

Tratamento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos com ^{177}Lu -DOTA-TATE: Experiência do Instituto Português de Oncologia do Porto



Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors with ^{177}Lu -DOTA-TATE: Experience of the Portuguese Institute of Oncology in Porto

Inês Lucena SAMPAIO¹, Henrique Vara LUIZ², Liliana Sobral VIOLANTE¹, Ana Paula SANTOS³, Luís ANTUNES⁴, Isabel TORRES³, Cristina SANCHES⁵, Isabel AZEVEDO⁶, Hugo DUARTE¹
 Acta Med Port 2016 Nov;29(11):726-733 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7306>

RESUMO

Introdução: O objetivo deste artigo é rever a experiência do Instituto Português de Oncologia do Porto na terapêutica de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos com ^{177}Lu -DOTA-TATE, tendo como principais pontos de análise a segurança e eficácia terapêutica.

Material e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos processos clínicos de doentes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, submetidos a terapêutica com ^{177}Lu -DOTA-TATE entre abril de 2011 e novembro de 2013.

Resultados: Dos 36 casos revistos, 30 completaram os três ciclos de ^{177}Lu -DOTA-TATE (83,3%). Nesses doentes foram registados: efeitos colaterais agudos em 8,9% dos ciclos; toxicidade hepática grau 3 CTCAE em 13,3% dos doentes (todos com alterações prévias da função hepática); ausência de toxicidade renal ou hematológica significativa; melhoria sintomática em 71,4% dos doentes; tempo mediano global desde o início da terapêutica até progressão de doença de 25,6 meses; tempo mediano global de sobrevivência desde o diagnóstico de 121,7 meses. Verificou-se um maior tempo livre de progressão de doença e de sobrevivência nos doentes com expressão elevada de recetores da somatostatina ($p < 0,05$).

Discussão: A *peptide receptor radionuclide therapy* com ^{177}Lu -DOTA-TATE apresenta respostas clínicas favoráveis com segurança e boa tolerabilidade terapêutica, conforme evidenciado no nosso estudo pelos seguintes achados: melhoria dos sintomas na maioria dos doentes e aumento significativo do tempo livre de progressão de doença e da sobrevivência (sobretudo nos doentes com expressão elevada de sstr), com efeitos colaterais agudos e subagudos/crónicos significativos numa minoria de doentes.

Conclusão: A *peptide receptor radionuclide therapy* com ^{177}Lu -DOTA-TATE é uma terapêutica promissora, com benefícios reais em termos de eficácia e segurança nos doentes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

Palavras-chave: ^{177}Lu -DOTATATE; Neoplasias Gastrointestinais; Neoplasias do Pâncreas; Tumores Neuroendócrinos.

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this article is to report the experience of Instituto Português de Oncologia do Porto in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with ^{177}Lu -DOTA-TATE, regarding the safety and efficacy of this treatment modality.

Material and Methods: A retrospective analysis of clinical reports of patients with gastrenteropancreatic neuroendocrine tumors undergoing treatment with ^{177}Lu -DOTA-TATE between April 2011 and November 2013 was performed.

Results: Thirty six cases were reviewed and 30 completed all 3 cycles of ^{177}Lu -DOTA-TATE (83.3%). In these patients it was registered: acute side effects in 8.9% of cycles; grade 3 CTCAE liver toxicity in 13.3% of patients (all with previous abnormal liver function); absence of significant renal or hematologic toxicity; symptomatic improvement in 71.4% of patients; median overall time to progression of 25.6 months; median overall survival from diagnosis of 121.7 months. Patients with higher expression of somatostatin receptors had longer progression-free survival and overall survival times ($p < 0.05$).

Discussion: Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-TATE is an effective, secure and well-tolerated treatment, as evidenced in our study by the following findings: symptomatic improvement and increased time to disease progression and survival (especially in those with higher sstr expression), with acute and significant subacute/chronic side effects reported only in a minority of cases.

Conclusion: Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-TATE is a promising treatment for patients with gastrenteropancreatic neuroendocrine tumors, with demonstrated benefits in terms of safety and efficacy.

Keywords: ^{177}Lu -DOTATATE Gastrointestinal Neoplasms; Neuroendocrine Tumors; Pancreatic Neoplasms; (^{177}Lu)tetrakisDOTA(0)Tyr3)octreotate.

1. Serviço de Medicina Nuclear. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal.

2. Serviço de Endocrinologia. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.

3. Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal.

4. Serviço de Epidemiologia. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal.

5. Serviço de Cirurgia Geral. Instituto Português de Oncologia do Porto. Portugal.

6. Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Inês Lucena Sampaio. ineslucena24@gmail.com

Recebido: 11 de dezembro de 2015 - Aceite: 26 de julho de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



INTRODUÇÃO

A abordagem terapêutica dos doentes com tumores neuroendócrinos (TNE) é tipicamente multidisciplinar, envolvendo várias especialidades médicas: endocrinologia, oncologia médica, radiologia de intervenção e medicina nuclear, bem como especialidades cirúrgicas.

Apenas 20% dos doentes apresentam um estágio que permite planeamento cirúrgico com intuito curativo.^{1,2} Em caso de doença primária e/ou metastática irressecável, a abordagem terapêutica é muitas vezes paliativa, sendo vários os recursos disponíveis: análogos da somatostatina, técnicas de radiologia de intervenção, terapêuticas-alvo (ex: everolimus e sunitinib), quimioterapia e terapêutica radiometabólica com peptídeos - *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRNT).³

Os principais candidatos a PRRNT são doentes com TNE-gastroenteropancreáticos (GEP) e pulmonares bem ou moderadamente diferenciados (graus 1 ou 2 segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde de 2010), com doença irressecável e/ou metastática em progressão.⁴

A maioria dos TNE bem diferenciados apresenta hiperexpressão de recetores da somatostatina, sobretudo do subtipo 2 (sstr2). A medicina nuclear utiliza análogos da somatostatina com afinidade para esses recetores ligados por um agente quelante (DOTA) a radionuclídeos emissores de radiação com aplicação diagnóstica (γ ou β^+) ou terapêutica (β^-).

O ⁶⁸Ga-DOTA-NOC é o radiofármaco habitualmente utilizado em Portugal para estudos de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com finalidade diagnóstica (*gold standard*) e de avaliação de expressão de recetores da somatostatina pelas lesões tumorais. É constituído por um radionuclídeo emissor β^+ (⁶⁸Ga) produzido num gerador ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, ligado a um análogo da somatostatina (NOC) com afinidade para os sstr2, sstr3 e sstr5. O ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE é o radiofármaco atualmente utilizado para realização de PRRNT em Portugal, sendo constituído por um radionuclídeo emissor β^- (¹⁷⁷Lu) produzido num ciclotrão, ligado a um análogo da somatostatina (TATE) com afinidade para os sstr2. O radiofármaco é administrado por via sistémica (endovenosa) com a finalidade de fornecer uma dose de radiação citotóxica às células tumorais com expressão desses recetores.^{1,4,5} Deste modo, compreende-se que a expressão significativa de recetores da somatostatina nas lesões tumorais (avaliada por cintigrafia ou estudo *positron emission tomography* (PET)) seja um dos principais critérios de inclusão para realização de PRRNT, sendo igual-

mente um fator preditivo de boa resposta à terapêutica.^{6,7}

O objetivo deste artigo é rever a experiência do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto) no tratamento de TNE GEP com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, tendo como principais pontos de análise a segurança e eficácia terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de TNE GEP, submetidos a terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE na nossa Instituição entre abril de 2011 e novembro de 2013.

Os critérios de inclusão para realização de PRRNT no IPO-Porto são:

- Expectativa de vida > 3 meses;
- Índice de Karnofsky \geq 50 (exclusão de pacientes com incapacidade grave que requerem cuidado especial/assistência e com doença em progressão rápida);
- Função hematológica adequada: hemoglobina > 8 g/dL (5 mmol/L); leucócitos > 2 x 10⁹/L; plaquetas > 75 x 10⁹/L;
- Função hepática adequada: bilirrubina total < 3 vezes o limite superior do normal; albumina > 30 g/L;
- Função renal adequada: creatinina < 1,7 mg/dL; cintigrafia com ^{99m}Tc-DTPA com taxa de filtração glomerular > 40 mL/min e ausência de compromisso obstrutivo;
- Expressão significativa de recetores da somatostatina, avaliada por estudos diagnósticos com análogos da somatostatina radiomarcados, nomeadamente cintigrafia com ¹¹¹In-DTPA-pentatretóido ou ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC ou PET com ⁶⁸Ga-DOTA-NOC- a maioria das lesões deve apresentar intensidade de captação do radiofármaco igual ou superior à intensidade de captação do parênquima hepático.

Relativamente à expressão de recetores da somatostatina, os doentes foram divididos em dois grupos: expressão elevada (todas as lesões com intensidade de captação do radiofármaco superior à do parênquima hepático) e expressão mista (maioria das lesões com captação do radiofármaco superior à do parênquima hepático embora com algumas lesões apresentando captação igual ou inferior).

Os tumores foram divididos em G1, G2 e G3 de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2010 - Tabela 1.

O protocolo terapêutico seguido na nossa Instituição consiste em três ciclos de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE realizados com um intervalo de 12 semanas. É recomendado um

Tabela 1 - Classificação da OMS 2010 de TNE GEP

| Bem diferenciado | |
|----------------------------------|--|
| Baixo grau (G1) | Índice mitótico < 2 mitoses/10 CGA e Índice de imunoproliferação celular (ki67) < 3% |
| Grau intermédio (G2) | Índice mitótico 2 - 20 mitoses/10 CGA ou Índice de imunoproliferação celular (ki67) 3 - 20% |
| Mal diferenciado/ indiferenciado | |
| Alto grau (G3) | Índice mitótico > 20 mitoses/10 CGA ou Índice de imunoproliferação celular (ki67) > 20% |

CGA: Campos de grande ampliação; OMS: Organização Mundial de Saúde; TNE GEP: Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos

período de paragem dos análogos frios da somatostatina antes da realização de PRRNT (24h nos análogos de ação curta e cinco a seis semanas nos análogos com libertação prolongada). Para proteção renal é utilizada uma infusão de aminoácidos (25 gr lisina + 25 gr arginina em 1000 mL de água ppi), iniciada 30 minutos antes da administração do radiofármaco e continuada durante quatro horas. A atividade média de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE administrada por ciclo é de 5,55 GBq (150 mCi). É obtido um consentimento informado antes da realização dos ciclos de terapêutica. Recomenda-se avaliação de resposta por estudo ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT seis a 12 meses após o terceiro ciclo de PRRNT.

Nos casos que completaram os três ciclos de terapêutica foram avaliados os seguintes parâmetros:

1) Presença de efeitos colaterais agudos (até 24 horas após cada ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE);

2) Presença e grau de toxicidade hematológica, renal e hepática significativa (grau 3 ou 4 segundo a *common terminology criteria for adverse events* - CTCAE V.4), avaliada às cinco e 10 semanas após cada ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE;

3) Avaliação da resposta sintomática após ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE (revisão dos registos clínicos);

4) Análise do tempo desde o início da terapêutica até à progressão de doença, definida como o aparecimento de novas lesões, documentadas por tomografia computadorizada (CT), ressonância magnética (RM) e/ou estudo ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT;

5) Análise do tempo de sobrevivência global desde o diagnóstico do TNE GEP;

6) Análise do tempo de sobrevivência global desde o início da terapêutica até à morte ou até ao final do estudo.

Relativamente aos pontos quatro e seis foram estudados os fatores preditivos do tempo até aos respetivos eventos. As variáveis utilizadas no estudo dos fatores preditivos foram: idade na altura da terapêutica (≤ 65 anos vs > 65 anos), índice de Karnofsky (≤ 70 vs > 70), localização do tumor principal (pâncreas vs outra localização), grau de diferenciação tumoral (G1 vs G2), caracterização funcional do tumor (secretor *versus* não secretor), terapêuticas prévias e expressão de sstr (elevada *versus* mista).

As estimativas do tempo de progressão de doença e dos tempos de sobrevivência foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier. O estudo dos fatores preditivos foi efetuado pelo teste de *log-rank*. Os resultados de sobrevivência são apresentados usando a mediana dos tempos de sobrevivência. Considerou-se significativo um valor $p < 0,05$. A análise estatística foi efetuada por IBM SPSS Statistics for Windows, versão 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Estudo descritivo

Foram identificados 36 doentes com diagnóstico histológico de TNE GEP submetidos a terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE na nossa Instituição durante o referido período de tempo. Vinte e três eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com uma idade média (\pm desvio padrão)

Tabela 2 - Características dos doentes com TNE GEP submetidos a terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE no IPO-Porto

| Características | Doentes (n = 36), n (%) |
|--|-------------------------|
| Sexo | |
| Masculino | 23 (63,9) |
| Feminino | 13 (36,1) |
| Idade | |
| ≤ 65 anos | 29 (80,6) |
| > 65 anos | 7 (19,4) |
| Índice de Karnofsky | |
| $> 70\%$ | 28 (77,8) |
| $\leq 70\%$ | 8 (22,2) |
| Localização do tumor primário | |
| Pâncreas | 17 (47,2) |
| Íleon | 14 (38,9) |
| Reto | 3 (8,3) |
| Cólon | 1 (2,8) |
| Estômago | 1 (2,8) |
| Localização das lesões secundárias | |
| Hepática | 33 (91,7) |
| Ganglionar | 18 (50,0) |
| Óssea | 14 (38,9) |
| Pulmonar | 2 (5,6) |
| Outra | 4 (11,1) |
| Grau de diferenciação do tumor e/ou metástases (OMS 2010) | |
| G1 | 11 (30,6) |
| G2 | 19 (52,8) |
| G3 | 1 (2,8) |
| Desconhecido | 5 (13,9) |
| Caracterização funcional | |
| Tumor secretor | 17 (47,2) |
| • Aumento do 5-HIAA | 14 (82,3) |
| • Produtor de insulina | 2 (11,8) |
| • Produtor de glucagon | 1 (5,9) |
| Não secretor | 19 (52,8) |
| Sintomas prévios | |
| Sim | 29 (80,6) |
| • Astenia | 13 (44,8) |
| • Síndrome carcinoide | 12 (41,4) |
| • Anorexia | 6 (20,7) |
| • Dor abdominal | 6 (20,7) |
| • Dor generalizada | 4 (13,8) |
| • Dor óssea | 2 (6,9) |
| • Crises de hipoglicemia | 2 (6,9) |
| • Crises de hiperglicemia | 1 (3,4) |
| Não | 7 (19,4) |
| Expressão de sstr | |
| Elevada | 24 (66,7%) |
| Mista | 12 (33,3%) |
| Terapêuticas prévias | |
| Sim | 33 (91,7) |
| • Análogos da somatostatina | 33 (100) |
| • Cirurgia | 23 (69,7) |
| • Quimioterapia | 16 (48,5) |
| • Embolização hepática | 7 (21,2) |
| • Interferon alfa | 2 (6,1) |
| • ¹³¹ I-MIBG | 2 (6,1) |
| Não | 3 (8,3) |

5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético; MIBG: Metaiodobenzilguanidina; IPO: Instituto Português de Oncologia; OMS: Organização Mundial de Saúde; sstr: Recetores da somatostatina.

na altura da terapêutica de $56,5 \pm 12,8$ anos e um tempo mediano de *follow-up* desde o início de PRRNT de 25,6 meses (P25 = 21,1; P75 = 35,4; método de Kaplan-Meier invertido). A maioria dos casos correspondia a TNE GEP metastizados (97,2%), bem diferenciados (83,4%), com elevada expressão de recetores de somatostatina (66,7%) e previamente submetidos a outras modalidades terapêuticas (91,7%) (Tabela 2).

O motivo de realização de terapêutica foi, na maioria dos doentes, metastização em progressão (34 doentes; 94,4%) e, em dois doentes, irressecabilidade do tumor primário (5,6%).

Dos 36 casos revistos, 30 (83,3%) completaram os três ciclos de ^{177}Lu -DOTA-TATE e seis (16,7%) não completaram a totalidade dos ciclos por progressão de doença.

Resultados nos doentes que completaram os três ciclos de terapêutica

1) Presença de efeitos colaterais agudos:

Oito dos 30 doentes apresentaram efeitos colaterais até 24 h após a administração de ^{177}Lu -DOTA-TATE (8/90 ciclos - 8,9% dos ciclos). Os eventos adversos registados foram: náuseas (três doentes, em dois casos associadas a vômitos); diarreia (dois doentes); hipoglicemia (um doente); exacerbação de dor abdominal (um doente) e exacerbação de dor óssea (um doente). Todos os efeitos foram facilmente controlados com medicação de suporte.

2) Presença e grau de toxicidade hematológica, renal e hepática significativa:

Registou-se toxicidade hepática grau 3 CTCAE num total de quatro em 30 doentes (13,3%), todos com alteração da função hepática prévia ao início da terapêutica. Nenhum doente apresentou toxicidade renal ou hematológica significativa, relacionada com a PRRNT.

3) Avaliação da resposta sintomática após ^{177}Lu -DOTA-TATE:

Dos 24 doentes previamente sintomáticos que completaram os três ciclos de PRRNT foi possível avaliar a resposta sintomática em 21. Destes, quinze (71,4%) referiram melhoria significativa dos sintomas após PRRNT (com impacto na qualidade de vida/atividade diária), dois (9,5%) melhoria ligeira e quatro (19,0%) mantiveram os sintomas inalterados.

4) Análise do tempo livre de progressão de doença:

Dos 30 doentes que completaram os três ciclos de terapêutica, cinco foram excluídos da análise, por inacessibilidade a estudos imagiológicos de reavaliação (TC/RM ou ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT). Dos 25 doentes incluídos, 14 apresentaram progressão de doença (56,0%) e 11 não progrediram (44,0%). O tempo mediano global desde o início da terapêutica com ^{177}Lu -DOTA-TATE até progressão de doença foi de 25,6 meses (Fig. 1). Dos fatores preditivos analisados, apenas se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a expressão de recetores da somatostatina e o tempo de progressão de doença (Tabela 3): 35,7 meses nos doentes com expressão elevada de recetores da somatostatina e 19,7 meses naqueles com expressão mista ($p = 0,034$) (Fig. 2).

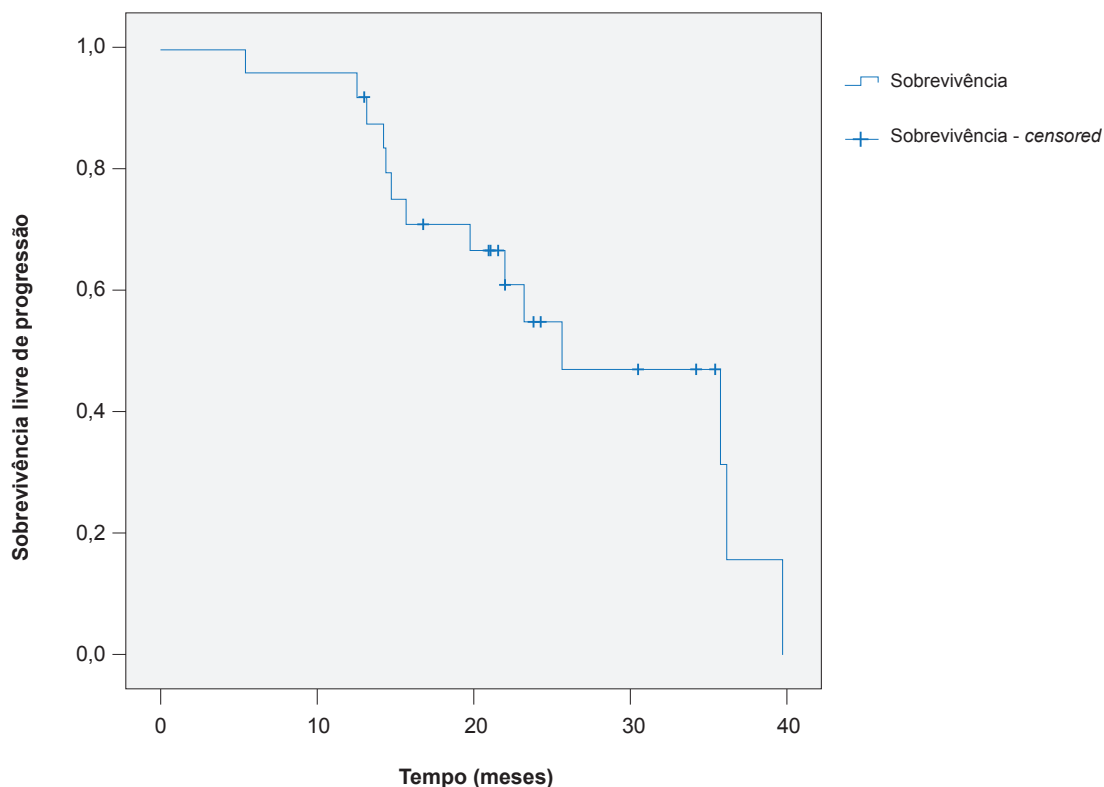


Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier do tempo (meses) até progressão de doença

Tabela 3 - Fatores preditivos de tempo mediano livre de progressão de doença

| Fator (n) | Tempo (meses) | Valor p |
|---------------------------------|---------------|---------|
| Todos doentes (25) | | |
| Idade | | |
| • ≤ 65 (20) | 23,2 | 0,453 |
| • > 65 (5) | b) | |
| Índice de Karnofsky | | |
| • ≤ 70 (4) | 13,1 | 0,325 |
| • > 70 (21) | 25,6 | |
| Localização | | |
| • Pâncreas (12) | 14,7 | 0,068 |
| • Outra localização (13) | 36,1 | |
| Grau de diferenciação | | |
| • G1 (8) | 36,1 | 0,610 |
| • G2 (13) | 25,6 | |
| • Desconhecido (4) | Não avaliado | |
| Caracterização funcional | | |
| • Tumor secretor (12) | a) | 0,490 |
| • Não secretor (13) | 25,6 | |
| Terapêuticas prévias | | |
| • Sim (21) | 35,7 | 0,929 |
| • Não (4) | 25,6 | |
| Expressão de sstr | | |
| • Elevada (20) | 35,7 | 0,034 |
| • Mista (5) | 19,7 | |

sstr: Recetores da somatostatina

a) Tempo mediano livre de progressão de doença não atingido no período de *follow-up* (máximo: 43 meses); b) Valor não apresentado visto o número de eventos no grupo ser muito reduzido.

5) Análise do tempo de sobrevivência global desde o diagnóstico do TNE GEP:

Dos 25 doentes incluídos no estudo, sete faleceram por progressão de doença (28,0%) e 18 permaneceram vivos até à data do estudo (72,0%).

O tempo mediano global de sobrevivência desde o diagnóstico de TNE GEP foi de 121,7 meses.

6) Análise do tempo de sobrevivência global desde o início da terapêutica até à morte ou até ao final do estudo:

O tempo mediano de sobrevivência global desde o início da terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ainda não foi atingido. À semelhança do tempo mediano livre de progressão de doença, apenas se verificou uma correlação estatisticamente significativa no parâmetro expressão de recetores da somatostatina (Tabela 4): no grupo de doentes com expressão mista de recetores da somatostatina o tempo mediano de sobrevivência desde o início da terapêutica foi de 29,9 meses, enquanto esse parâmetro ainda não foi atingido nos doentes com expressão elevada de sstr ($p = 0,009$) (Fig. 3).

DISCUSSÃO

A PRRNT com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE é uma terapêutica promissora no tratamento de doentes com TNE GEP bem diferenciados inoperáveis e/ou com metastização em progressão, com segurança e boa tolerabilidade terapêutica bem como uma resposta clínica favorável.

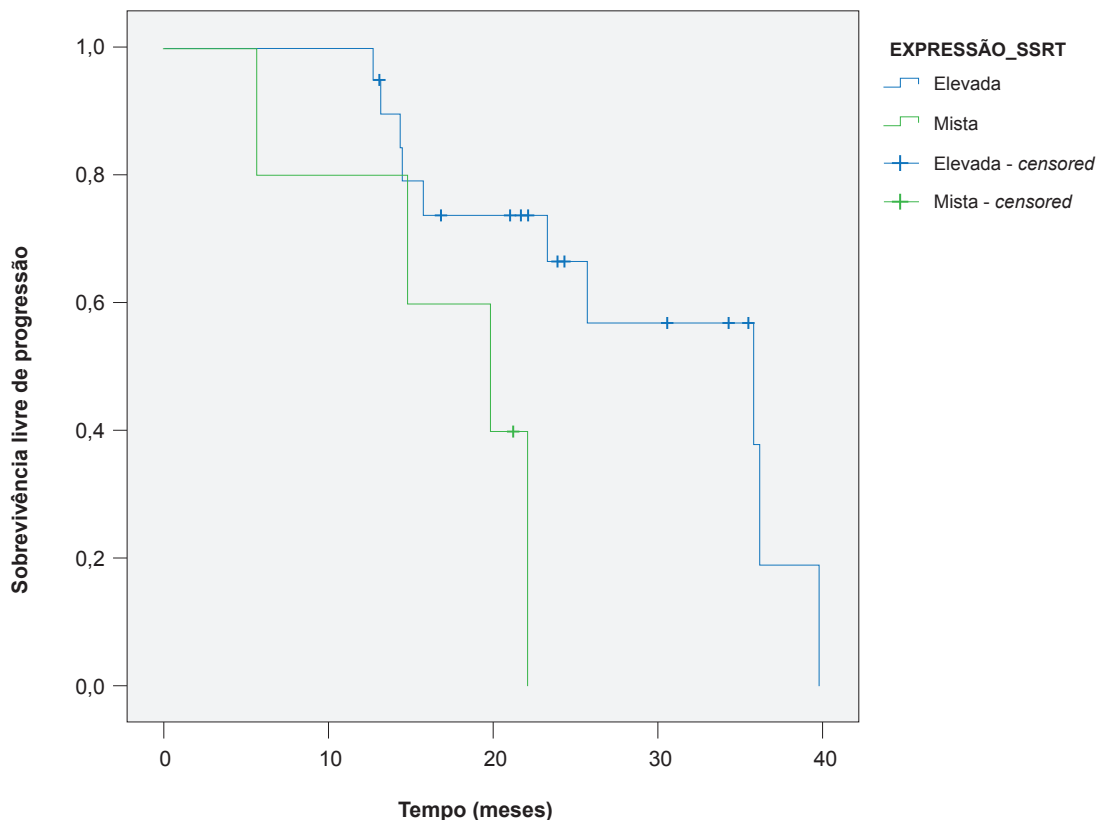
**Figura 2** - Curvas de Kaplan-Meier do tempo (meses) até progressão de doença nos doentes com expressão de recetores da somatostatina (SSRT) elevada e mista

Tabela 4 - Fatores preditivos de tempo mediano de sobrevivência desde o início de terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

| Fator (n) | Tempo (meses) | Valor p |
|--------------------------|---------------|---------|
| Todos doentes (25) | | |
| Idade | | |
| • ≤ 65 (20) | a) | 0,981 |
| • > 65 (5) | a) | |
| Índice de Karnofsky | | |
| • ≤ 70 (4) | 16,8 | 0,208 |
| • > 70 (21) | a) | |
| Localização | | |
| • Pâncreas (12) | 29,5 | 0,126 |
| • Outra localização (13) | a) | |
| Grau de diferenciação | | |
| • G1 (8) | a) | 0,215 |
| • G2 (13) | a) | |
| • Desconhecido (4) | Não avaliado | |
| Caracterização funcional | | |
| • Tumor secretor (12) | a) | 0,902 |
| • Não secretor (13) | a) | |
| Terapêuticas prévias | | |
| • Sim (21) | a) | 0,945 |
| • Não (4) | a) | |
| Expressão de sstr | | |
| • Elevada (20) | a) | 0,009 |
| • Mista (5) | 29,9 | |

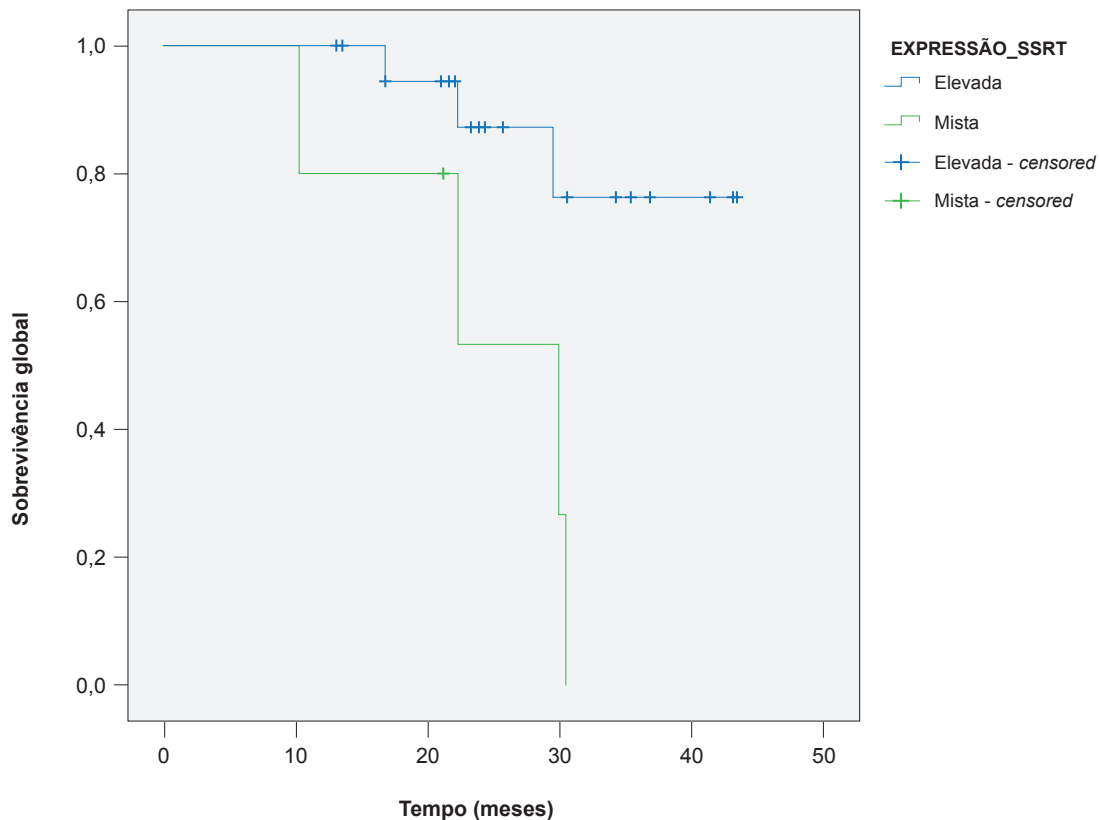
sstr: Receptores da somatostatina

a) Tempo mediano de sobrevivência não atingido no período de *follow-up* (máximo: 43 meses)

Os efeitos colaterais agudos decorrentes desta terapêutica são habitualmente pouco graves e transitórios, podendo estar relacionados com a administração da solução de aminoácidos nefroprotetora (náuseas e vômitos) ou com a administração do radiofármaco (exacerbação de sintomas como dor e síndrome carcinoide). Na nossa revisão verificamos, à semelhança da literatura, efeitos colaterais agudos transitórios e facilmente controláveis com medicação em 8,9% dos ciclos.

Outros efeitos adversos subagudos ou crônicos frequentemente descritos na literatura são astenia (durante os primeiros 15 dias após a administração do radiofármaco), queda de cabelo (transitória e ligeira - OMS grau 1) e toxicidade hematológica (OMS grau 3 ou 4 em < 15% dos doentes) e renal (OMS grau 3 ou 4 em < 3% dos doentes, quando se utiliza o protocolo adequado de infusão de aminoácidos).⁶⁻⁹ Num grande estudo retrospectivo que incluiu 504 doentes, Kwekkeboom *et al* descreveram casos graves de toxicidade hepática e síndrome mielodisplásico em < 1% dos doentes.⁶ No presente estudo, registaram-se quatro casos de toxicidade hepática significativa (grau 3 CTCAE V.4) (13,3%). É, contudo, importante salientar que estes casos já apresentavam alterações da função hepática antes do início da terapêutica. Não foi registado nenhum caso de toxicidade hematológica ou renal significativo associado à PRRNT.

A resposta clínica foi avaliada através da evolução sin-

**Figura 3** - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência (meses) desde o início de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE nos doentes com expressão de receptores da somatostatina (SSRT) elevada e mista

tomática, do tempo livre de progressão de doença e do tempo de sobrevivência. A literatura indica taxas de resposta objetiva em 20% - 35% dos doentes.^{6,7,9} No entanto, os métodos de avaliação baseados em critérios morfológicos têm um fraco valor preditivo em relação à sobrevivência, como foi demonstrado por Kwekkeboom *et al* numa revisão de 504 doentes com TNEs submetidos a ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. Estes autores verificaram que doentes com doença estável ou resposta objetiva (completa, parcial ou *minor*, segundo os Southwest Oncology Group *solid tumor response criteria*) após PRRNT apresentaram taxas semelhantes de sobrevivência.⁶ É, portanto, necessário desenvolver novos parâmetros de avaliação terapêutica e definir se o estudo ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT poderá ter maior capacidade preditiva da resposta clínica destes doentes.

A terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tem habitualmente impacto na qualidade de vida dos doentes, fator também evidenciado pela nossa análise, tendo-se verificado melhoria significativa dos sintomas na maioria dos casos (71,4%).

Esta terapêutica também apresenta um benefício de sobrevivência reconhecido, com tempos medianos de progressão livre de doença e de sobrevivência global desde o início da PRRNT descritos na literatura entre 16 a 33 meses e 22 a 46 meses, respetivamente.^{9,10} Estes resultados são bastante promissores e superiores aos obtidos com outras terapêuticas médicas (Tabela 5). Na nossa análise os resultados em termos de tempo livre de progressão global de doença são concordantes com a literatura (25,6 meses) e superiores aos da literatura no grupo de doentes que apre-

sentava lesões com elevada expressão de recetores da somatostatina (35,7 meses). Este grupo também apresenta resultados muito promissores em termos de sobrevivência, evidenciado pelo facto do tempo mediano de sobrevivência desde o início da terapêutica ainda não ter sido atingido ($p = 0,009$).

O facto de não se ter verificado uma correlação estatisticamente significativa entre a evolução clínica e os restantes fatores preditivos estudados pode dever-se à limitação da amostra e ao tempo de *follow-up* curto. Outra possível limitação do trabalho é a subjetividade da avaliação da resposta sintomática (obtida por análise retrospectiva do registo clínico).

CONCLUSÃO

A PRRNT com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE é uma terapêutica promissora, com benefícios reais em termos de eficácia e segurança. Na nossa revisão verificamos efeitos colaterais agudos em 8,9% dos ciclos, todos facilmente controláveis com medicação e toxicidade hepática relevante (grau 3 CTCAE V. 4) em 13,3% dos doentes (quatro casos, com alterações hepáticas prévias). Não foi verificado nenhum caso de toxicidade hematológica ou renal significativa associada à terapêutica. Em termos de resposta terapêutica, verificou-se melhoria das queixas na maioria dos doentes previamente sintomáticos (71,4%) e um aumento significativo do tempo livre de progressão de doença e da sobrevivência, sobretudo nos doentes com expressão elevada de recetores da somatostatina.

Tabela 5 - Tempo livre de progressão de doença e tempo de sobrevivência em terapêuticas médicas usadas no tratamento de TNE bem diferenciados em estadios avançados

| Centro (referência) | Terapêutica | n | Tipo de tumor | TMFU (meses) | TMLPD (meses) | TMS (meses) |
|---------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|--------------|---|---|
| Multicêntrico (6) | PRRNT: ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE | 310 | TNEint, TNEp e TNEpd G1/G2 | 19 | 33 | 46 |
| Multicêntrico (7) | PRRNT: ⁹⁰ Y-DOTA-TOC | 1 109 | Vários tipos | 23 | 12,7 | 45,6* |
| Multicêntrico (11) | Lanreótido | 85 | TNEint G1/G2 | Em curso | 14,3 | Sem dados |
| Multicêntrico (12) | Sunitinib | 107 | TNEint, TNEpul e TNEp G1/ G2 | 13,4 | TNEp: 7,7 TNE int e pul: 10,2 | TNEp: não atingido TNE int e pul: 25,3 |
| Multicêntrico (13) | Everolimus | 410 | TNEp G1/ G2 | 17 | 11,0 | Não atingido |
| IPO Porto | PRRNT: ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE | 25 | TNE GEP | 25,6 | Expressão sstr: elevada: 35,7 mista: 19,7 | Expressão sstr: elevada: não atingido mista: 29,9 |

TMFU: Tempo mediano de *follow-up*; TMLPD: Tempo mediano livre de progressão de Doença; TMS: Tempo mediano de sobrevivência desde a terapêutica; TNEint: Tumores neuroendócrinos intestinais; TNEp: Tumores neuroendócrinos pancreáticos; TNEpd: Tumores neuroendócrinos de primário desconhecido; TNEpul: Tumores neuroendócrinos pulmonares

* 45,6 meses em 60,5% dos doentes que apresentaram resposta morfológica ou doença estável após terapêutica. Nos doentes que apresentaram progressão de doença foi verificado um TMS de 16,8 meses.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Lima Bastos pela sua constante dedicação, motivação e empenho no estudo de TNE, que permitiu a implementação no Serviço de Medicina Nuclear do IPO-Porto de técnicas de diagnóstico e terapêutica, pioneiras em Portugal.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

REFERÊNCIAS

1. Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson SM. Nuclear oncology, pathophysiology and clinical applications. Berlin: Springer; 2013.
2. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:526-47.
3. Pavel M, Baudin E, Couverland A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95:157-76.
4. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dossirio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:800-16.
5. Baum RP, Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C. Therapeutic nuclear medicine. Berlin: Springer; 2014.
6. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol. 2008;26:2124-30.
7. Imhof A, Brunner P, Marinček N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. J Clin Oncol. 2011;29:2416-23.
8. Amir S, Khaled E, Ulrich-Frank P, Hojjat A, Karin M, Thorsten P, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. J Nucl Med. 2013;54:1857-61.
9. Van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, W de Herder W, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEP-NETs update-radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. Eur J Endocrinol. 2015;17:R1-8.
10. Dieter H, Samer E, Alexander H, Klaus FG, Simone D, Bernd JK, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multiinstitutional cancer registry. Theranostics, gallium-68, and other radionuclides, recent results in cancer research 194. Berlin: Springer; 2013.
11. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KC, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009;27:4656-63.
12. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2008;26:3403-10.
13. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. RAD001 in advanced neuroendocrine tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. N Engl J Med. 2011;364:6.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.