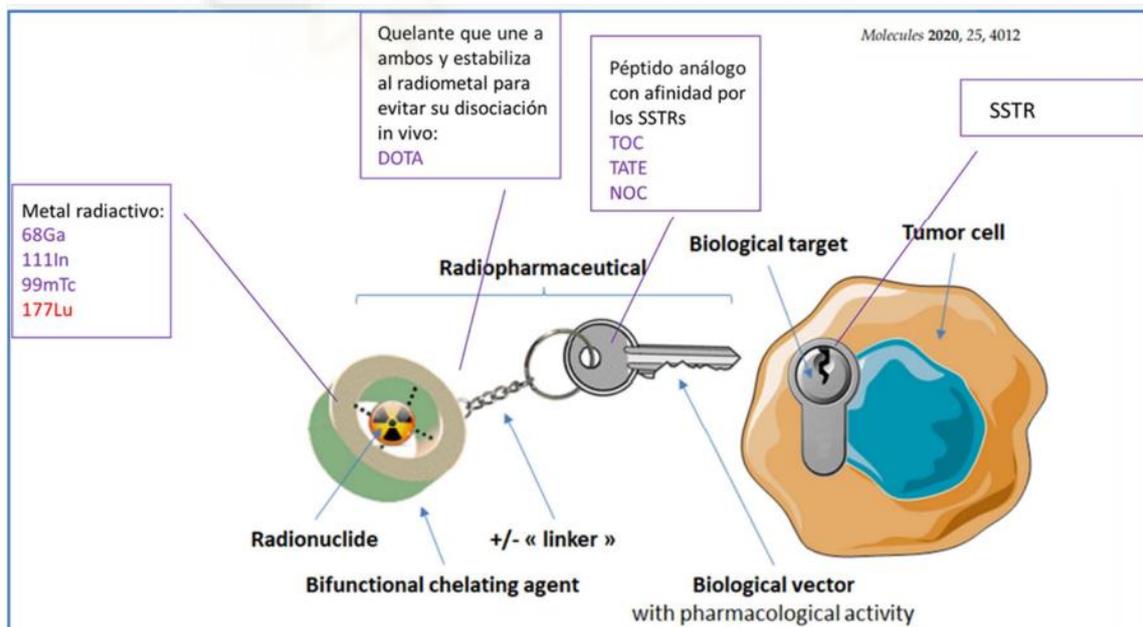


Fig. 7 Mecanismo de acción del ^{177}Lu -DOTA-TATE, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Estructura

El ^{177}Lu -DOTA-TATE (Fig. 8) está compuesto por el octreotato que es un agonista de la somatostatina de acción larga (SSA), por una molécula quelante (DOTA) y un radioisótopo emisor de β , el ^{177}Lu . El octreotato [D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr] es un compuesto modificado ligeramente del octreotide SSA comercial en el cual el treoninol C-terminal se reemplaza con treonina, esto provoca una mayor afinidad por el SSTR₂. Estudios han demostrado que el uso de octreotato resultó tener una mayor radiactividad intratumoral en comparación con octreotide, con una captación comparable en órganos normales, incluidos riñones, bazo e hígado.

El radioisótopo, ^{177}Lu , es un emisor β de energía media con una energía máxima de 0,5 MeV, su vida media es de 6,7 días y tiene una penetración tisular máxima de 2 mm. También emite rayos γ de baja energía los cuales permiten la obtención de imágenes SPECT y el potencial para la dosimetría, la molécula quelante consta de un anillo tetraaza central de 12 miembros que envuelve el radioisótopo y lo une al SSA.

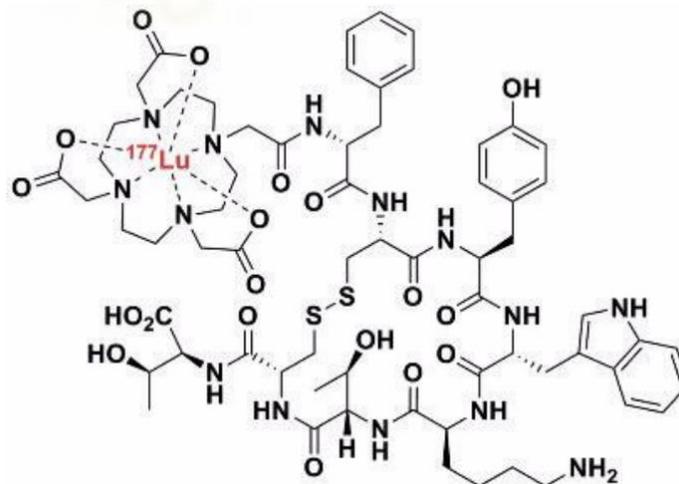


Fig. 8 Estructura del ^{177}Lu -DOTA-TATE [1](#).

Administración

Según FDA la dosis recomendada de ^{177}Lu -DOTA-TATE es de 200 milicurios y se administra cada 8 semanas para un total de cuatro dosis. El intervalo de tiempo entre ciclos se puede extender a 16 semanas, también se puede reducir la dosis según la tolerancia que presente el paciente ¹. Antes de la administración de la terapia siempre se le debe informar al paciente sobre el procedimiento, efectos secundarios y medidas de radioprotección y para finalizar el paciente debe firmar el consentimiento informado.

El ^{177}Lu -DOTA-TATE se puede administrar mediante la gravedad (Fig.9) que requiere dos agujas insertadas en el vial. La solución salina se instila por gravedad o por una bomba a través de una aguja aumentando la presión dentro del vial, empujando el ^{177}Lu -DOTA-TATE hacia fuera por la otra aguja, la cual está unida al paciente. Existe otro método el cual consiste en extraer a mano el contenido del vial con una jeringa y luego usar una bomba de jeringa automatizada para administrarlo al paciente ⁶.

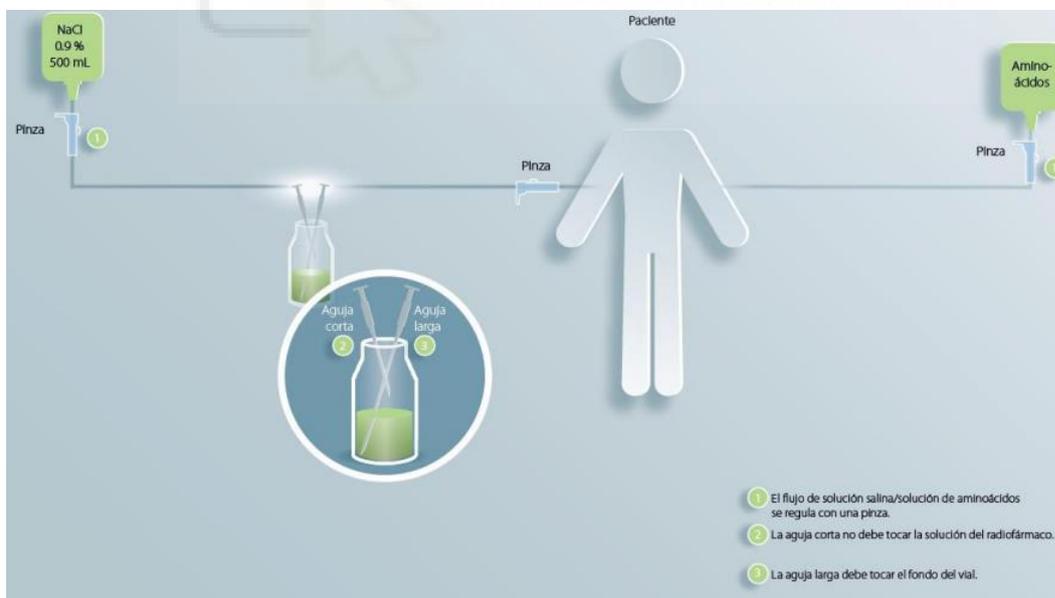


Fig. 9 Método de administración mediante la gravedad ¹.

La administración se instaura con dos accesos venosos periféricos, uno el cual tiene un uso antiemético profiláctico para evitar posibles vómitos por parte del paciente durante 15 minutos y se inicia una hora antes de la administración de

la terapia. También se administra, 30 minutos antes y durante la administración de la terapia, una solución de aminoácidos cargados positivamente como la L-arginina o la L-lisina para conseguir disminuir la exposición renal de la terapia que dura unas 4 horas. A su vez, el ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE se envía el día de antes o el mismo día de la terapia, éste llega como un líquido transparente en un vial de cristal. Se administra al paciente durante 30 minutos seguido de una infusión de solución salina durante 10 y 20 minutos con el objetivo de disminuir los residuos [6](#).

Fármacos administrados	Hora de inicio (min)	Ritmo de perfusión (ml/h)	Duración
Antiemético	0	-	Inyección intravenosa rápida
Solución de aminoácidos, preparación extemporánea (1 l) o comercial (1,5 l a 2,2 l)	30	250 – 550 (no <320 ml/h si se emplea una solución comercial)	4 horas
Lutathera con solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)	60	400	de 20 a 30 minutos

Tabla 3. Protocolo de administración de la terapia [1](#).

Algunos estudios han demostrado que el uso de más de 4 ciclos se asocia con una tasa de respuesta tumoral y una supervivencia libre de progresión más bajas en comparación con el tratamiento inicial, los pacientes que han tolerado los 4 ciclos iniciales y hayan mostrado una respuesta duradera de por lo menos un año después del tratamiento inicial se puede empezar una terapia adicional ya que la terapia es segura sobre todo con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE siempre que no se superen los 200 milicurios.

Farmacocinética y farmacodinamia

La absorción del medicamento es inmediata ya que se administra por vía intravenosa y presenta una biodisponibilidad completa, a la concentración que se emplea este fármaco el péptido no ejerce ningún efecto farmacodinámico que sea clínicamente relevante, en cuanto a su distribución a las cuatro horas hay una rápida captación en riñones (al administrarlo junto a aminoácidos se consigue disminuir la captación en este), hígado, bazo y las lesiones tumorales, además estudios de biodistribución han mostrado que el fármaco se elimina rápidamente de la sangre [1](#).

El metabolismo quedó evidenciado en el estudio NETTER-1 (estudio internacional en fase III de pacientes con tumores progresivos NET) que demostró que el compuesto se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal de manera intacta, esto se sabe debido a los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución en muestras de orinas recogidas 48 horas después de la administración del fármaco teniendo la muestra más baja una riqueza del 92% de ^{177}Lu -DOTA-TATE [1](#). Estos resultados quedaron respaldados por datos in vitro del metabolismo de hepatocitos humanos ya que en estos no se observó degradación metabólica del ^{177}Lu -DOTA-TATE. La eliminación de este compuesto se produce mayoritariamente de manera renal, por eso el riñón es un órgano clave en esta terapia, en 24 horas se ha excretado aproximadamente el 60% del compuesto por la orina [13](#).

Efectos secundarios

La terapia con ^{177}Lu -DOTA-TATE se considera un tratamiento seguro y para la mayoría de los pacientes está bien tolerado, siendo la aparición de náuseas durante la administración el principal efecto adverso [13](#) y que se puede prevenir con antieméticos. Estas náuseas normalmente están provocadas por las soluciones de aminoácidos que se administran para proteger los riñones que pueden contener isoleucina, leucina, alanina, treonina y triptófano, además de

arginina y lisina, aunque estos últimos, la L-lisina y L-arginina, reducen notablemente las náuseas y síntomas gastrointestinales respecto a los demás aminoácidos de mayor osmolalidad [12](#). A veces en el lugar de la infusión se pueden producir reacciones locales que se caracterizan por un eritema lineal a lo largo del trayecto de las venas de las extremidades, en estos se casos la infusión se detiene, se retira la vía intravenosa del lugar inicial y se continua en un sitio diferente por vía intravenosa.

La radiación de la terapia puede afectar a los glomérulos y reducir la tasa de filtración glomerular, debido a que este compuesto se excreta principalmente por vía renal y su reabsorción en el túbulo proximal, en algunos casos se ha observado nefrotoxicidad de grado 3 o superior, aunque el riesgo con ^{177}Lu -DOTA-TATE es menor que en otros compuestos como el ^{90}Y . Además, los pacientes que tienen hiperextensión preexistente a la terapia, edad avanzada o diabetes son más propensos a le sucedan efectos nefrotóxicos [12](#). En la actualidad para intentar paliar los efectos adversos sobre los riñones se está investigando un nuevo agente protector renal, la proteína humana α 1-microglobulina, esta proteína ha conseguido reducir el daño por radiación en los riñones sin afectar al tratamiento en ratones. Esto se debe a que tiene un carácter antioxidante y eliminador de radicales que tras la administración intravenosa se localiza en los riñones reduciendo el estrés oxidativo de las células que rodean al tumor tras la radiación [15](#). Siempre que se realizan imágenes en paciente se buscan evidencias de metástasis hepáticas, ya que estos pacientes, los que presentan gran carga hepática de enfermedad y presentan un nivel elevado de bilirrubina, tienen mayor probabilidad de sufrir insuficiencia hepática aguda, lo que podría ser una complicación potencialmente fatal. En los pacientes que desarrollen toxicidad hepática se puede tratar con una dieta baja en sal y diuréticos [12](#).

Los pacientes que padezcan de tumores carcinoides, cardiopatía preexistente, metástasis hepáticas, carga tumoral alta y/o cromogranina A alta o niveles urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético presentan un mayor riesgo de crisis carcinoides durante la administración de la terapia. Para intentar prevenir estas crisis es muy importante la corrección de los trastornos electrolíticos, la

hipoproteinemia y la deshidratación antes del tratamiento. Además, en pacientes de alto riesgo se puede administrar dexametasona y antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃. En caso del que el paciente sufra una crisis a pesar de las medidas profilácticas, se puede administrar un bolo intravenoso de 500-1000 µg de octreotide durante el tratamiento o inmediatamente y se puede repetir en intervalos de 5 minutos hasta que se consiga controlar los síntomas. Además en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma existe un mayor riesgo de sufrir crisis hipertensivas tras la administración de la PRRT, para esto se pueden utilizar con alfa y beta-bloqueantes en estos casos se recomienda la evaluación y seguimiento de estos pacientes [12](#).

Aunque es menos frecuente el paciente también puede sufrir trastornos sanguíneos sobre todo trombocitopenia y linfopenia, siendo estas reacciones adversas las más comunes de carácter retardado, por lo que durante el seguimiento del paciente tras la administración hay que hacer exámenes de sangre para descartar daños en la médula ósea o deterioro en la función renal. Afortunadamente estos problemas hematológicos son reversibles pudiendo llegar a recuperarse totalmente tras 2 años aunque en un porcentaje muy bajo de pacientes puede permanecer leucopenia o trombocitopenia de grado 3 y 4. Además los pacientes mayores de 70 años, que padecen citopenia basal o que el tumor haya invadido la médula ósea, que hayan sido tratados con quimioterapia o terapias mielotóxicas tienen mayor riesgo de hematotoxicidad por lo que habría que llevar especial precaución en ellos [12](#). Para intentar solventar este problema un estudio intentó implementar una terapia con everolimus o sunitinib para intentar evitar estos efectos adversos hematológicos ya que la hematotoxicidad subaguda se relaciona con una mayor incidencia de hematotoxicidad tardía.

Se cambia a estos fármacos ya que son los que se utilizan en algunos casos cuando existe progresión de la enfermedad, esto se debe a que everolimus es un inhibidor de la diana de rapamicina en mamíferos que está aprobado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos primarios o metastásico y en NET pulmonar o gastrointestinal. También se puede utilizar sunitinib ya que es un inhibidor múltiple de la tirosina cinasa por lo que está aprobado en NET

pancreáticos bien diferenciados o metastásicos. El estudio concluyó que el pretratamiento con agentes dirigidos no tuvo una influencia relevante en el objetivo que querían, es decir, reducir los problemas de hematotoxicidad [16](#).

Precauciones especiales

Al tratarse de un tratamiento que emplea radiación se deben tomar precauciones para no exponer a otras personas a dosis de radiación las cuales no son beneficiosas, sobre todo en las personas cercanas al paciente. Por ello, todos los pacientes deben saber y utilizar medidas de radioprotección, es decir, evitar contaminar superficies y exponer a la radiación a otras personas. El paciente debe llevar especial cuidado a niños y mujeres embarazadas o lactantes, ya que en estos las radiaciones ionizantes pueden tener un mayor efecto tóxico en la salud, para evitar esto el paciente debe permanecer alejado durante un periodo de tiempo definido.

No existe experiencia clínica que evidencie diferencias en pacientes según la edad pero se recomienda que en pacientes de edad avanzada se haga un estrecho seguimiento que permita una rápida adaptación de la dosis debido al riesgo de hematotoxicidad. Sin embargo en los pacientes que padezcan insuficiencia renal o hepática grave este tratamiento están contraindicado ya que no hay estudios del perfil farmacocinético del ^{177}Lu -DOTA-TATE en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal o moderada deberán ser supervisados con mayor frecuencia ya que como se ha indicado anteriormente, el ^{177}Lu -DOTA-TATE se elimina por esta vía y estos pacientes pueden ver aumentada la exposición a la radiación [1](#).

En mujeres siempre habrá que llevar precaución de que la paciente no esté embarazada y evitar que se quede embarazada durante el tratamiento y 6 meses después de acabarlo ya que no se han realizado estudios de la función reproductiva en animales con ^{177}Lu -DOTA-TATE pero el uso de radionúclidos en mujeres embarazadas implica una dosis de radiación para el feto. Para madres que tengan dar lactancia se tendrá que evitar, ya que aunque no hay datos que

corroboren que el compuesto se excrete por la leche materna no se puede excluir el riesgo de radiación al bebé. Además antes de empezar la terapia hay que avisar a ambos sexos de la probabilidad de que pueda haber efectos tóxicos temporales en las gónadas que impidan el embarazo, por si los pacientes quieren realizar una crioconservación del esperma u óvulos [1](#).

En pacientes que tienen metástasis peritoneales y mesentéricas tienen mayor riesgo de obstrucción intestinal tras la terapia probablemente secundaria a una respuesta inflamatoria por lo que habría que considerar usar corticosteroides en estos casos. También se pueden utilizar cuando los pacientes presentan metástasis intracraneales, orbitarias o vertebrales que pueden llegar a invadir el canal central, aunque hay que terminar el tipo de corticosteroide, dosis óptima y la duración de la terapia [12](#). Hay que llevar precaución en no administrar la infusión de la solución de aminoácidos de manera rápida en pacientes con función cardíaca limítrofe ya que esto puede provocar una sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva. Para estas personas se puede administrar una solución de aminoácidos de menor volumen.

[Netter-1](#)

El Netter-1 (Neuroendocrine Tumors Therapy-1) fue el primer estudio prospectivo, aleatorizado y abierto, lo que lo convierte en el ensayo de referencia para saber cómo actúa la terapia en tumores neuroendocrinos avanzados y progresivos en el intestino medio, este ensayo multicéntrico de fase III se llevó a cabo en 8 países en un total de 41 centros. Los pacientes que participaron en el estudio padecían tumores neuroendocrinos situados en el intestino medio localmente avanzados que eran inoperables o que habían provocado metástasis. Además los pacientes requerían un estado funcional de Karnofsky de al menos 60, que tenga receptores de somatostatina presentes en todas las lesiones diana y que presenta unas características histológicas bien diferenciadas lo que se definió con un índice Ki-67 de 20% o menos, siendo de tumor de grado bajo si presentaba un $Ki-67 < 2\%$, grado intermedio si $2\% < Ki-67 < 20\%$ o grado alto si $Ki-67 > 20\%$.

Este ensayo administró a un grupo (grupo A) la dosis de ^{177}Lu -DOTA-TATE más una dosis de ayuda de 30 mg de octreotide cada 4 semanas para controlar los síntomas, al otro grupo, el grupo control (grupo B), se le administró altas dosis del agonista de somatostatina, es decir, una dosis de 60mg cada 4 semanas. Al grupo A se le infundió por vía intravenosa una dosis de 7,4 GBq durante 30 minutos, recibiendo un total de 4 infusiones cada 8 semanas a no ser que el paciente sufra efectos adversos inaceptables, el paciente no quisiera cumplimentar los procedimientos o falleciese, concomitantemente se le administró una infusión de aminoácidos para la protección renal como ya se ha explicado. Este grupo además recibió la dosis de ayuda intramuscularmente aproximadamente 24 horas después de cada infusión de ^{177}Lu -DOTA-TATE [1](#).

En el grupo B se administraron 60mg del octreotide intramuscularmente cada 4 semanas, en ambos grupos los pacientes podían recibir inyecciones de rescate de octreotide en caso de sufrir un evento hormonal. En este ensayo 221 de los 229 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento siendo el íleon el sitio primario del tumor (73%) y la mayoría de los pacientes presentaron metástasis en hígado (83%) y ganglios linfáticos (62%). Ambos grupos estaban bien equilibrados respecto al grado del tumor en base al Ki-67 que era de bajo grado en el 66% del grupo A y del 72% en el grupo B, en otros aspectos como la captación del radiotrazador de somatostatina tumoral, los niveles séricos de cromogranina A y de ácido 5-hidroxiindolacético en orina o la resección quirúrgica previa al ensayo ambos grupos eran semejantes. De los pacientes que participaron, 201 sufrieron efectos adversos que tras consideración del investigador 129 estuvieron relacionados con el tratamiento, siendo los principales efectos adversos: náuseas y vómitos principalmente achacables a la infusión de aminoácidos. Otros efectos adversos comunes fueron la fatiga, astenia, dolor abdominal y diarrea, algunos pacientes informaron también de neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 sobre todo en los pacientes del grupo A, mientras que los del grupo B presentaban estos efectos adversos en el 1% de los pacientes del grupo, estos eventos hematológicos fueron transitorios.

Evento	Grupo 177Lu-Dotatate N=111		Nº de pacientes (%)	Grupo control N=110		Valor de P
	Cualquier grado	Grado 3 o 4		Cualquier grado	Grado 3 o 4	Cualquier grado
Cualquier efecto adverso	105 (95)	46 (41)		92 (84)	36 (33)	0,01
Trastorno gastrointestinal						
Nauseas	65 (59)	4 (4)		13 (12)	2 (2)	<0,001
Vómitos	52 (47)	8 (7)		11 (10)	1 (1)	<0,001
Dolor abdominal	29 (26)	3 (3)		29 (26)	6 (5)	1
Diarrea	32 (29)	3 (3)		21 (19)	2 (2)	0,11
Distensión	14 (13)	0		15 (14)	0	0,84
Trastornos generales						
Fatiga o astenia	44 (40)	2 (2)		28 (25)	2 (2)	0,03
Edema	16 (14)	0		8 (7)	0	0,13
Trastornos sanguíneos						
Trombocitopenia	28 (25)	2 (2)		1 (1)	0	<0,001
Anemia	16 (14)	0		6 (5)	0	0,04
Linfopenia	20 (18)	10 (9)		2 (2)	0	<0,001
Leucopenia	11 (10)	1 (1)		1 (1)	0	0,005
Neutropenia	6 (5)	1 (1)		6 (5)	0	0,12
Trastornos musculoesqueléticos						
Dolor musculoesquelético	32 (29)	2 (2)		22 (20)	1 (1)	0,16
Trastornos nutricionales						
Disminución del apetito	20 (18)	0		9 (8)	3 (3)	0,04
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	18 (16)	0		5 (5)	0	0,007
Mareo	12 (11)	0		6 (5)	0	0,22
Trastornos vasculares						
Enrojecimiento	14 (13)	1 (1)		10 (9)	0	0,52
Trastornos de la piel						
Alopecia	12 (11)	0		2 (2)	0	0,01
Trastornos respiratorios						
Tos	12 (11)	0		6 (5)	0	0,22

Tabla 4. Reacciones adversas del estudio [17](#).

Este ensayo llegó a la conclusión de que el tratamiento con ^{177}Lu -DOTA-TATE tiene un riesgo 79% menor de progresión o muerte respecto al riesgo de administrar altas dosis de análogos de somatostatina, la tasa estimada de supervivencia libre de progresión en el grupo A en el mes 20 fue del 65,2% mientras que la del grupo B solo fue del 10,8%. Aunque el estudio no ha podido todavía calcular la mediana de supervivencia general los resultados que obtuvieron en el análisis intermedio que realizó el grupo de investigación deja en claro que la supervivencia general es mayor en el grupo A que en el B.

En cuanto a calidad de vida el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida en el grupo A fue significativamente más largo que los del grupo B, incluyendo el estado de salud global (en el cual la mediana del grupo A fue 28,8 meses frente los 6,1 meses del grupo B), el funcionamiento físico (en el grupo A fue 25,2 meses mientras que en el grupo B fue 11,5 meses), la fatiga y dolor, las preocupaciones relacionadas con la enfermedad y la imagen corporal.

Este estudio concluyó que el uso del radioisótopo frente a altas dosis del análogo de la somatostatina presenta una mayor supervivencia libre de progresión y un aumento significativo en la calidad de vida de los pacientes.

Experiencia de un estudio cercano en el Hospital Universitario y Politécnico de la Fe

El principal objetivo que tiene el hospital es la mejora de la calidad de vida del paciente sin perder de vista el control de la secreción hormonal, intentar reducir los síntomas asociados a lesiones primarias y/o metastásicas, evitar la progresión de la enfermedad y la completa remisión del tumor, para ello cuentan con un amplio comité multidisciplinar con experiencia en NET entre los que se encuentran oncólogos, gastroenterólogos, genetistas, radiólogos, médicos nucleares, patólogos, cirujanos y endocrinólogos.

Este equipo trata a pacientes que presentan NET metastásicos o inoperables con expresión de receptores de somatostatina de grado 3-4 en la escala de Krenning, que tienen un valor menor a 2 en la escala ECOG, con una expectativa de vida mayor a 6 meses y que en la analítica tienen valores de:

- Leucocitos > 3000/ μ l
- Neutrófilos >1000/ μ l
- Plaquetas >75.000/ μ l
- Hematíes >3.000.000/ μ l
- Hemoglobina >8g/dl
- Aclaramiento de creatinina calculado >50 ml/min.
- Bilirrubina 30g/L.
- Albúmina sérica >30g/L. Si la albúmina es menor de 30g/L el tiempo de protrombina tiene que ser normal.

Las imágenes que se utilizan en el hospital para detectar el tumor son pruebas de TAC y resonancias y más específicamente con galio u Octreoscan, aunque este es más antiguo, también se utiliza el PET glucosa en tumores más agresivos. Una vez aceptado al paciente que cumple con los requisitos explicados se le explica el tratamiento y se le hace firmar el consentimiento informado, tras esto se empieza la terapia de 4 ciclos con una separación entre dosis de 8-10 semanas. La administración de la terapia se efectúa como se ha explicado anteriormente, inicialmente se administran 8 mg de ondansetrón por vía intravenosa para controlar los vómitos y un protector gástrico como el omeprazol con una dosis de 20mg por la misma vía que el antiemético, a los 20 minutos se empieza a administrar la infusión de aminoácidos (2,5% de lisina y 2,5% de arginina en un litro de solución fisiológica durante 4 horas). Una hora después de iniciar la terapia y concomitantemente a la infusión de aminoácidos se administra Lutathera durante 30 minutos 50mL. Además se le puede hacer un seguimiento bioquímico al paciente con cromogranina pero es poco sensible. En tumores que segregan hormonas sí que se utilizan otros marcadores como la insulina o el ácido vanilmandélico.

En el hospital de la Fe se han aceptado un total de 87 pacientes desde el 14 de abril del 2014 hasta el 31 de marzo del 2022, en la actualidad habría que sumar dos pacientes más, de los cuales 43 pacientes eran hombres y 44 mujeres, estos presentaban un promedio de edad de 60 años y se le hizo un seguimiento desde el inicio del tratamiento de entre 7 y 95 meses. En cuanto a la escala ECOG la mayoría de los pacientes (56,5%) presentaban un ECOG de 1, mientras que el 28,2% tenían un valor de 0 y el 15,3% restante de 2, histológicamente el 61,2% presentaban la enfermedad con un grado 2, el 22,4% presentaban G1 y el 16,5% tenían G3, con un Ki-67 de media del 10% con un rango de entre el 1 y el 80%.

El lugar más frecuente del tumor primario fue en el páncreas el cual se encontró en 35 pacientes, seguido del tumor gastrointestinal (16), pulmón (14), feocromocitoma/paraganglioma (13) y carcinoma folicular en las tiroides (1), en 8 pacientes el lugar del tumor primario fue desconocido. Igualmente el principal lugar de metástasis fue el hígado, lo cual ocurrió en 69 pacientes, seguido de adenopatías las cuales padecieron el 56,5% de los pacientes, es decir, 48 pacientes, el tercer lugar donde más pacientes sufrieron metástasis fueron los huesos, en 33 pacientes, también apareció en pulmón (11), peritoneo (3) y en otros lugares en 10 pacientes.

Del total de los pacientes que participaron en el estudio a 55 de ellos se le aplicaron los 4 ciclos que se suelen aplicar, mientras que 7 pacientes tomaron solo 3 ciclos y otros 7 solo 2, 8 pacientes tomaron solo 1 ciclo y 10 pacientes siguen en tratamiento. Además se demostró que cuantas más líneas de tratamiento previo (Fig. 10) ya sea con aspirina, cirugía, everolimus, sunitinib, quimioterapia o tratamiento intrahepático, la supervivencia va empeorando por lo que se aconseja empezar cuanto antes con este tratamiento ya que suele estar muy bien tolerado y disponible. Los pacientes que tomaron tratamientos previos recibieron los siguientes tratamientos:

- ASS el 91,8%, 78 pacientes
- Cirugía, 45 pacientes, es decir el 52,9 %
- Everolimus, 37 pacientes (43,5%)
- Sunitinib, 18 pacientes (21,2%)

- T. intrahepático, 5 pacientes (5,9%)
- Quimioterapia, 19 pacientes (22,4%)

Lineas tratamiento previo

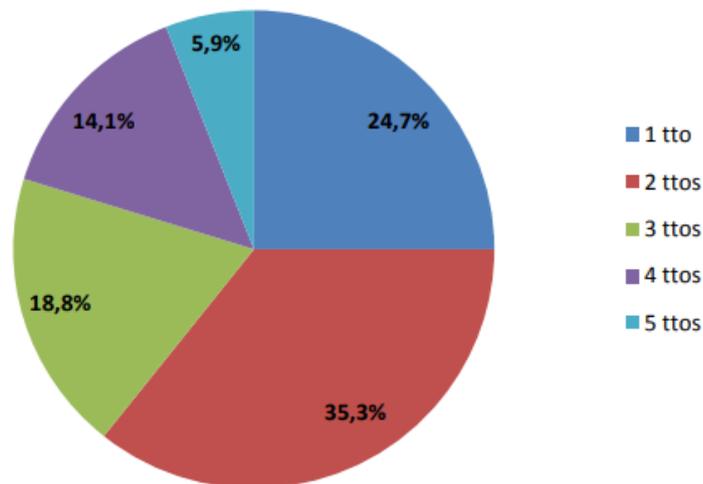


Fig. 10. Gráfico del número de tratamientos de los pacientes, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Los efectos adversos (EA) que se detectaron en el hospital durante la cuarta y la sexta semana fueron relacionados con la acidosis metabólica inducida por la solución de aminoácidos como puede ser el dolor abdominal, náuseas y astenia (Fig. 11). Posteriormente entre el sexto mes y el año se apreció toxicidad hematológica que afectaba a una o todas las líneas celulares de forma leve y/o transitoria debida a la irradiación de la médula, la toxicidad más grave se presentó en menos del 5% de los pacientes, en este estudio no se presentó toxicidad renal en ningún paciente que podría estar provocado secundario a la reabsorción del radiofármaco, esto puede estar favorecido por hipertensión arterial del paciente o diabetes.

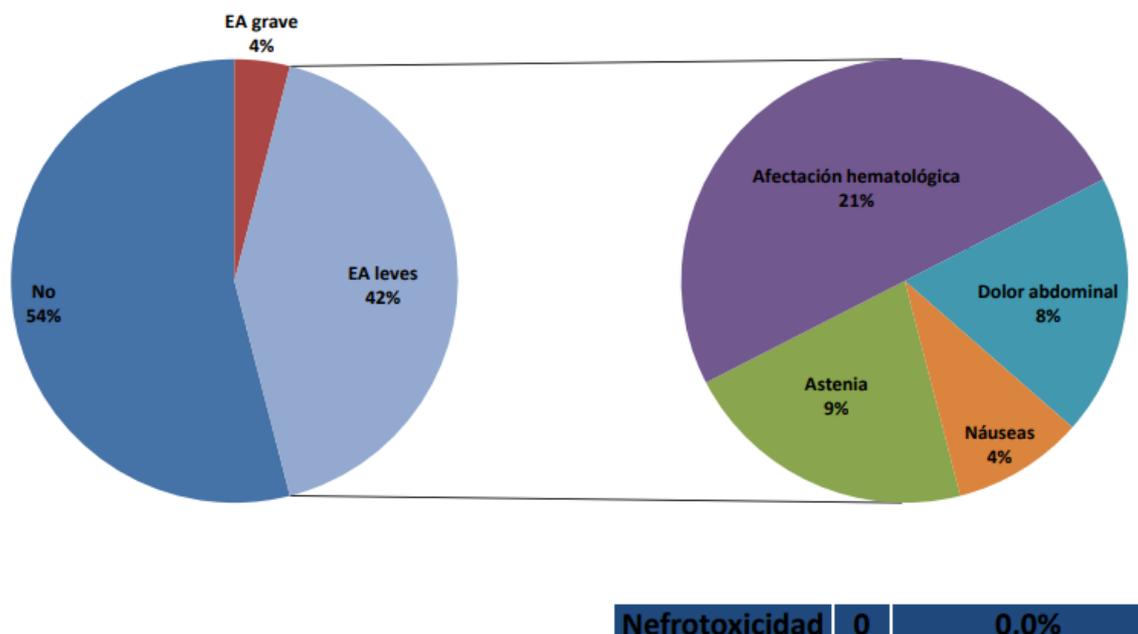


Fig. 11. Gráfico de las reacciones adversas presentadas por los pacientes, imagen cedida por el doctor Ángel Agustín Segura.

Los resultados tras observar a los pacientes fueron tales que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28,8 meses mientras que la mediana de supervivencia global fue de 47,7 meses. El tiempo de seguimiento promedio fue de 29 con un tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de 25 años, además el tiempo desde el diagnóstico al tratamiento de 6 años, como se puede apreciar estos valores son muy similares a los observados en el estudio de referencia, NETTER-1, también se observó que el estado general, el Ki-67, la línea del tratamiento y everolimus fueron predictores de supervivencia mientras que la localización del tumor primario y la funcionalidad no lo fueron, todos estos valores fueron sin hacer distinción en sexo o edad de los pacientes.

Conclusiones

Desde hace años el aumento de la aparición de tumores en la población ha aumentado considerablemente y se espera que este ritmo de casos siga aumentando en los años venideros por ello es muy importante el desarrollo de nuevas terapias, no solo de imagen sino también de tratamiento.

En el caso de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos las técnicas de imagen han ido evolucionando desde el ^{111}In -DPTA-octreotide a ^{68}Ga -DOTA-TOC o ^{68}Ga -DOTA-TATE ya que este presenta ciertas ventajas como tener menor duración para adquirir las imágenes, mayor precisión y sensibilidad, estar más disponible y ser más cómodo para el paciente, además de presentar una mayor resolución espacial y permitir cuantificar la captación facilitando la monitorización. A pesar de esto, se sigue avanzando y se están realizando estudios para intentar aprobar el uso del ^{64}Cu ya que este presenta una mayor detección de lesiones aunque las imágenes son peores. Otra posible opción es el uso de ^{177}Lu o ^{90}Y tras el tratamiento de los cuales el ^{177}Lu está más aceptado por su menor nefrotoxicidad.

A pesar de estas técnicas de imagen el enfoque que más parece despuntar para el futuro es el uso de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) planar de un punto en el tiempo el mismo día del ciclo de la dosis o el día posterior ya que permite rastrear la captación de los tumores a lo largo del tiempo y puede llegar a ayudar a predecir los resultados. Esta técnica se acompaña de un seguimiento mediante un control bioquímico sobre marcadores como la cromogranina A o las moléculas de adhesión de células neuronales.

En las técnicas para el tratamiento también se ha conseguido evolucionar y la terapia con PRRT uniendo un radioisótopo como el Lu o el Y con un agonista de la somatostatina mediante un conector como el ácido tetraazaciclododecanotetraacético es un gran avance en este aspecto ya que es un tratamiento que consigue llegar al tumor sin afectar en gran medida a los órganos vecinos, considerándosele una bala mágica ya que de esta forma consigue paliar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

A pesar de eso, se debe seguir investigando para mejorar el tratamiento por ejemplo tratando de entender cómo afecta esta terapia a los riñones y médula ósea y cómo disminuir este efecto indeseado ya que estos órganos son los principales limitantes del organismo. Para los riñones ya se está empezando a administrar concomitantemente a la terapia una solución de aminoácidos con

lisina y arginina que permite disminuir o anular casi o totalmente el daño al riñón pero en cuanto a la médula ósea, se sigue investigando. A pesar de la aprobación de esta terapia, el proceso para llegar a este punto ha sido lento y todavía quedan aspectos por mejorar como el desarrollo de una terapia personalizada ya que algunos pacientes pueden necesitar más de 4 ciclos para obtener más beneficios, pero para ello se necesitan mejores formas de evaluar la respuesta a PRRT.

En la actualidad se están investigando terapias derivadas de este tratamiento como puede ser la administración de la terapia por vía arterial para que llegue más producto al tumor en el lugar hepático, o la combinación con azul de Evans para aumentar la vida media del compuesto en sangre. También se está investigando sensibilizar las células a la radiación mediante la inhibición del mecanismo de reparación del ADN administrando in vitro un inhibidor de la PARP o de la proteína de shock térmico 90 (Hsp90). Estas terapias son puntos esperanzadores en el objetivo de seguir mejorando el tratamiento y conseguir combatir la enfermedad.

Por lo tanto este tratamiento está siendo muy útil en la lucha contra los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos como se ha demostrado en el estudio NETTER-1 o con los datos obtenidos del Hospital de la Fe pudiendo reducir la progresión del tumor y mejorando la tasa de supervivencia libre de progresión. También es muy importante su efecto en la calidad de vida del paciente mejorando significativamente tanto el estado de salud global, funcionamiento físico, fatiga, dolor, las preocupaciones relacionadas con la enfermedad y la imagen corporal. Además, es un tratamiento bien tolerado por la mayoría de los pacientes, provocando reacciones adversas leves como náuseas o vómitos o en menores casos nefrotoxicidad y/o hematotoxicidad, por lo que este tratamiento es un enfoque muy a tener en cuenta para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

Bibliografía

1

https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_LUTAT_HERA.pdf

2 Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine Tumors. *Semin Oncol.* 2018 Aug;45(4):236-48. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.08.004

3 Olmo-García MI, Muros MA, López-de-la-Torre M, Agudelo M, Bello P, Soriano JM, et al. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors. A Systematic Review and Approach Proposal. *J Clin Med.* 2020 Jul 12;9(7):2203. DOI: 10.3390/jcm9072203

4 Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):471-87. DOI: 10.3322/caac.21493

5 Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J. 177Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;13(11):1023-31. DOI: 10.1080/17474124.2019.1685381

6 Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. *American Journal of Roentgenology.* 2018 Aug;211(2):278–85.

7 Marín-Oyaga V, Gutiérrez-Villamil C, Mejía-López A, Valenzuela-Rincón A, Sánchez-de-Guzmán G, Arévalo-Leal JS. Therapy with [177 Lu - Dota0 - Tyr 3]-Octreotate (177 Lu-Dotatate) in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Initial Experience and Preliminary Results. *Rev Cienc Salud.* 2017 Oct; 15(3):335.

8 Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Lowell B, Bertino EM, Bendtro K, Chan JA, et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2013;42(4): 557. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4

9 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Nierdle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Epub.* 2016;103(2):186-94. DOI: 10.1159/000443172

10 Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.304

- [11](#) González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):55-63. DOI: 10.1007/s12094-018-1980-7
- [12](#) Burkett BJ, Dundar A, Young JR, Packard AT, Johnson GB, Halfdanarson TR, et al. How We Do It: A Multidisciplinary Approach to ¹⁷⁷Lu DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):261-74. DOI: 10.1148/radiol.2020201745
- [13](#) Geenen L, Nonnekens J, Konijnenberg M, Baatout S, De Jong M, Aerts A. Overcoming nephrotoxicity in peptide receptor radionuclide therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumours. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021 Nov;102-3:1–11.
- [14](#) Deshayes E, Assenat E, Meignant L, Bardiès M, Santoro L, Gourgou S. A prospective, randomized, phase II study to assess the schemas of retreatment with Lutathera® in patients with new progression of an intestinal, well-differentiated neuroendocrine tumor (ReLUTH). *BMC Cancer*. 2022 Dec 22;22(1):1346. DOI: 10.1186/s12885-022-10443-4
- [15](#) Minczeles NS, Hofland J, Herder WW, Brabander T. Strategies Towards Improving Clinical Outcomes of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2021 Mar 15;23(4):46. DOI: 10.1007/s11912-021-01037-7
- [16](#) Medaer E, Verslype C, Van-Cutsem E, Dekervel J, Clement PM, Nackaerts K, et al. Influence of pretreatment with everolimus or sunitinib on the subacute hematotoxicity of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT. *Acta Oncol*. 2020 Jun;59(6):644-51. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1723161
- [17](#) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 12;376(2):125–35.
- [18](#) Hervás I, Bello P, Falgas M, del-Olmo MI, Torres I, Olivas C, et al. Tratamiento con ¹⁷⁷LU-DOTATATE en tumores neuroendocrinos. Estudio preliminar *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017 Mar;36(2):91–8.
- [19](#) Svensson J, Rydén T, Hagmarker L, Hemmingsson J, Wängberg B, Bernhardt P. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity. *EJNMMI Phys*. 2016 Sep 22;3(1).
- [20](#) Mejia A, Vivian E, Nwogu C, Shah J, Longoria R, Vo A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy implementation and results in a predominantly gastrointestinal neuroendocrine tumor population: A two-year experience in a

nonuniversity setting. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Mar 4;101(9):e28970. DOI: 10.1097/MD.00000000000028970

[21](#) Van-Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ, Bergsma H, Kam BL, Kwekkeboom DJ. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med*. 2013 Oct;54(10):1689-96. Doi: 10.2967/jnumed.112.117408

[22](#) Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, Paphiti MI, Lyra M, Gennatas K, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) Tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Dec;56(6):551-8.

[23](#) Campana D, Capurso G, Partelli S, Nori F, Panzuto F, Tamburrino D, et al. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Aug;40(8):1197-205. DOI: 10.1007/s00259-013-2402-2

[24](#) Casas EAJ, Núñez VP, Anido-Herranz U, Mallón-Araujo MC, Pombo-Pasín MC, Pumar MG, et al. Evaluation of 177Lu-Dotatate treatment in patients with metastatic neuroendocrine tumors and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. 2020 Apr 7;26(13):1513-24. DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1513.

[25](#) Thakral P, Sen I, Pant V, Gupta SK, Dureja S, Kumari J, et al. Dosimetric analysis of patients with gastro entero pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) treated with PRCRT (peptide receptor chemo radionuclide therapy) using Lu-177 DOTATATE and capecitabine/temozolomide (CAP/TEM). *Br J Radiol*. 2018 Nov;91(1091):20170172. DOI: 10.1259/bjr.20170172

[26](#) Van-der-Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):704-17. DOI: 10.1007/s00259-018-4158-1

[27](#) Puzskiel A, Bauriaud-Mallet M, Bourgeois R, Dierickx L, Courbon F, Chatelut E. Evaluation of the Interaction of Amino Acid Infusion on 177Lu-Dotatate Pharmacokinetics in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Feb;58(2):213-22. DOI: 10.1007/s40262-018-0674-1.

[28](#) Bergsma H, Van-Lom K, Raaijmakers MHGP, Konijnenberg M, Kam BL, Teunissen J, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor

Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018 Mar;59(3):452-8. DOI: 10.2967/jnumed.117.189712.

[29](#) Abbott A, Sakellis CG, Andersen E, Kuzuhara Y, Gilbert L, Boyle K, et al. Guidance on ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *J Nucl Med Technol.* 2018 Sep;46(3):237-44. DOI: 10.2967/jnmt.118.209148

[30](#) Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Sep 1;36(25):2578–84.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer al doctor Ángel Agustín Segura Huerta del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe por toda la ayuda que me ha aportado, tanto por la información como por las imágenes y por su amabilidad y disposición.

