

GRADO EN MEDICINA. CURSO 2017-2018

**TRABAJO FIN DE GRADO**

NUEVAS POSIBILIDADES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES  
NEUROENDOCRINOS. TERAPIA METABÓLICA CON PÉPTIDOS  
MARCADOS Y SU IMPLANTACIÓN EN EL HOSPITAL CLÍNICO  
“LOZANO BLESA” DE ZARAGOZA

NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF NEUROENDOCRINE  
TUMORS. PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY AND ITS  
IMPLANTATION IN THE HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO  
“LOZANO BLESA” OF ZARAGOZA



**Universidad**  
Zaragoza

ANTONIO FERNÁNDEZ GONZALO  
**TUTOR: ENRIQUE PRATS RIVERA**

## **ÍNDICE**

	Página
1. Resumen.....	3
2. Abstract.....	4
3. Introducción.....	5
4. Hipótesis de trabajo.....	12
5. Objetivos.....	13
6. Material y métodos.....	13
7. Resultados y discusión.....	18
8. Conclusiones.....	29
9. Bibliografía.....	30

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** Este trabajo tiene como objetivo valorar la Terapia Metabólica con Péptidos Marcados (TMPM) como alternativa de utilidad en el tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendocrinos (TNEs) y su implantación en la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón (UCMHMNA) en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza (HCULB).

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio epidemiológico del proceso y estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal. Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la TMPM para valorarla como alternativa en el tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos. Se ha realizado una base de datos y establecido unos criterios de inclusión y de exclusión, protocolo de administración dosis y dosimetría de acuerdo a las guías clínicas existentes. Se ha valorado la evolución inicial de los pacientes, analizando clínica, pruebas de laboratorio y de imagen.

**Resultados:** Se han estudiado 5 pacientes a los que se ha realizado TMPM en el HCULB. Todos ellos cumplían criterios de inclusión, expresando receptores de somatostatina en gammagrafías previas. La dosis administrada (200 mCi) y la dosimetría al alta ( $< 20 \mu\text{Sv}/\text{h}$ ) se encuentran en parámetros recomendados. No ha habido efectos secundarios de consideración, siendo los síntomas digestivos los más frecuentes. En la valoración gammagráfica al final del tratamiento todos los pacientes se encontraban en estabilidad metabólica y los parámetros analíticos en los límites recomendados.

**Conclusiones:** La TMPM es una alternativa útil en el tratamiento de TNEs avanzados, en progresión, que expresen receptores de somatostatina. Su introducción en el HCULB se ha realizado de acuerdo a los protocolos existentes, siendo limitados los efectos secundarios apreciados. Al final del tratamiento hemos observado una estabilización metabólica de los pacientes.

**Palabras clave:** Tumores Neuroendocrinos (TNEs), Terapia Metabólica con Péptidos Marcados (TMPM), 177-Lu-DOTATATE, Receptores de la somatostatina.

## **ABSTRACT**

**Aim:** this work has as objective the assessment of the implementation of the Peptide Receptor Radionuclide Therapy (TMPM) as an alternative of utility in the treatment of patients with Neuroendocrine Tumours (TNEs) in the Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón (UCMHMNA) in the Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza (HCULB).

**Materials and Methods:** It has been made an epidemiological study of the process and a descriptive, retrospective, observational, longitudinal study. A bibliographical review of TMPM was carried out to evaluate it as an alternative in the treatment of neuroendocrine tumours. A database has been made and we established a criteria for inclusion and exclusion, dose management protocol and dosimetry according to existing clinical guidelines. The initial evolution of patients has been assessed, analyzing clinical, laboratory and imaging tests.

**Results:** We have studied 5 patients who have been performed TMPM in the HCULB. ALL of them fulfilled inclusion criteria, expressing somatostatin receptors in previous scans. The dose administered (200 mCi) and the dose to discharge (<20  $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ) are found in recommended parameters. There have been no side effects of consideration, with the digestive symptoms being the most frequent. In the scintigraphic evaluation at the end of the treatment all the patients were in metabolic stability and analytical parameters at the recommended limits.

**Conclusions:** TMPM is a useful alternative in the treatment of advanced TNEs, in progression that express somatostatin receptors. Its introduction in the HCULB has been carried out according to the existing protocols, being limited the side effects appreciated. At the end of the treatment we have seen metabolic stabilization of the patients.

**Keywords:** *Neuroendocrine Tumors, Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT), 177-Lu-DOTATATE, Somatostatin receptors.*

## 2. INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos, (TNEs) definidos como neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina, pueden desarrollarse en la mayoría de los órganos del cuerpo. La denominación inicial de tumor neuroendocrino reflejaba la hipótesis de que las células originarias de estas neoplasias procedían de la cresta neural. Sin embargo, este término fue cuestionado durante años por algunas autoridades en favor del de tumor endocrino, debido a que gran parte de sus células epiteliales presentaban características comunes con células de origen endodérmico. Recientemente, reconociendo la existencia de esas propiedades compartidas con ambos tipos de células, neurales y epiteliales, la World Health Organisation (WHO) recomendó, nuevamente, el uso “neuroendocrino” en su clasificación de los tumores del aparato digestivo.

Los TNEs son neoplasias poco frecuentes, presentándose 2,5-5 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año. Aparentemente, su incidencia no ha dejado de aumentar en las últimas tres décadas; sin embargo, es muy probable que este supuesto incremento se deba realmente a los avances de las técnicas diagnósticas y al mejor conocimiento clínico y del tratamiento de estos procesos por parte de todos los médicos. A pesar de su baja incidencia, estos tumores presentan una alta prevalencia, debido a una supervivencia relativamente larga en relación con otros tumores, como los carcinomas, que suelen ser más agresivos.

Aunque ha habido avances importantes en el diagnóstico y la gestión de TNE, no se ha observado ningún cambio significativo en la supervivencia durante los últimos 30 años. También es posible que estos avances no estén llegando a una parte de los pacientes, que siguen sin ser derivados a centros de referencia en el manejo de esta compleja enfermedad.

El tiempo de supervivencia observado para los pacientes con TNE avanzados en estudios de población es muy variable, probablemente debido a las diferencias en la biología del tumor, su clasificación, modalidades de tratamiento y la selección de los pacientes. Según los datos de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), la mediana de la supervivencia global (SG) para pacientes con cáncer metastásico de TNE era de dos años, mientras que en una gran base de datos institucional, la mediana de SG para un grupo similar de pacientes fue de 5.8 años. Según la declaración de consenso de la Sociedad Europea de tumores neuroendocrinos (ENETS), la mediana de SG de redes funcionales fue de 38 meses con una tasa de supervivencia a 5 años del 43%.

En conjunto, los TNE constituyen un grupo de neoplasias muy heterogéneas, desde el punto de vista clínico, biológico y bioquímico. Presentan una amplia distribución anatómica, relacionándose, por una parte, con los órganos derivados de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma) y, por otra parte, con los derivados del sistema endocrino, como las glándulas endocrinas (adenoma hipofisario, feocromocitoma), los islotes endocrinos (pancreáticos, tiroideos, cutáneos...) y el sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital...).

Aunque los TNE pueden originarse en cualquier órgano de la anatomía, la mayoría tienen origen en la mucosa gastrointestinal o en el páncreas (60% y el 20% de todos los tumores gástricos), seguidos en frecuencia por el árbol broncopulmonar (20%). Entre los originados en el aparato digestivo, las localizaciones más comunes son el páncreas (30-40%), el intestino delgado (15-20%) y recto (5-15%). Con mucha menor frecuencia se desarrollan en el timo, el aparato genitourinario o la región orolaringea.

Las células neuroendocrinas forman uno de los mayores grupos de células productoras de hormonas del cuerpo. Existen al menos 13 distintas células neuroendocrinas, que pueden desarrollar tumores y/o secretar varios péptidos bioactivos o aminas como la serotonina, somatostatina, histamina y gastrina. La hipersecreción de estas hormonas puede causar una morbilidad y mortalidad significativa. Hasta un 20% de los pacientes con TNEs pueden desarrollar el síndrome carcinoide: enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea, broncoconstricción y cardiopatía carcinoide.

Los TNEs se clasifican generalmente en tumores funcionales (hipersecretores de hormonas) o no funcionales (clínicamente "silenciosos"), basándose en su capacidad para producir síntomas asociados a esta hipersecreción de hormonas. Sin embargo, existen otros sistemas de clasificación, como la distinción de TNEs desde bien diferenciados (bajo e intermedio grados) y pobremente diferenciados (alto grado) y el índice proliferativo tumoral, que se han utilizado durante los últimos 5 años.

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la mayoría de los TNE (60-90%) son diagnosticados incidentalmente durante procedimientos o pruebas de diagnóstico no relacionados y que corresponden a tumores clínicamente no funcionantes, bien diferenciados y de crecimiento lento. Como resultado de este comportamiento biológico insidioso, muchos pacientes con TNE tienen enfermedades avanzadas al momento del diagnóstico, presentando metástasis regionales o a distancia hasta en un 80% de los pacientes.

Clínicamente, los TNE forman un grupo importante de neoplasias, con biología tumoral específica, historia natural y problemas de gestión clínica propios. Pero su evolución, muy variable, depende fundamentalmente del grado de extensión de la enfermedad (estadio) y de algunas características patológicas del tumor como son el grado de diferenciación (tabla 1) y el índice proliferativo ki-67 (tabla 2). El grado de diferenciación hace referencia a la similitud de su estructura tumoral con la del tejido no neoplásico correspondiente. Así, un TNE bien diferenciado tiene características ordenadas de manera "organoide", trabecular o giriforme, células relativamente uniformes, abundantes gránulos neurosecretores y fuerte inmunoenexpresión de los marcadores neuroendocíticos, como la cromogranina A y la sinaptofisina. Por el contrario, un TNE pobremente diferenciado tiene una arquitectura difusa, núcleos irregulares, menos granularidad citoplasmática e inmunoenexpresión de marcadores neuroendocrinos más limitada.

La frecuencia de aparición y localización de las metástasis, los patrones de secreción hormonal y la supervivencia resultante varían también según sea el órgano de origen del tumor. Por ejemplo, TNE de intestino delgado tienen un alto potencial maligno pero tienden a avanzar de manera silente, mientras que los TNE gástricos o rectales suelen mostrar un bajo potencial maligno pero se comportan agresivamente.

DIFERENCIACIÓN	GRADO
Bien diferenciado	Bajo grado (ENETS G1)
	Grado intermedio (ENETS G2)
Mal diferenciado	Alto grado (ENETS G3)

Tabla 1.-Sistemas de nomenclatura para los tumores neuroendocrinos. NANETS Guidelines.The pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. Klimstra D. et al. Pancreas 2010;39: 707-712.

Grade	Lung and Thymus	GEP-NETs	GEP-NETs	Lung and Thymus	Pancreas
	(WHO) <sup>34</sup>	(ENETS) <sup>28,29</sup>	(WHO 2010) <sup>3</sup>	(Moran et al) <sup>23</sup>	(Hochwald et al) <sup>14</sup>
Low grade	Carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 1 (G1)	Neuroendocrine neoplasm, grade 1	Neuroendocrine carcinoma, grade 1	Well-differentiated pancreatic endocrine neoplasm, low grade
Intermediate grade	Atypical carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 2 (G2)	Neuroendocrine neoplasm, grade 2	Neuroendocrine carcinoma, grade 2	Well-differentiated pancreatic endocrine neoplasm, intermediate grade
High grade	Small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3 (G3), small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, small cell carcinoma	Poorly differentiated pancreatic endocrine carcinoma, small cell carcinoma
	Large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma grade 3 (G3), large cell neuroendocrine	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, large cell neuroendocrine carcinoma	Poorly differentiated pancreatic endocrine carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma

Tabla 2.-Sistemas de nomenclatura para los tumores neuroendocrinos. NANETS Guidelines.The pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. Klimstra D. et al. Pancreas 2010;39: 707-712.

Además, el pronóstico de estos tumores es sustancialmente mejor que el de otras neoplasias desarrolladas en la misma región anatómica. Así, los datos publicados más recientemente del registro americano (SEER 17, 1973-2007), con más de 50.000 casos registrados, indican tasas de supervivencia a los 5 años para tumores originados en recto, apéndice, intestino delgado, estómago o colon del 89%, 81%, 68%, 64% y 55%, respectivamente. Las peores tasas de supervivencia fueron observadas en tumores de origen pancreático, con una supervivencia a 5 años del 38%. Estas cifras apenas han mejorado a lo largo de la última década a pesar de los incuestionables avances diagnósticos y terapéuticos experimentados.

En general, los TNEs bien diferenciados, de grado intermedio o bajo grado tienen un comportamiento relativamente indolente con progresión lenta, pero los tumores pobremente diferenciados pueden presentar comportamientos altamente agresivos con rápida propagación metastásica y clínicamente indistinguible de la presentada por un adenocarcinoma pancreático o un cáncer de pulmón de células pequeñas. Afortunadamente, los tumores mal diferenciados representan sólo un pequeño subconjunto de todos los TNE.

La gran mayoría de los TNEs aparecen de manera esporádica (>90%), aunque también se presentan en el contexto de síndromes hereditarios familiares como los síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple 1 y 2 (MEN 1, MEN 2), la Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1 o enfermedad de Von Recklinghausen), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) o la Esclerosis Tuberosa (TSC). La identificación de algunos genes implicados en estos síndromes familiares ha contribuido a esclarecer parcialmente algunos de los mecanismos involucrados en la patogénesis de estos tumores. El síndrome MEN1 se transmite por herencia autosómica dominante y está caracterizado fundamentalmente por el desarrollo de adenomas paratiroides, adenomas pituitarios y TNE enteropancreáticos, que resultan de mutaciones inactivantes en línea germinal del gen MEN 1, localizado en el cromosoma 11q13. El síndrome MEN2, transmitido por herencia dominante, está caracterizado por la asociación de carcinomas medulares de tiroides, feocromocitomas e hiperplasia paratiroidea y es debido al proto-oncogen RET. La enfermedad de von-Hippel Lindau es un proceso hereditario autosómico dominante, en el cual, además de existir un aumento de incidencia de carcinomas renales y hemangioblastomas, se asocia a un mayor riesgo de feocromocitomas y TNEs pancreáticos. El gen VHL responsable, localizado en el cromosoma 3p25, es un gen supresor de tumores que regula la proliferación celular inducida por la hipoxia y la angiogénesis. La esclerosis tuberosa, se caracteriza por el desarrollo de angiofibromas

(antes adenomas sebáceos), epilepsia y retraso mental, entre otras alteraciones y tiene también herencia autosómica dominante, en este caso debida a mutaciones del gen TSC1 del cromosoma 9 o del gen TSC2 del cromosoma 16.

Nuestra comprensión de la biología, la genética y la historia natural de los TNEs del tracto gastrointestinal y páncreas ha mejorado considerablemente en las últimas décadas y el espectro de opciones terapéuticas disponibles se está expandiendo rápidamente.

El manejo de los pacientes con TNEs con metástasis de bajo o intermedio grado se ha revolucionado por el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento tales como terapias dirigidas a dianas moleculares con everolimus y sunitinib, los análogos de la somatostatina, triptófano hidroxilasa, inhibidores del receptor del péptido y la TMPM, que pueden utilizarse solos o como un enfoque multimodal, con o sin cirugía.

El tratamiento de los TNE depende en gran medida de la situación funcional y la etapa. TNE avanzados se caracterizan por invasión local y regional y metástasis a distancia. Mientras que el tratamiento fundamental de los TNE localizados es la resección quirúrgica, hay una gran variedad de opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con TNEs avanzados, entre los que se incluyen: control médico del exceso de niveles hormonales y los síntomas asociados, cirugía citorreductora para pacientes con enfermedad avanzada, radioembolización, quimioembolización, quimioterapia sistémica, interferón, análogos de la somatostatina de acción prolongada y TMPM.

Actualmente, es un trabajo en progreso definir qué pacientes deben recibir la opción terapéutica más adecuada, decidir qué combinación de terapias debe ser utilizada, cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento y la estrategia del seguimiento del paciente

## Opciones actuales de tratamiento

### 1. Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para pacientes con TNE en estadios iniciales; sin embargo, la amplitud, la sincronización y el efecto de la intervención quirúrgica de TNE avanzados y metastásicos siguen siendo controvertidos. Los TNE gastrointestinales metastatizan con la mayor frecuencia en los ganglios linfáticos locorregionales del hígado y del 25% al 93% de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas. No se dispone de estudios prospectivos aleatorios sobre el tratamiento de las metástasis hepáticas de TNEs y hay un considerable debate sobre el óptimo manejo quirúrgico. A pesar de ello, el concepto admitido actualmente para el tratamiento quirúrgico de pacientes con TNEs avanzados es que, cuando sea posible, debe realizarse la resección quirúrgica agresiva, ya que esta actitud se asocia con mejores resultados a largo plazo, consiguiendo que el paciente esté asintomático más tiempo y aumente la supervivencia. Más concretamente, la declaración de consenso revisado ENETS destacó que la resección deberá ser el tratamiento de primera línea para pacientes con TNEs avanzadas si el 90% o más del tumor responsable puede ser resecado de forma segura. Sin embargo, sólo el 5% al 20% de los pacientes con TNEs avanzadas cumplen este criterio "convencional" y no hay evidencia de estudios aleatorizados en la literatura para el papel de la cirugía citorreductora en TNEs metastásicos irresecables.

## **2. Trasplante hepático**

El papel potencial del trasplante hepático en el manejo de pacientes con TNEs avanzados sigue siendo controvertido, y aunque por lo general no se recomienda, los datos disponibles sugieren que puede ser una opción en pacientes seleccionados específicamente con TNEs bien diferenciados, funcionales, con metástasis hepáticas refractarias a múltiples tratamientos sistémicos y en pacientes sin enfermedades extrahepáticas. Algunos estudios han reportado unos resultados prometedores en pacientes bien seleccionados tras el trasplante hepático con una Supervivencia Observada de 70 a 73% a los 5 años desde el diagnóstico de metástasis hepáticas. De otros estudios se han obtenido resultados menos favorables del trasplante, con una tasa de supervivencia a 5 años tan baja como 49% a 58% de pacientes transplantados.

## **3. Terapia Mínimamente Invasiva dirigida al hígado**

Debido al comportamiento insidioso de los TNEs y el curso indolente de la enfermedad, muchos pacientes presentan metástasis en el hígado, el cual está asociado con un pronóstico pobre. En contraste con el parénquima hepático normal que depende en gran medida de la circulación venosa portal, los TNEs con metástasis hepáticas hipervasculares dependen principalmente de la arteria hepática. Así, durante la isquemia tumoral hepática producida por la terapia de embolización transarterial (TAE), el tejido hepático normal estará relativamente protegido. En comparación con la quimioterapia o la radioterapia sistémica, la quimioembolización transarterial (TACE) y la radioembolización transarterial (TARE), combinan la administración de radio o quimioterapia con la embolización del tumor dependiente del aporte sanguíneo arterial ofreciendo varias ventajas, como un aumento significativo de la concentración radioactiva local y peritumoral y efectos citotóxicos locales con una disminución de la toxicidad sistémica.

Varios fármacos quimioterapéuticos incluyendo doxorrubicina, estreptozocina, cisplatino, 5-fluorouracilo y mitomicina-C solos o en combinación, así como los agentes radiactivos emisores beta como 90Yttriumhan sido utilizados para TACE y TARE; sin embargo, no hay consenso sobre qué agente terapéutico usar, y no queda claro si TACE y TARE ofrecen ventajas sobre la embolización para estos pacientes. Además, no hubo diferencias significativas en la seguridad de los perfiles de estas terapias dirigidas de hígado con respecto a las otras terapias sobre a las reacciones adversas más comunes, entre las que se encuentran: náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre.

Aunque el número de estudios que investigan el tratamiento de Ablación por radiofrecuencia (ARF) de metástasis hepáticas de los TNEs es limitado, la ARF percutánea o laparoscópica sola o en combinación con la cirugía ha demostrado ser eficaz en el alivio de los síntomas y lograr el control local de las metástasis hepáticas de los TNEs. Ninguna de las técnicas dirigidas de hígado ha demostrado ser más beneficiosa que las otras y es difícil obtener muestras histológicas de la destrucción completa de focos tumorales; sin embargo, estas terapias mínimamente invasivas están mostrando cada vez resultados más favorables, incluido el aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP), mejor supervivencia global y mejor respuesta sintomática.

## **4. Terapia con análogos de la somatostatina**

Una característica única de la mayoría de los TNEs es la expresión de receptores de somatostatina (SR) por las células del tumor. Hay cinco diferentes subtipos de SR y más del 80% de TNEs expresan varios subtipos, con un predominio de los subtipos de receptores 2 y 5. La somatostatina es un agonista SR endógeno que inhibe la secreción

de un amplio rango de hormonas del sistema endocrino, como la serotonina, insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo y gastrina. La somatostatina tiene un uso clínico limitado debido a su vida media corta (<3min); sin embargo, los análogos de la somatostatina (SA) como octreótido lantreotido y pasireotida y sus formulaciones de liberación prolongada (LAR) juegan un papel importante en el tratamiento de pacientes TNEs.

Los efectos de la terapia están mediados a través de la interacción con cinco receptores de somatostatina (SSTR1-5) pertenecientes a una familia de receptores acoplados a proteínas-G con siete dominios transmembrana. Los TNEs se caracterizan por la alta densidad de expresión de SSTRs. Mientras que el predominio de SSTR2 se observa en la mayoría de TNEs gastroenteropancreáticos, los TNEs de pulmón expresan preferencialmente SSTR1. Los tumores de bajo e intermedio grado tienden a expresar SSTRs más a menudo y en niveles más elevados que los tumores de alto grado. A receptor vinculante, radiotrazadores de análogos de somatostatina (SSAs) son interiorizados normalmente por la dinámica de reciclaje de los receptores, y los productos de descomposición de los péptidos marcados se almacenan en los lisosomas, permitiendo así la entrega y retención de la radiactividad en el interior de células tumorales.

Con la excepción del insulinoma que es menos sensible a los SA, debido a la menor expresión de SR y el gastrinoma, que es tratado inicialmente con inhibidores de la bomba de protones, los SA son considerados generalmente como el tratamiento de primera línea para pacientes con TNEs funcionales y con síntomas de hipersecreción hormonal. Aunque los SA se utilizan principalmente para tratar los síntomas de hipersecreción hormonal, hay nuevas pruebas de varios ensayos clínicos en curso o terminadas sugiriendo que los SA tienen actividad antiproliferativa.

Aunque el octreótido y lanreotida han demostrado ser cada vez más útiles para el tratamiento de TNEs avanzados, hay que tener en cuenta la resistencia a los fármacos o el fenómeno de escape que han sido reportado para la disminución de la eficacia de los medicamentos después de 6 a 18 meses de terapia.

## **5. Inhibidores del triptófano hidroxilasa**

Los análogos de la somatostatina solos o en combinación con cirugía, radiación o embolización han sido utilizados con éxito en el control de los síntomas en pacientes con TNEs avanzados que desarrollan el síndrome carcinoide. Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes permanecen refractarios al tratamiento con SA y sufren de los síntomas debilitantes causados por la sobreproducción de serotonina. Telotristat etiprate (TE) es un novedoso inhibidor oral del triptófano hidroxilasa, enzima limitante de la velocidad para la conversión de triptófano a serotonina, que mostraron un perfil prometedor de eficacia y seguridad en varias fases I y II de los ensayos realizados en los Estados Unidos y Europa.

TE tiene el potencial de reducir los niveles de serotonina y convertirse en una gran alternativa para el tratamiento de pacientes con síndrome carcinoide y TNEs avanzados refractarios al tratamiento con SA.

## **6. Terapia Metabólica con Péptidos Marcados (TMPM)**

La TMPM es una forma de radioterapia que permite la entrega selectiva de radionucleidos a las células tumorales que expresan altos niveles de receptores de somatostatina. Los dos radiopeptidos más comúnmente utilizados para TMPM, 90Y-

DOTATOC y 177Lu-DOTATATE, han sido implementados de manera reciente para el tratamiento avanzado de los TNEs

La actividad de TMPM también está influenciada por el lugar de origen del tumor primario y la carga tumoral. En comparación con otros TNEs, los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEPs) responden con más frecuencia a TMPM, sin embargo la recaída se produce de manera más precoz. TNEs con lesiones extensas y alta carga tumoral hepática responden peor a TMPM.

EL 177Lu-DOTATATE es actualmente el radiopéptido más utilizado para la TMPM. Este radiotrazador de SSA ha demostrado una eficacia similar en comparación con 90Y-DOTATOC, aunque mostrando un perfil de toxicidad más favorable.

## **7. Terapia molecular dirigida**

Nuestro conocimiento sobre las alteraciones genéticas presentes en TNEs esporádicos y familiares ha mejorado significativamente. Se han identificado mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores en la mayoría de los TNEs. La sobreexpresión de factores de crecimiento y su receptor como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), receptores de VEGF (VEGFR), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el receptor PDGF (PDGFR) y/o mutaciones somáticas en MEN1, DAX, ATRX y TP53 y los genes de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) son comunes en los TNEs.

## **8. Everolimus: vía mTOR como diana terapéutica.**

Varios estudios utilizando la secuenciación exómica y perfiles de expresión han identificado sistemáticamente mutaciones somáticas o activaciones de la vía PI3K/AKT/mTOR como un evento común en los TNEs. La vía mTOR desempeña un papel fundamental en el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis de las células cancerosas. La esclerosis tuberosa (TSC2) 2, fosfatasa y homólogo tensin(PTEN), PIK3CA y factor de crecimiento de fibroblastos 13 (FGF13) están entre los moduladores clave de la vía mTOR. Varios estudios de perfiles de expresión génica global en un gran grupo de TNEs de páncreas demostró que los genes de TSC2 y PTEN eran reducidos en la mayoría de tumores, y su baja expresión estuvo significativamente asociada con una menor supervivencia libre de enfermedad y OS. Además, el alto nivel de expresión FGF13 se asoció significativamente con metástasis hepática y menor supervivencia libre de enfermedad.

## **9. Sunitinib**

La gran vascularización de los TNEs condujo a un interés inicial en la investigación de la neoangiogénesis en los TNEs. Estudios han encontrado niveles elevados de expresión de varios factores de crecimiento celular y sus receptores en los TNEs: el VEGF, receptor de VEGF (VEGFR), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), receptor de PDGF (PDGFR), del receptor del factor de células madre (c-KIT) y del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Muchos de estos receptores del factor de crecimiento con sus respectivos ligandos funcionan como tirosina quinasas (RTKs) directamente e indirectamente regulando el crecimiento del tumor, la supervivencia y la angiogénesis. Se han realizado varios estudios clínicos sobre la hipótesis de que la inhibición de estos factores dará como resultado una amplia eficacia antitumoral en pacientes con TNEs.

El sunitinib malato es una molécula inhibidor quinasa con actividad contra una serie de receptores tirosina-quinasa, incluyendo VEGFR Y PDGFR, KIT, RET y tirosina cinasa-3 FMS like(FLT3). Además, los pacientes tratados con sunitinib demostraron los signos precoces de un aumento en la supervivencia general. Los eventos adversos más comunes asociados al tratamiento de sunitinib fueron diarrea, náuseas, vómitos, astenia y fatiga; cada una de ellas ocurrieron en 30% o más de los pacientes. Basándose en estos hallazgos, el sunitinib fue aprobado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de TNEs pancreáticos progresivos, irresecables, localmente avanzados o metastáticos.

## **10. Quimioterapia sistémica**

A pesar de haberse demostrado una mejor Supervivencia Libre de Progresión (PFS) en pacientes con TNEs avanzados tratados rutinariamente con agentes terapéuticos de primera línea incluyendo octreotido, lanreotida y everolimus o sunitinib, las tasas de respuesta tumoral global con estos agentes han sido poco satisfactorios, y para pacientes con TNEs rápidamente progresivos, voluminosos y pobremente diferenciados, estos tratamientos no parecen dar una respuesta significativa. Varios informes y ensayos clínicos de fase I y II de una variedad de regímenes de quimioterapia citotóxica han dado resultados prometedores para el tratamiento de los pacientes con TNEs de alta carga rápidamente progresivos.

Los efectos de la quimioterapia con agentes alquilantes, como la estreptozocina, dacarbazine y temozolomide, solos o en combinación con antimetabolitos como 5-FU, capecitabina, o antraciclinas como doxorubicina y epirubicina, han sido evaluadas con resultados satisfactorios de tasas de respuesta objetiva (ORR) de hasta el 70% y el PFS de más de 26 meses han sido observados para algunos, pero no para todos los regímenes. Actualmente no hay evidencias sólidas de ensayos controlados aleatorizados de fase III y no hay consenso en que los pacientes deben ser tratados y qué régimen de tratamiento debe ser escogido, por lo que la mejor opción de tratamiento aún está por establecerse.

## **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La Terapia Metabólica con Péptidos Marcados es una alternativa de utilidad en el tratamiento de pacientes con TNE que expresen con avidez receptores de la somatostatina.

La introducción de dicha terapia en el servicio de Medicina Nuclear del HCU “Lozano Blesa” de Zaragoza (Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón, UCMHMNA), se ajusta a los criterios de inclusión y exclusión y protocolos propuestos por las distintas sociedades científicas, según el consenso del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

Los efectos secundarios inducidos por dicha terapia no suponen un impedimento para su introducción en el ámbito clínico.

#### **4. OBJETIVOS**

1. Valorar a la luz de la bibliografía revisada si la TMPM es una alternativa de utilidad en el tratamiento de los TNE y en qué circunstancias.
2. Valorar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del consenso para la TMPM, por parte de los pacientes tratados en la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón.
3. Analizar el protocolo de administración del tratamiento: aspectos prácticos y consideraciones.
4. Valorar la evolución inicial de los pacientes, analizando las pruebas de laboratorio y de imagen realizadas durante el tratamiento.
5. Considerar y analizar, de haberlos, los efectos secundarios relacionados con la TMPM.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **Diseño previo del estudio**

Estudio epidemiológico del proceso y estudio descriptivo retrospectivo, observacional, longitudinal.

##### **Base de datos**

Se ha creado una base de datos en la que se recogen los siguientes datos de los pacientes para el posterior estudio de ellos:

- Hospital de procedencia.
- Edad.
- Sexo.
- Diagnóstico.
- Tratamientos previos.
- TC/RM previa.
- Gammagrafía de receptores de somatostatina.
- Ki67.
- Índice Karnofsky.
- Aclaramiento de creatinina calculado.
- Test de embarazo.
- Analíticas (hematócitos, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, bilirrubina, creatinina sérica, albúmina sérica).
- Fechas, actividad y actividad residual e incidencias de cada dosis.

- Gammagrafía posterior a cada dosis.
  - TC de control.
  - Límite de dosis para el público al alta.

Figura 1. Imagen parcial de la base de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

**Objetivo 1. Valorar a la luz de la bibliografía revisada si la TPM es una alternativa de utilidad en el tratamiento de los TNE y en qué circunstancias.**

### Búsqueda bibliográfica realizada en:

- Las bases de datos: Pubmed, Cochrane, Google académico, The New England Journal of Medicine, Annals of Nuclear Medicine y Journal of Thoracic Disease.
  - Consenso de manejo de la terapia metabólica con péptidos marcados con radionúclidos (TMPM) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos (TNES)

**Objetivo 2. Valorar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del consenso para la TMPM, por parte de los pacientes tratados en la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón.**

Población de referencia: población correspondiente a la comunidad autónoma de Aragón.

Es altamente recomendable que el paciente sea valorado por un comité multidisciplinar de tumores neuroendocrinos para establecer la indicación de tratamiento de manera consensuada. En líneas generales el paciente candidato al tratamiento ha de cumplir las siguientes condiciones:

#### **Criterios de inclusión de los pacientes del estudio:**

- Pacientes diagnosticados de tumor neuroendocrino bien diferenciado en progresión, metastásicos o inoperables que expresen receptores de la somatostatina (fundamentalmente RSS2).
  - Gammagrafía con RSS marcados, demostrando una alta tasa de captación del radiotrazador ( $>$  captación hepática).
  - Pruebas de imagen previas (TAC con contraste o resonancia magnética).
  - Paciente autosuficiente con un estado Karnofsky  $> 60$  y con expectativa de vida superior a 6 meses.

**Criterios de exclusión.** Hemos considerado los siguientes parámetros:

- Alteraciones hematológicas: WBC<3000/ $\mu$ l, neutrófilos<1000/ $\mu$ l, plaquetas<75.000/ $\mu$ l, hematíes <3.000.000/ $\mu$ l, hemoglobina<8g/dl.
- Alteración de la función renal: Aclaramiento de creatinina calculado <50 ml/min.
- Alteración de la función hepática: Bilirrubina <30g/L. Albúmina sérica <30g/L.
- Embarazo.
- Lactancia.

### **Objetivo 3. Analizar el protocolo de administración del tratamiento: aspectos prácticos y consideraciones.**

El tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate requiere para su administración de una instalación radiactiva autorizada por el Consejo de Seguridad Nuclear para la recepción, almacenamiento, manipulación y administración de  $^{177}\text{Lu}$ . La actividad mínima solicitada ha de ser de al menos la de un vial monodosis de tratamiento, es decir de 200mCi.

La instalación ha de disponer de un área de administración del radiofármaco adaptada a las medidas de radioprotección que requiere el procedimiento y con un protocolo de recogida y almacenamiento de orina contaminada.

#### **Solicitud y recepción del fármaco**

Para poder administrar el fármaco es necesaria la autorización de la Agencia Española del Medicamento. Cuando el radiofármaco llegue al servicio de medicina nuclear, debe medirse la actividad recibida en el activímetro previamente a su preparación para infusión. El rango de tolerabilidad de dosis recibida frente a la esperada es de un 10%.

#### **Consideraciones al alta**

Tras la administración del radiofármaco, los pacientes permanecerán 24 h ingresados en habitaciones de terapia, dotadas de servicio conectado a un sistema de almacenamiento y gestión de residuos radiactivos líquidos.

Deberá comprobarse, transcurridas 8-24 h desde la administración del radiofármaco que, antes de ser dado de alta, la tasa de dosis a 1 m de distancia no supere los límites de dosis para el público. Como criterio obligatorio, la dosis al alta tiene que ser menor de 40  $\mu\text{Sv}/\text{h}$ . Como recomendación, la dosis al alta tiene que ser menor de 20  $\mu\text{Sv}/\text{h}$ .

Una vez dado de alta, el paciente tendrá en cuenta unas determinadas normas escritas de protección radiológica que deberán adoptar para hacer frente a los riesgos de contaminación e irradiación.

#### **Protocolo de administración del fármaco**

El tratamiento consiste en la administración de 4 ciclos de  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate con un intervalo de 8-10 semanas.

A continuación se desarrolla el procedimiento de infusión para cada ciclo.

1. En primer lugar al paciente se le canalizará acceso venoso que asegure la adecuada infusión del tratamiento, y evitar la extravasación del mismo.

2. Se administrarán aminoácidos (AA) para protección renal. La combinación que ha demostrado ser más efectiva es la de lisina 25g + arginina 25g diluidos en 1L de CINA 0,9%. La infusión se inicia 30-60 minutos antes de la administración del radiofármaco y debe prolongarse como mínimo 4 horas.

3. A los 30 minutos de iniciada la infusión de aminoácidos se procede a la administración de 177Lu. El tiempo de administración no debe ser inferior a 30 minutos y se puede administrar en la misma vía venosa por donde están siendo inyectados los aminoácidos.

A todos los pacientes se les realizará una gammagrafía a las 24 horas de la administración de Lutecio.

### **Contraindicaciones**

Son contraindicaciones absolutas del tratamiento:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
  - Insuficiencia hepática.
  - Insuficiencia renal.
  - Alteraciones hematológicas graves.
  - Embarazo y lactancia.
- En caso de pacientes con incontinencia urinaria se recomienda sondaje durante, al menos, 6 horas.

### **Objetivo 4. Valorar la evolución inicial de los pacientes, analizando las pruebas de laboratorio y de imagen realizadas durante el tratamiento.**

Todos los pacientes han de ser evaluados en la consulta en el Servicio de Medicina Nuclear del centro administrador. Para ello se debe disponer de la siguiente información:

- Fecha del diagnóstico
- Anatomía patológica del tumor primario
- Localización y extensión de la enfermedad.
- Pruebas de imagen.
- Pruebas de función renal, hepática y hematimetría
- Tratamientos previos recibidos.

En esta misma consulta se explicará al paciente el procedimiento y se obtendrá el consentimiento informado firmado por el paciente o tutor.

La dosis acumulativa se fracciona en 4 ciclos secuenciales, administrada sistemáticamente cada 8 semanas. El tratamiento puede repetirse de manera limitada, debido a la exposición continuada de la médula ósea y del riñón a la irradiación.

Las pruebas de laboratorio incluyeron: hemograma, bioquímica y análisis de orina.

- Hemograma: WBC + fórmula, plaquetas, hemoglobina coagulación.

- Bioquímica: Creatinina + ClCr (aclaramiento de la creatinina de ser preciso) calculado, ácido úrico, albúmina, Na, K, LDH, ALT, AST, bilirrubina total, GGT, fosfatasa alcalina y glucosa.
- Test de embarazo, de ser preciso.

Todos los pacientes 2 semanas antes de la aplicación de cada terapia deberán realizar una visita de evaluación clínica, así como la repetición de varias pruebas: hemograma, bioquímica y en determinados casos repetición de pruebas de imagen como TC/RM y Gammagrafía.

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

Figura 2. Calendario con las principales pruebas a realizar durante el seguimiento del paciente.

Tras completar el periodo de terapia se deberán realizar gammagrafías post-tratamiento con análogos de la somatostatina cada 12-18 meses para compararlas con las que se hicieron durante el tratamiento. También se le realizará una visita de evaluación clínica, hemograma, bioquímica, TC/RM cada 6 meses durante 3 años.

#### Objetivo 5. Considerar y analizar, de haberlos, los efectos secundarios relacionados con la TMPM.

En la siguiente tabla se muestran los efectos secundarios que se han valorado de acuerdo con la revisión bibliográfica:

z	
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	1. Náuseas 2. Vómitos 3. Diarrea 4. Dolor abdominal 5. Distensión abdominal
<b>Desórdenes generales</b>	1. Fatiga/astenia. 2. Edema periférico
<b>Desórdenes hematológicos</b>	1. Anemia 2. Leucopenia 3. Trombocitopenia
<b>Otros</b>	1. Crisis carcinoides

Tabla 3. Efectos secundarios valorados a lo largo del estudio.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Objetivo 1. Valorar a la luz de la bibliografía revisada si la TMPM es una alternativa de utilidad en el tratamiento de los TNE y en qué circunstancias.

Los posibles beneficios terapéuticos de medicina nuclear utilizando la TMPM es de gran interés para la investigación práctica y actualmente están siendo utilizados en varios centros médicos europeos para el tratamiento de pacientes con TNEs. La TMPM se basa en el principio utilizado en la gammagrafía con octreótido (análogo de somatostatina) marcado con  $^{111}\text{In}$  o  $^{99}\text{mTc}$  y de PET/CT  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA pero utiliza radiotrazadores de alta actividad específica con B-emisores como Lutecio 177 DOTATE ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE) y 90 Itrio-DOTATOC ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC).

El objetivo del tratamiento es mejorar, disminuyendo o haciendo desaparecer, los síntomas y signos causados por su enfermedad y eliminar o disminuir el tamaño de las lesiones tumorales en las distintas localizaciones. Es posible que este tratamiento se realice en combinación con otros para mejorar los resultados.

La TMPM ha mostrado un futuro prometedor para el tratamiento de TNEs avanzados, de bajo grado o intermedio. Durante muchos años, la evidencia de los efectos antitumorales de la TMPM se derivaban solamente de las fases más tempranas de los ensayos, pero el estudio aleatorizado fase III del NETTER-1, ha proporcionado alto nivel de evidencia de la actividad y la seguridad de esta forma de tratamiento en TNEs.

Se trata del primer estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, estratificado, de comparador activo y de grupos paralelos que busca comparar el tratamiento  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate frente a octreotide de acción prolongada en pacientes con tumores carcinoides del intestino medio irresecables, en progresión, positivos para receptores de somatostatina.

Los resultados detallados del estudio mostraron que el tratamiento mejora de manera significativa la supervivencia libre de progresión en pacientes con TNEs del intestino medio en estado avanzado pasando de 8 meses en el brazo control a 40 meses ( $hr=0,2$ ) en el brazo con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. Además hubo una respuesta objetiva del tumor en el 18% de los casos frente al 3% en brazo control y la supervivencia global, aun siendo datos inmaduros, también es mejor en el brazo del tratamiento.

En un segundo nivel de evidencia nos encontramos con los datos arrojados por el ensayo en fase I/II con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate denominado ERASMUS. En este ensayo se analizan pacientes con todo tipo de TNEs gastroenteropancreáticos incluyéndose también los de origen bronquial. Aunque recordando que no es randomizado ni tiene brazo control, es de señalar que en este estudio con más de 600 pacientes la respuesta tumoral (RC+RP) fue del 45-57%. El tiempo libre de progresión osciló entre 31-40 meses y la supervivencia global de 31-51 meses. Además hubo mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate.

El tercer grado de evidencia es la publicación de los resultados de la práctica clínica habitual en diferentes países de nuestro entorno en los que se lleva a cabo en la práctica clínica habitual y del uso compasivo del tratamiento. Se ha visto que otros tumores positivos para la expresión de receptores de somatostatina pueden ser buenos candidatos para el tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. Así se han tratado casos de paragangliomas, feocromocitomas o incluso melanomas y carcinomas diferenciados de tiroides SST positivos con buenos resultados.

La TMPM es una opción de tratamiento para TNEs con una clara expresión de biomarcadores predictivos: SSTR (Receptores de la somatostatina). Se ha demostrado

una mayor tasa de respuesta en pacientes con mayor grado de absorción de radiotrazadores en la gammagrafía y se ha observado una tasa de respuesta general (ORR) de ~60% en pacientes con grado 4 mediante el Krenning Score (tumor mayor que la absorción del bazo o de los riñones).

**Objetivo 2. Valorar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del consenso para la TMPM, por parte de los pacientes tratados en la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón.**

En el estudio realizado se han incluido 5 pacientes, de los cuales, 4 han terminado la terapia completa y el quinto paciente se encuentra en la segunda dosis, por lo que en total se han aplicado 18 dosis de tratamiento a lo largo del estudio.

❖ **Criterios de inclusión.**

- Diagnóstico de los pacientes:

Pacientes	Diagnóstico previo mediante prueba de imagen
Paciente 1	TNE ileal con afectación mesentérica, con metástasis hepáticas y ganglionares
Paciente 2	Tumor carcinoide pulmonar con Metástasis pulmonares, mediastínicas, subcutáneas y óseas
Paciente 3	Paraganglioma cervical con metástasis óseas, ganglionares y pulmonares.
Paciente 4	TNE de recto con metástasis hepáticas, pulmonares y ganglionares
Paciente 5	Carcinoide de íleon (resecado quirúrgicamente) con metástasis hepáticas

Tabla 4. Diagnóstico previo de cada uno de los pacientes del estudio.

- Gammagrafía con RSS marcados.

- En todos los pacientes se realizó gammagrafía con RSS previa a la terapia de cada paciente, que demostró una tasa de captación del radiotrazador mayor que la captación hepática, como se puede apreciar en las imágenes que presentamos, cumpliendo así el criterio de inclusión.

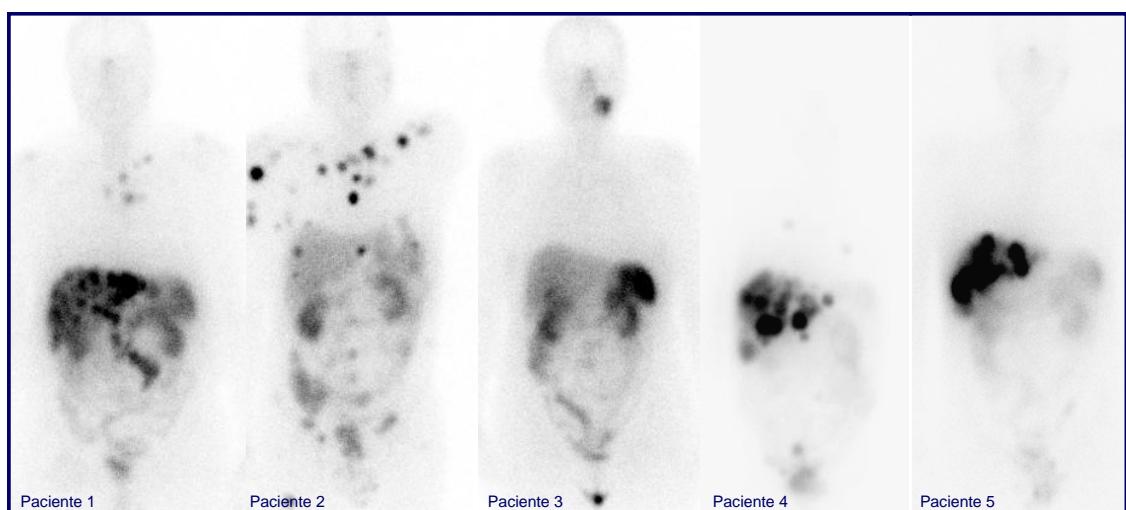


Figura 3. Imágenes de las gammagrafías previas de los pacientes del estudio.

- Pruebas de imagen previas.
  - o Los 5 pacientes presentaron una prueba de imagen previa (TC) realizados entre 2 y 3 meses antes de recibir la primera dosis del tratamiento, por lo que cumplen los criterios de inclusión en el estudio.
- Paciente autosuficiente con un estado Karnofsky > 60 y con expectativa de vida superior a 6 meses.
  - o El índice de Karnofsky de los pacientes fue:

Pacientes	Índice de Karnofsky
Paciente 1	100%
Paciente 2	100%
Paciente 3	90%
Paciente 4	100%
Paciente 5	90%

Tabla 5. Índice de Karnofsky de cada uno de los pacientes.

A todos los pacientes se les realizó el índice de Karnofsky, en el cual, podemos apreciar que todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión para TMPM.

#### ❖ Criterios de exclusión:

- Determinaciones hematológicas:

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Hematíes	$4,87 \times 10^6 \mu/L$	$5,78 \times 10^6 \mu/L$	$3,11 \times 10^6 \mu/L$	$3,54 \times 10^6 \mu/L$	$5,32 \times 10^6 \mu/L$
Hemoglobina	14,8 g/dL	16,4 g/dL	11,0 g/dL	12,0 g/dL	15,6 g/dL
Leucocitos	$5,4 \times 10^3 \mu/L$	$8,38 \times 10^3 \mu/L$	$3,1 \times 10^3 \mu/L$	$16,2 \times 10^3 \mu/L$	$5,9 \times 10^3 \mu/L$
Neutrófilos	$3,0 \times 10^3 \mu/L$	$6,32 \times 10^3 \mu/L$	$2,3 \times 10^3 \mu/L$	$11,5 \times 10^3 \mu/L$	$4,0 \times 10^3 \mu/L$
Plaquetas	$127 \times 10^3 \mu/L$	$184 \times 10^3 \mu/L$	$121 \times 10^3 \mu/L$	$242 \times 10^3 \mu/L$	$148 \times 10^3 \mu/L$
Bilirrubina	1,46 mg/dL	0,69 mg/dL	0,83 mg/dL	0,59 mg/dL	0,99 mg/dL
Creatinina sérica	0,84 mg/dL	0,91 mg/dL	0,54 mg/dL	1,23 mg/dL	0,93 mg/dL
Albúmina sérica	4,1 g/dL	4,8 g/dL	3,8 g/dL	3,8 g/dL	4,43 g/dL

Tabla 6. Representación de la primera analítica realizada antes de comenzar la primera dosis de tratamiento.

Como podemos observar en la tabla, todos los pacientes se encontraban por encima de los valores de los criterios de exclusión, a excepción del Paciente 3, por presentar una insuficiencia renal leve con un aclaramiento de creatinina calculado  $>45 \text{ ml/min.}$ , cifra por debajo del criterio de exclusión:  $<50 \text{ ml/min.}$ .

El paciente presentó una gastroenteritis unos días antes, lo cual hizo que bajara drásticamente de peso en poco tiempo, modificando así el resultado de la ecuación del aclaramiento de creatinina calculado. Se comentó la situación con el paciente y se decidió comenzar la terapia ya que el beneficio era mayor que el riesgo (bajo y justificado) que presentaba.

- Embarazo y lactancia.

Ningún paciente estaba en estas circunstancias, por lo que todos cumplían criterios de inclusión en el estudio.

### **Objetivo 3. Analizar el protocolo de administración del tratamiento: aspectos prácticos y consideraciones.**

#### **A. Dosis administrada:**

En todos los pacientes la dosis fue de 200 mCi, con una actividad residual dentro de los valores del rango de tolerabilidad.

	ACTIVIDAD 1 <sup>a</sup> DOSIS	ACT RESIDUAL 1 <sup>a</sup> DOSIS	ACTIVIDAD 2 <sup>a</sup> DOSIS	ACT RESIDUAL 2 <sup>a</sup> DOSIS
Paciente 1	200,08 mCi	3	200,01 mCi	2,26
Paciente 2	196,95 mCi	1,97	199,17 mCi	3
Paciente 3	208,43 mCi	2,3	202,2 mCi	3
Paciente 4	200 mCi	4,74	200 mCi	2
Paciente 5	203 mCi	2,03	203 mCi	2

ACTIVIDAD 3 <sup>a</sup> DOSIS	ACT RESIDUAL 3 <sup>a</sup> DOSIS	ACTIVIDAD 4 <sup>a</sup> DOSIS	ACT RESIDUAL 4 <sup>a</sup> DOSIS
200,35 mCi	3,19	203 mCi	2
199,9 mCi	3,1	200 mCi	2,05
199,99 mCi	1,72	205 mCi	0,9
205 mCi	1,9	213 mCi	2
-	-	-	-

Tabla 7. Actividad y actividad residual de cada uno de los pacientes

#### **B. Solicitud y recepción radiofármaco**

- Todos los pacientes tenían la solicitud realizada para obtener la autorización de la Agencia Española del Medicamento, así como de la aceptación del ministerio, certificando así que el lote del radiofármaco superaba los controles de calidad necesarios para comenzar su administración.

#### **C. Consideraciones al alta dosimétrica:**

- Los pacientes cumplieron con el límite de dosis para el público, ya que todas se encontraban por debajo del límite recomendado (<20 µSv/h). Además, se les facilitó e informó sobre unas normas escritas de protección radiológica de cara al público, las cuales entendieron y cumplieron, evitando así la contaminación e irradiación.

Pacientes	1 <sup>a</sup> Dosimetría al alta	2 <sup>a</sup> Dosimetría al alta	3 <sup>a</sup> Dosimetría al alta	4 <sup>a</sup> Dosimetría al alta
Paciente 1	4,5 µSv/h	5,8 µSv/h	3,8 µSv/h	6,1 µSv/h
Paciente 2	6,7 µSv/h	3,1 µSv/h	4,4 µSv/h	2,3 µSv/h
Paciente 3	3,7 µSv/h	3,8 µSv/h	3,8 µSv/h	3,5 µSv/h
Paciente 4	8,5 µSv/h	9,0 µSv/h	6,3 µSv/h	8,2 µSv/h
Paciente 5	6,8 µSv/h	7,7 µSv/h	-	-

Tabla 8. Dosimetría al alta de cada uno de los pacientes.

#### D. Protocolo de administración

- A cada uno de los pacientes se le administró la infusión de lisina 25g+ arginina 25g diluidos en 1l de CINa 0,9% antes de la administración del radiofármaco para la protección renal.
- A cada uno de los pacientes se le administró Dexametasona: 8mg /12 horas (corticoide) y ondansetrón 8mg IV (antiemético) para prevenir los posibles efectos secundarios de la terapia.



Figura 4. Administración de Lisina 25g + arginina 25g.

- Todos los pacientes del estudio recibieron el tratamiento a la dosis y fecha fijada, realizando los 4 ciclos completos de tratamiento, a excepción del quinto paciente, el cual solo ha recibido 2 dosis.



Figura 5. Administración de  $^{177}\text{Lu}$  –Dotatate mediante bomba de infusión y acceso venoso con las medidas de seguridad apropiadas.

## E. Contraindicaciones.

Ninguno de los pacientes presentaba contraindicaciones a la hora de aplicar el tratamiento.

### Objetivo 4. Valorar la evolución inicial de los pacientes, analizando las pruebas de laboratorio y de imagen realizadas durante el tratamiento

- En el primer paciente del estudio:

Al comienzo del estudio, los parámetros estaban dentro de la normalidad. Conforme se le fueron aplicando las dosis, se observó una leve disminución en los niveles de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. El resto de los parámetros de la analítica permanecieron estables.

	Analíticas	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
Paciente 1	1 <sup>a</sup> Dosis	4,87x10 <sup>6</sup> µ/L	14,8 g/dL	5,4x10 <sup>3</sup> µ/L
	2 <sup>a</sup> Dosis	5,17x10 <sup>6</sup> µ/L	15,9 g/dL	5,9x10 <sup>3</sup> µ/L
	3 <sup>a</sup> Dosis	4,77x10 <sup>6</sup> µ/L	15,1 g/dL	4,9x10 <sup>3</sup> µ/L
	4 <sup>a</sup> Dosis	4,77x10 <sup>6</sup> µ/L	15,5 g/dL	4,5x10 <sup>3</sup> µ/L
	Post-tratamiento	4,23x10 <sup>6</sup> µ/L	14,2 g/dL	3,7x10 <sup>3</sup> µ/L

Neutrófilos	Plaquetas	Bilirrubina	Creatinina sérica	Albúmina sérica
3,5x10 <sup>3</sup> µ/L	115x10 <sup>3</sup> µ/L	1,39 mg/dL	0,93 mg/dL	3,80 g/dL
2,4x10 <sup>3</sup> µ/L	128x10 <sup>3</sup> µ/L	1,34 mg/dL	0,46 mg/dL	3,72 g/dL
2,2x10 <sup>3</sup> µ/L	108x10 <sup>3</sup> µ/L	1,52 mg/dL	0,88 mg/dL	3,59 g/dL
2,4x10 <sup>3</sup> µ/L	99x10 <sup>3</sup> µ/L	1,42 mg/dL	0,80 mg/dL	4,1 g/dL

Tabla 9. Analíticas anteriores a la administración de cada dosis del primer paciente.

- En la gammagrafía se aprecia enfermedad metabólicamente estable durante todo el tratamiento.

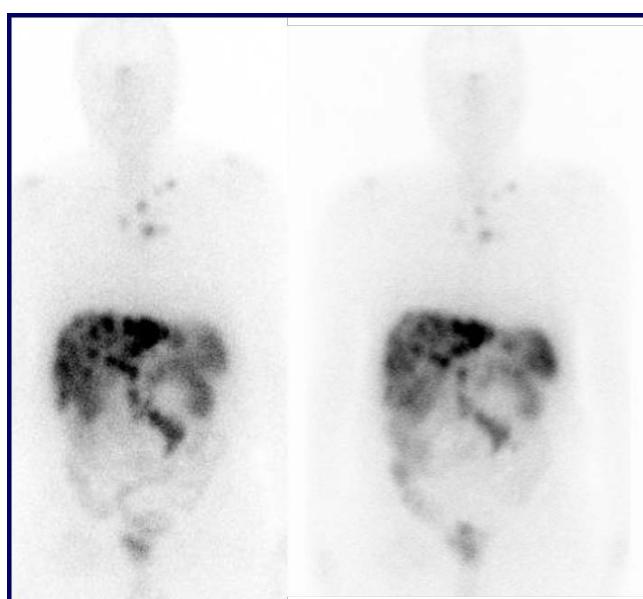


Figura 6.

Previo

Al finalizar el tratamiento

En la TC tras la tercera dosis se pudo observar discreta progresión hepática, el resto se encontraba estable.

- En el segundo paciente del estudio:

Al comienzo del estudio, los parámetros estaban dentro de la normalidad.

Conforme se le fueron aplicando las dosis, se observó igualmente una leve disminución en los niveles de hematíes, hemoglobina, leucocitos y neutrófilos pero dentro de los valores establecidos en los criterios de inclusión. El resto de los parámetros de la analítica permanecieron estables hasta finalizar el tratamiento.

	Analíticas	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
<b>Paciente 2</b>	1 <sup>a</sup> Dosis	5,78x10 <sup>6</sup> µ/L	16,4 g/dL	8,38x10 <sup>3</sup> µ/L
	2 <sup>a</sup> Dosis	5,56x10 <sup>6</sup> µ/L	16,1 g/dL	4,28x10 <sup>3</sup> µ/L
	3 <sup>a</sup> Dosis	5,24x10 <sup>6</sup> µ/L	15,4 g/dL	3,91x10 <sup>3</sup> µ/L
	4 <sup>a</sup> Dosis	5,16x10 <sup>6</sup> µ/L	15,6 g/dL	5,1x10 <sup>3</sup> µ/L
	Post-tratamiento	4,72x10 <sup>6</sup> µ/L	15,0 g/dL	4,6x10 <sup>3</sup> µ/L

Neutrófilos	Plaquetas	Bilirrubina	Creatinina sérica	Albúmina sérica
6,32x10 <sup>3</sup> µ/L	184x10 <sup>3</sup> µ/L	0,69 mg/dL	0,91 mg/dL	4,8 g/dL
2,89x10 <sup>3</sup> µ/L	171x10 <sup>3</sup> µ/L	0,95 mg/dL	0,78 mg/dL	4,5 g/dL
2,72x10 <sup>3</sup> µ/L	177x10 <sup>3</sup> µ/L	0,82 mg/dL	0,88 mg/dL	4,8 g/dL
3,8x10 <sup>3</sup> µ/L	155x10 <sup>3</sup> µ/L	0,94 mg/dL	0,90 mg/dL	4,8 g/dL
3,2x10 <sup>3</sup> µ/L	178x10 <sup>3</sup> µ/L	0,84 mg/dL	0,98 mg/dL	4,6 g/dL

Tabla 10. Analíticas anteriores a la administración de cada dosis del segundo paciente.

- Durante el tratamiento se le realizaron valoraciones gammagráficas en las que se observó que las metástasis pulmonar, ganglionar, ósea y subcutánea seguían estables. En el TC, la enfermedad seguía estable en comparación con la primera prueba de imagen que se le realizó.

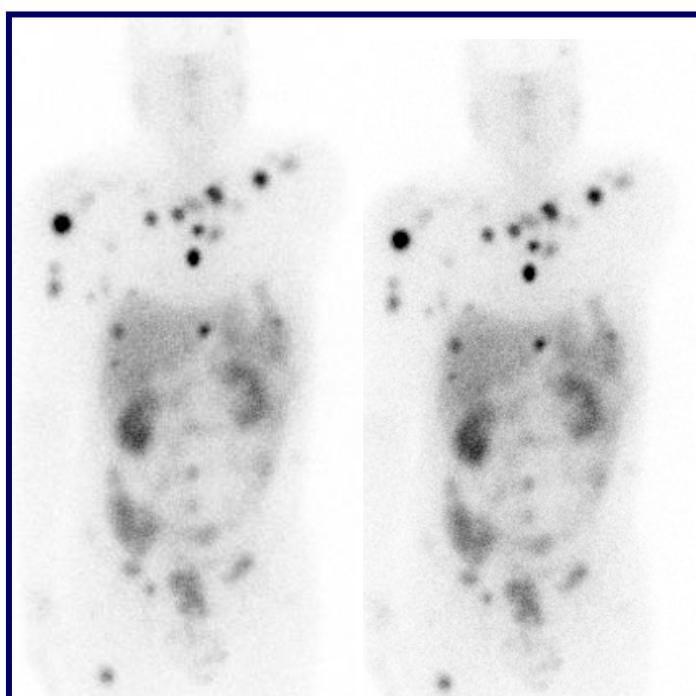


Figura 7.

Previo

Al finalizar el tratamiento

- En el tercer paciente:

Al comienzo del estudio, hematíes, hemoglobina, leucocitos y neutrófilos se encontraban en el límite de la normalidad. Este paciente presentó una anemia leve en la analítica de la valoración médica previa a la tercera, por lo que tuvo que posponerse el tratamiento hasta la corrección de dicho parámetro, recibiéndola un mes más tarde de lo previsto. El resto de los parámetros estaban dentro de la normalidad al finalizar el tratamiento.

	Analíticas	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
<b>Paciente 3</b>	1 <sup>a</sup> Dosis	3,11x10 <sup>6</sup> µ/L	11,0 g/dL	3,1x10 <sup>3</sup> µ/L
	2 <sup>a</sup> Dosis	3,57x10 <sup>6</sup> µ/L	12,5 g/dL	6,1x10 <sup>3</sup> µ/L
	3 <sup>a</sup> Dosis Recuperación	2,64x10 <sup>6</sup> µ/L 3,13x10 <sup>6</sup> µ/L	9,8 g/dL 11,4 g/dL	5,2x10 <sup>3</sup> µ/L 4,6x10 <sup>3</sup> µ/L
	4 <sup>a</sup> Dosis	3,01x10 <sup>6</sup> µ/L	10,8 g/dL	4,1x10 <sup>3</sup> µ/L
	Post-tratamiento	3,03x10 <sup>6</sup> µ/L	11,5 g/dL	4,2x10 <sup>3</sup> µ/L

Neutrófilos	Plaquetas	Bilirrubina	Creatinina sérica	Albúmina sérica
2,3x10 <sup>3</sup> µ/L	121x10 <sup>3</sup> µ/L	0,83 mg/dL	0,54 mg/dL	3,8 g/dL
4,7x10 <sup>3</sup> µ/L	138x10 <sup>3</sup> µ/L	0,69 mg/dL	0,69 mg/dL	4,6 g/dL
4,1x10 <sup>3</sup> µ/L	160x10 <sup>3</sup> µ/L	0,35 mg/dL	0,58 mg/dL	4,3 g/dL
3,4x10 <sup>3</sup> µ/L	106x10 <sup>3</sup> µ/L	0,49 mg/dL	0,61 mg/dL	4,0 g/dL
3,1x10 <sup>3</sup> µ/L	151x10 <sup>3</sup> µ/L	0,29 mg/dL	0,66 mg/dL	3,64 g/dL

Tabla 11. Analíticas anteriores a la administración de cada dosis del tercer paciente.

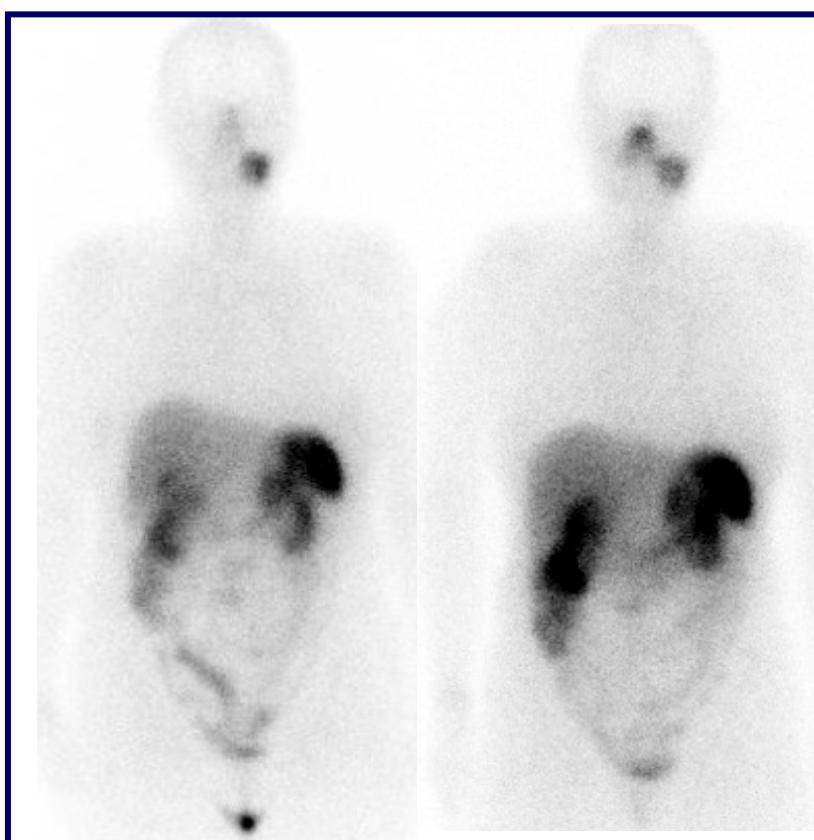


Figura 8. Previo Al finalizar el tratamiento

- En el cuarto paciente:

Conforme se le fueron aplicando las dosis, se observó una leve disminución en los niveles de hematíes, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, aunque dentro de los criterios de inclusión. El resto de los parámetros de la analítica permanecieron estables hasta finalizar el tratamiento.

	<b>Analíticas</b>	<b>Hematíes</b>	<b>Hemoglobina</b>	<b>Leucocitos</b>
<b>Paciente 4</b>	1 <sup>a</sup> Dosis	3,54x10 <sup>6</sup> µ/L	12,0 g/dL	16,2x10 <sup>3</sup> µ/L
	2 <sup>a</sup> Dosis	4,29X10 <sup>6</sup> µ/L	13,5 g/dL	6,9x10 <sup>3</sup> µ/L
	3 <sup>a</sup> Dosis	3,79x10 <sup>6</sup> µ/L	11,8 g/dL	6,0x10 <sup>3</sup> µ/L
	4 <sup>a</sup> Dosis	3,82x10 <sup>6</sup> µ/L	12,2 g/dL	5,7x10 <sup>3</sup> µ/L

<b>Neutrófilos</b>	<b>Plaquetas</b>	<b>Bilirrubina</b>	<b>Creatinina sérica</b>	<b>Albúmina sérica</b>
11,5x10 <sup>3</sup> µ/L	242x10 <sup>3</sup> µ/L	0,59 mg/dL	1,23 mg/dL	3,8 g/dL
4,0x10 <sup>3</sup> µ/L	218x10 <sup>3</sup> µ/L	0,2 mg/dL	1,23 mg/dL	3,46 g/dL
3,7x10 <sup>3</sup> µ/L	175x10 <sup>3</sup> µ/L	0,51 mg/dL	0,99 mg/dL	4,0 g/dL
3,8x10 <sup>3</sup> µ/L	139x10 <sup>3</sup> µ/L	0,56 mg/dL	1,01 mg/dL	3,59 g/dL

Tabla 12. Analíticas anteriores a la administración de cada dosis del cuarto paciente.

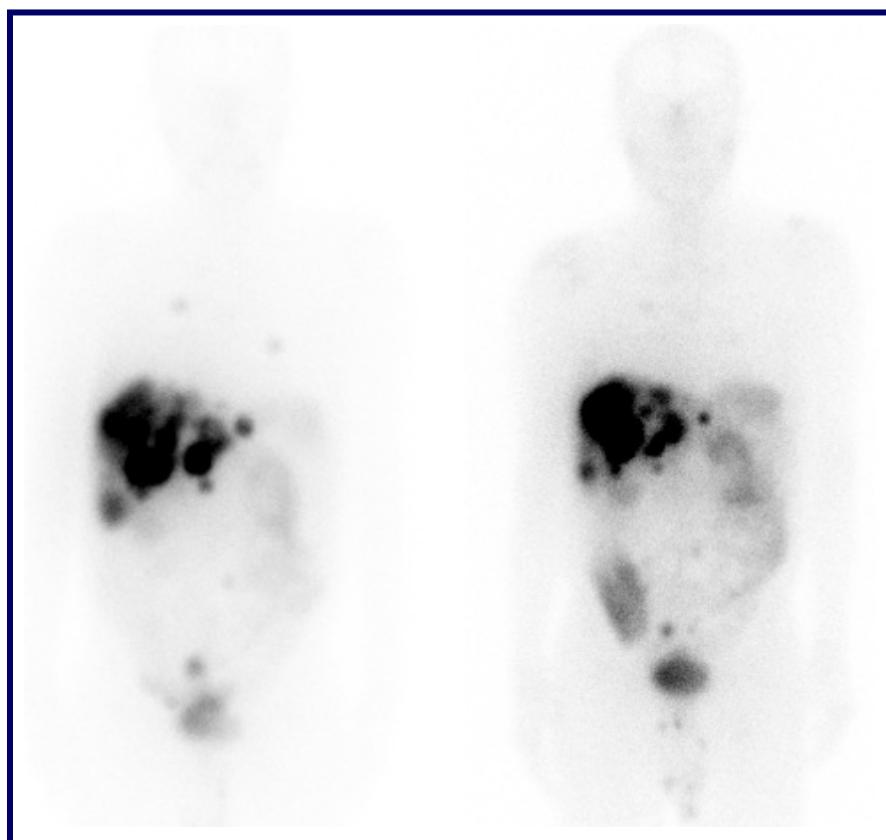


Figura 9.

Previo

Al finalizar el tratamiento

- En el quinto paciente:

Al comienzo del estudio, los parámetros estaban dentro de la normalidad.

	Analíticas	Hematíes	Hemoglobina	Leucocitos
Paciente 5	1 <sup>a</sup> Dosis	5,32x10 <sup>6</sup> µ/L	15,6 g/dL	5,9x10 <sup>3</sup> µ/L
	2 <sup>a</sup> Dosis	5,22x10 <sup>6</sup> µ/L	15,4 g/dL	7,8x10 <sup>3</sup> µ/L

Neutrófilos	Plaquetas	Bilirrubina	Creatinina sérica	Albúmina sérica
4,0x10 <sup>3</sup> µ/L	148x10 <sup>3</sup> µ/L	0,99 mg/dL	0,93 mg/dL	4,43 g/dL
5,2x10 <sup>3</sup> µ/L	128x10 <sup>3</sup> µ/L	0,99 mg/dL	0,96 mg/dL	4,33 g/dL

Tabla 13. Analíticas anteriores a la administración de cada dosis del quinto paciente.

En la gammagrafía tras la 1<sup>a</sup> dosis se observó captación de las metástasis hepáticas.

### **Objetivo 5. Considerar y analizar de haberlos, los efectos secundarios relacionados con la TMPM.**

Los efectos secundarios agudos ocurren en el momento de la inyección o pocos días después de la terapia. Generalmente son de intensidad leve, se minimizan con una infusión lenta y se pueden prevenir o ser disminuidos con un tratamiento sintomático.

- Puede aparecer toxicidad severa secundaria a la radiación absorbida en órganos sanos. Los órganos en riesgo son principalmente el riñón, la médula ósea (disminución de las plaquetas, leucocitos y eritrocitos) y en menor extensión el hígado, a no ser que presente infiltración tumoral.
- En la base de datos realizada (Tabla 14), hemos podido observar con respecto a la valoración médica posterior a la primera dosis, que 2 de los 5 pacientes refirieron epigastralgia y náuseas o vómitos. El resto de pacientes no tuvieron ninguna incidencia en ese momento de la terapia.
- Tras la valoración médica posterior a la segunda dosis, ningún paciente refirió síntomas secundarios a la terapia. Uno de los pacientes refirió mejoría del dolor y de la voz.
- En la valoración médica posterior a la tercera dosis uno de los pacientes refirió náuseas tras la aplicación de la dosis. En otro paciente se observó una anemia de grado I y una leucopenia en la analítica, por lo que no se le aplicó la siguiente dosis hasta la corrección de estos valores, un mes después de la fecha inicialmente propuesta.
- En la valoración médica posterior a la cuarta dosis uno de los pacientes presentó una anemia leve pero dentro de los valores de los criterios de inclusión del estudio.

Efectos secundarios	N	%	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Náuseas</b>	3	37,5%	-	1	-	-	2
<b>Vómitos</b>	1	12,5%	-	1	-	-	-
<b>Dolor epigástrico</b>	2	25%	-	1	-	-	1
<b>Anemia</b>	1	12,5%	-	-	1	-	-
<b>Leucopenia</b>	1	12,5%	-	-	1	-	-

Tabla 14. Efectos secundarios. Número de incidencias, porcentaje y en qué pacientes se dio.

	E.S.* 1ª Dosis	E.S. 2ª Dosis	E.S. 3ª Dosis	E.S. 4ª Dosis
<b>Paciente 1</b>	-	-	-	-
<b>Paciente 2</b>	Vómitos. Dolor epigástrico	-	Náuseas	-
<b>Paciente 3</b>	-	-	Anemia grado 1 y leucopenia	-
<b>Paciente 4</b>	-	-	-	-
<b>Paciente 5</b>	Náuseas. Dolor epigástrico	Náuseas	-	-

Tabla 15. Efectos secundarios específicos tras la administración de cada dosis.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La TMPM es una alternativa útil en el tratamiento de TNEs avanzados, en progresión, que expresen receptores de somatostatina, utilizando el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE como radiopéptido.
2. La TMPM está especialmente indicada en tumores de intestino medio, demostrando globalmente unas buenas tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como de una mejoría en la sintomatología en algunos de los pacientes.
3. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio cumplían los criterios de inclusión y exclusión recomendados de acuerdo al consenso de la TMPM.
4. Todos los pacientes recibieron las dosis correspondientes durante el tratamiento, se siguió el protocolo previsto y se cumplió el límite de dosis para el público al alta.
5. Las pruebas de laboratorio e imagen realizadas a lo largo del tratamiento permitieron realizar un seguimiento satisfactorio de la evolución de los pacientes.
6. Las analíticas realizadas a los pacientes demostraron una tendencia a la disminución de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas, aunque dentro de los límites de referencia, salvo en un paciente en el que fue necesario demorar un mes la dosis a administrar, aunque sin necesidad de reducir dosis ni interrumpir tratamiento.
7. Las gammagrafías post-dosis terapéutica realizadas a los pacientes demostraron en todos ellos una estabilidad metabólica de la enfermedad.
8. El número e intensidad de los efectos secundarios observados ha sido bajo, siendo las náuseas y el dolor epigástrico los más frecuentes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Neychev, V. and Kebebew, E. (2017). Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature. International Journal of Surgical Oncology, 2017, pp.1-14.
- Cives, M. and Strosberg, J. (2017). Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. Current Oncology Reports, 19(2).
- Klimstra, D., Modlin, I., Coppola, D., Lloyd, R. and Suster, S. (2010). NANETS Guidelines. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. Pancreas, 39(6), pp.707-712.
- Aller Pardo, J, Del Olmo García, M. I., Arbizu Lostao, J., Mitjavila Casanovas, M., Vallejo Casas, J. A., Capdevila Catillón, J., García Carbonero, R., Grande Pulido, E., Sevilla García, I., Teulé Vega, A. Consenso de manejo de la terapia metabólica con péptidos marcados con radionúclidos (TMPM) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos (TNES).
- New England Journal of Medicine. (2018). Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors | NEJM. [online] Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607427>.
- Ausencia Tomé M., Durán, I., Salazar, R. and Díaz, J. (2018). Nuevos tratamientos en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. [online] Academia.edu. Available at: [http://www.academia.edu/12637492/Nuevos\\_tratamientos\\_en\\_los\\_tumores\\_neuroendocrinos\\_gastroenteropancreáticos](http://www.academia.edu/12637492/Nuevos_tratamientos_en_los_tumores_neuroendocrinos_gastroenteropancreáticos).
- Bodei, L., Ćwikla J.B., Kidd M, Modlin I. M. The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. J Thorac Dis. 2017 Nov; 9(Suppl 15): S1511–S1523.
- Hosono M., Ikebuchi H., Nakamura Y., et al. American Elements. (2018). Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nded.)[online] Available at: <https://www.americanelements.com/research/manual-on-the-proper-use-of-lutetium-177-labeled-somatostatin-analogue-lu-177-dota-tate-injectable>.
- Oliván-Sasot P, e. (2018). Use of 177Lu-dotatate in the treatment of iodine refractory thyroid carcinomas. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793633> [Accessed 28 May 2018].
- Wouter A. Van der Zwan, Lisa Bodei , Jan Mueller-Brand , Wouter W. de Herder, Larry K Kvols and Dik J Kwekkeboom (2015). Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. European Journal of Endocrinology. 172:1. R1-R8. GEP-NETS UPDATE.
- B. L. R. Kam,corresponding author1 J. J. M. Teunissen,1 E. P. Krenning,1 W. W. de Herder,2 S. Khan,1 E. I. van Vliet,1 and D. J. Kwekkeboom. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. Published online 2012 Mar 3.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Feb; 39(Suppl 1): 103–112.

- Makoto Hosono, Hideharu Ikebuchi, Yoshihide Nakamura, Nobutaka NakamuraTakahiro Yamada, Sachiko Yanagida, Asami Kitaoka, Kiyotaka Kojima, Hiroyasu Sugano, Seigo Kinuya, Tomio Inoue, Jun Hatazawa. Annals of Nuclear Medicine, Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed) April 2018, Volume 32, Issue 3, pp 217–235.
- Vargas C.C., Castaño R. (2018). Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. [online] Redalyc.org. Available at: <http://www.redalyc.org/html/3377/337731597009/> [Accessed 28 May 2018].
- Ec.europa.eu. (2018). [online] Available at: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138683/anx\\_138683\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138683/anx_138683_es.pdf) [Accessed 28 May 2018].