



Universidad de Valladolid

# TRABAJO FIN DE GRADO

## TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS CON $^{177}\text{LU}$ -DOTATATE



**AUTOR:** CLARA TOLOSA MILLÁN

**TUTORES:** RICARDO RUANO PÉREZ Y BERTA PÉREZ LÓPEZ

**INSTITUCIÓN:** SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR DEL HCUV



## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. PALABRAS CLAVE.....	6
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1 TUMORES NEUROENDOCRINOS.....	6
3.1.1 CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	6
3.1.2 FORMAS HEREDITARIAS.....	7
3.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	7
3.1.4 DIAGNÓSTICO.....	8
3.1.6 TRATAMIENTO.....	8
3.2 TRATAMIENTO CON 177LU-DOTATATE.....	9
3.2.1 RADIOFÁRMACO: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.....	9
3.2.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.....	10
3.2.3 PROCEDIMIENTO.....	10
3.2.4 EFECTOS ADVERSOS Y SU MANEJO.....	11
4. OBJETIVOS.....	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
6. RESULTADOS.....	12
6.1 ASPECTOS GENERALES.....	12
6.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	12
6.1.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS.....	13
6.1.3 TRATAMIENTOS PREVIOS.....	14
6.2 REEVALUACIÓN TRAS TTO.....	15
6.2.1 RESPUESTA METABÓLICA POR IMAGEN.....	15
6.2.2 VALORES CROMOGRANINA A.....	16
6.2.3 MEJORA CLÍNICA Y REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA.....	16
6.2.3.1 SÍNTOMAS Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	17
6.2.3.2 CALIDAD DE VIDA.....	17
6.2.3.3 IMPACTO EN LA VIDA SOCIAL Y FAMILIAR.....	18
6.2.3.4 SEGUIMIENTO MÉDICO Y GRADO DE SATISFACCIÓN .....	18
6.3 TOXICIDAD.....	18
6.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	20
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21
9. ANEXOS Y PÓSTER.....	22

## 1. RESUMEN.

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias derivadas de células neuroendocrinas, con una amplia heterogeneidad biológica y clínica. Su diagnóstico implica una evaluación integral. Las pruebas diagnósticas, como la determinación de la cromogranina A, la gammagrafía con receptores de somatostatina o la resonancia magnética, son fundamentales para su localización y caracterización.

El enfoque terapéutico de los TNE depende factores como la localización, grado histológico y extensión de la enfermedad. La cirugía es de elección en tumores localizados, en casos avanzados, se emplean tratamientos médicos como los análogos de somatostatina y terapia de péptidos radiomarcados (PPRT), como el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

**Objetivos:** El objetivo de este proyecto es conocer la eficacia, toxicidad renal y repercusión en la calidad de vida del tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE en pacientes tratados en el HCUV.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo observacional retrospectivo en el que se han incluido 14 pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE con un seguimiento >6 meses. Se han estudiado variables demográficas, características anatomopatológicas, función renal y valores de cromogranina A. Se ha valorado la respuesta al tratamiento mediante pruebas de imagen metabólica y se ha formulado un cuestionario para conocer la repercusión en la calidad de vida. El análisis estadístico se ha realizado a través del software SPSS. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV.

**Resultados:** Un 57,4 % de los pacientes eran mujeres. Un 53,84% de los tumores de origen presentaban un elevado grado de diferenciación (G1). 71,42% de los pacientes mostraron una respuesta parcial, 14,48% estabilidad y también 14,48%, progresión. No han presentado deterioro de la función renal. Un 58,33% no tuvieron síntomas derivados del tratamiento o fueron muy leves (epigastralgia y leve caída capilar). Se ha obtenido una mediana de supervivencia libre de progresión de 16 meses. De forma general no ha habido repercusión en la calidad de vida ni en el entorno sociolaboral de los pacientes tras el tratamiento.

**Conclusión:** El tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ha demostrado ser efectivo en el manejo de TNE metastásicos avanzados, con mejoras en la supervivencia libre de progresión y en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados sugieren que esta terapia es una opción real para pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados con mínimos efectos secundarios y sin repercusión en la función renal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuroendocrine tumors (NETs) are neoplasms derived from neuroendocrine cells, exhibiting wide biological and clinical heterogeneity. Comprehensive evaluation is necessary for their diagnosis. Diagnostic tests such as chromogranin A determination, somatostatin receptor scintigraphy, and magnetic resonance imaging are crucial for their localization and characterization. The therapeutic approach for NETs depends on factors such as localization, histological grade, and disease extent. Surgery is the choice for localized tumors, while medical treatments such as somatostatin analogs and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), such as  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, are used for advanced cases.

**Objective:** The aim of this project is to assess the efficacy, renal toxicity, and impact on quality of life of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE treatment in patients at HCUV.

**Materials and Methods:** Descriptive observational retrospective study including 14 patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE with a follow-up >6 months. Demographic variables, anatomopathological characteristics, renal function, and chromogranin A values were studied. Treatment response was assessed through metabolic imaging tests, and a questionnaire was formulated to assess quality of life impact. The statistical analysis was carried out through the SPSS software. This project has been approved by the HCUV Clinical Research Ethics Committee.

**Results:** 57.4% of patients were female. 53.84% of tumors were of highly differentiated origin. 71.42% of patients showed a partial response, 14.48% stability, and also 14.48% progression. There was no deterioration in renal function. 58.33% had no treatment-related symptoms or experienced mild symptoms (epigastric pain and mild hair loss). A median progression-free survival of 16 months was obtained. Overall, there was no impact on patients' quality of life or socio-professional environment following treatment.

**Conclusion:** Treatment with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE has proven effective in managing advanced metastatic NETs, with improvements in progression-free survival and patients' quality of life. Results suggest that this therapy is a viable option for patients with advanced neuroendocrine tumors with minimal side effects and no impact on kidney function.

## 2. PALABRAS CLAVE.

**TNE** (tumor neuroendocrino) **STTR2** (receptor de somatostatina tipo 2) **MEN** (neoplasia endocrina múltiple) **FDG** (fluordesoxiglucosa) **MIBG** (metayodobencilguanidina) **TOD** (tumor de origen desconocido) **PPRT** (terapia con péptidos radiomarcados) **PET** (tomografía por emisión de positrones)

## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1 TUMORES NEUROENDOCRINOS

#### 3.1.1 CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los TNE están constituidos por un heterogéneo grupo de neoplasias con la característica común de estar formados por células neuroendocrinas. Presentan diferentes localizaciones ya que en la etapa embrionaria las células neuroendocrinas se distribuyen por todo el organismo, a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso. Estas células se caracterizan por producir, segregar y/o almacenar péptidos hormonales, aminas u otras moléculas que liberan al torrente circulatorio en respuesta a estímulos nerviosos, pudiendo ejercer su efecto en la propia célula, en una célula cercana o incluso en un órgano a distancia.

Los estudios revelan una incidencia baja, en torno a 5-7 habitantes por cada 100.000 (ajustado por edad), con una edad media de aparición entre los 40 y 60 años. La prevalencia es más elevada ya que son tumores de crecimiento lento y larga supervivencia. Sin embargo, no se conocen con exactitud factores de riesgo para su aparición.

Algunos ejemplos son los TNE gastro-entero-pancreáticos, el feocromocitoma, el paraganglioma, los TNE de origen desconocido, los TNE pulmonares, el carcinoma de células de Merkel o el carcinoma medular de tiroides.

En la actualidad la clasificación más aceptada para los TNE es la propuesta por la OMS en 2019 que divide a los TNE según su tasa de proliferación (medida a través del índice de proliferación Ki-67 y la tasa mitótica) y según el grado de diferenciación celular. Según esta clasificación se establecen 3 grados:

- G1: Tumores bien diferenciados con bajo índice de proliferación (Ki-67  $\leq$  2% o  $<$  3 mitosis por 10 campos de gran aumento).
- G2: Tumores moderadamente diferenciados con un índice de proliferación intermedio (Ki-67 3-20% o 3-20 mitosis por 10 campos de gran aumento).
- G3: Tumores poco diferenciados con alto índice de proliferación (Ki-67  $>$  20% o  $>$  20 mitosis por 10 campos de gran aumento).

### 3.1.2 FORMAS HEREDITARIAS

Este tipo de tumores suelen darse de forma esporádica aunque en ocasiones aparecen en el contexto del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (MEN), de herencia autosómica dominante.

El síndrome MEN1 se caracteriza fundamentalmente por producir acromegalia, úlceras gástricas, galactorrea o amenorrea.

El síndrome MEN2 se subclasifica según la forma de presentación:

- MEN2a: caracterizado por la aparición de carcinomas medulares de tiroides, feocromocitomas e hiperplasia de paratiroides.
- MEN2b: caracterizado por la aparición de carcinomas medulares de tiroides, neuromas cutáneos y un fenotipo similar al síndrome de Marfan.

Además, los TNE pueden aparecer asociados a otros síndromes genéticos como la Neurofibromatosis tipo 1 o el síndrome de Von Hippel Lindau.

### 3.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los TNE muestran un comportamiento altamente variable y la presentación clínica depende en gran medida de la ubicación del tumor y la producción de hormonas. Pueden ser catalogados como funcionantes si producen hormonas o no funcionantes si no lo hacen o lo hacen en cantidades ínfimas. En muchas ocasiones se encuentran de manera incidental tras realizar una prueba de imagen o durante el trascurso de otras intervenciones.

Los TNE, más concretamente los de origen intestinal, pueden producir en ocasiones el conocido como síndrome carcinoide, relacionado con el exceso de serotonina producido por la propia neoplasia. Este síndrome se caracteriza por producir diarrea, rubefacción facial, disnea, teleangiectasias o fibrosis cardíaca (menos frecuente).

Los TNE de origen pancreático pueden presentar manifestaciones clínicas características que reflejan la sobreproducción hormonal específica. Por ejemplo, los insulinomas suelen manifestarse con hipoglucemia, los vipomas con diarrea acuosa y deshidratación, y los gastrinomas con el síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por hipersecreción ácida gástrica. Asimismo, los glucagonomas pueden ocasionar hiperglucemia o el eritema necrolítico migratorio como signos clínicos relevantes. El somatostinoma, puede producir manifestaciones como la diabetes mellitus, esteatorrea, pérdida de peso o litiasis, ya que la somatostatina posee acción inhibitoria.

Por último, el feocromocitoma y el paraganglioma debido a la hiperproducción de catecolaminas pueden dar manifestaciones como taquicardia, sudoración o pérdida de peso.

### 3.1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los TNE es complejo y requiere una evaluación integral y multidisciplinaria. Las pruebas de laboratorio ofrecen una primera visión por lo que el primer paso suele ser un estudio hormonal en plasma y orina. En el caso de los tumores gastro-entero-pancreáticos es conveniente estudiar los valores séricos de la cromogranina A, hormona muy sensible pero poco específica que se utiliza como biomarcador inicial y para evaluar la respuesta al tratamiento ya que sus cifras son directamente proporcionales al tamaño tumoral. En el caso de los carcinoides el biomarcador utilizado es el ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito principal de la serotonina, que también es útil para el seguimiento.

Las técnicas de imagen, incluyendo la gammagrafía de receptores de somatostatina, el PET-TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, son esenciales para localizar y caracterizar los tumores.

En el caso de las técnicas de imagen molecular, la gammagrafía de receptores de somatostatina se ha establecido como una herramienta útil para la detección temprana y la localización exacta de tumores que sobreexpresan estos receptores. Además, proporciona información detallada sobre la extensión del tumor y facilita una evaluación completa de la carga tumoral que ayuda en la planificación terapéutica y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Las pruebas de imagen anatómica, como el TC y la RM son de gran utilidad para evaluar las metástasis, la respuesta al tratamiento y para diagnosticar aquellos tumores en los que los estudios funcionales sean negativos (principalmente TNE de alto grado). La gammagrafía con metayodobencilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) es de elección para los paragangliomas y los feocromocitomas.

Por último, es fundamental el análisis anatomopatológico. Se valoran aspectos como el grado de diferenciación, a través del grado de expresión del ki67 y el número de mitosis o la expresión de sinaptofisina o de cromogranina A. Estos hallazgos permitirán determinar la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento.

### 3.1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento de los TNE es altamente personalizado y depende de diversos factores, como la ubicación del tumor, su grado de agresividad y la extensión de la enfermedad.

En el caso de tumores localizados el tratamiento de elección será quirúrgico. Si se acompaña únicamente de metástasis hepáticas puede ser una opción a valorar la exéresis quirúrgica, ablación o embolización de las metástasis. Si la enfermedad está diseminada serán de elección los análogos de somatostatina. Estos serán útiles en

aquellos tumores que expresen los receptores de somatostatina tipo 2 (SSTR2), hecho que ocurre en un 80-90% de los TNE. Estas moléculas, además de frenar la progresión de la enfermedad disminuirán los síntomas derivados de la producción hormonal demostrando su eficacia al modular la secreción hormonal y controlar el crecimiento tumoral.

Si los análogos de somatostatina no consiguen frenar la progresión de la enfermedad se debe recurrir a otras terapias. La PPRT, como el  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, ha mostrado ser especialmente beneficiosa en pacientes con TNE inoperables, metastásicos o refractarios a otras terapias.

Además de los análogos de somatostatina y la PPRT, existen otras opciones terapéuticas como los fármacos dirigidos a bloquear vías específicas de señalización celular implicadas en el crecimiento y la proliferación tumoral. Por ejemplo, los inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inhibidores de la rapamicina (mTOR).

### 3.2 TRATAMIENTO CON $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

#### 3.2.1 RADIOFÁRMACO: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Lutecio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretotida o Lutathera® 370 MBq/ml, es un fármaco de gran utilidad en el abordaje de los TNE metastásicos avanzados con una respuesta pobre y/o progresión a la terapia con análogos de la somatostatina. Su utilidad fue demostrada en el estudio multicéntrico NETTER-1 en 2017 que evidenció que el tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE producía una notable respuesta radiológica además de un incremento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global de los pacientes.

Este fármaco es un medicamento radioactivo que se compone de un péptido (octreotida) que se une a los receptores de somatostatina en las células tumorales y transporta el radioisótopo lutecio-177. Se une a las células tumorales gracias a la expresión del receptor de somatostatina 2 (SSTR2). El  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, se administra vía intravenosa y entra al interior celular a través de un proceso de endocitosis y se almacena en los lisosomas desde donde emite radiación beta provocando la muerte celular mediante la fragmentación de las cadenas de DNA.

Se administran 4 dosis de 7400 MBq cada una espaciadas 8 semanas (duración total del tratamiento 8 meses). El patrón de distribución en el organismo en las cuatro horas después de su administración, muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos pacientes en la hipófisis y el tiroides.

La vía de eliminación es principalmente renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente el 60% y el 65% del medicamento, respectivamente, se excretan en orina. Como medida de nefroprotección se administra de forma conjunta de una solución de aminoácidos (lisina y arginina al 25%).

La vida media del <sup>177</sup>Lu-DOTATE es de 6,7 días, la media del radio de su penetración tisular es de 0,67mm. Además, el lutecio-177 también emite radiación gamma, gracias a ello se pueden obtener imágenes gammagráficas después de cada tratamiento.

### 3.2.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Este tratamiento está indicado en los TNE bien diferenciados, con expresión de SSRT2, progresivos, irresecables o metastásicos. Se han identificado casos de tumores pobremente diferenciados (G3) con buena respuesta a este fármaco, pero la evidencia sigue siendo mucho mayor en los TNE bien diferenciados.

Es fundamental que el tumor sobreexpresara SSTR2 por lo que antes de planificar el tratamiento se debe hacer una gammagrafía con octreotide en la que se observe que el tumor tiene una captación igual o superior a la hepática.

El fármaco tiene contraindicaciones absolutas, entre las que se encuentra el embarazo, la lactancia, la ausencia de captación en la gammagrafía con octreotide y (por tanto la ausencia de expresión de SSTR2) y por último una hipersensibilidad conocida al fármaco. Existen también contraindicaciones relativas como una función renal deteriorada (FG) y TET hasta del 60% ajustado por edad y valores de creatinina hasta de un 1,7 mg/dl), una esperanza de vida inferior a seis meses, una médula ósea comprometida o una autonomía para realizar las actividades de la vida diaria medida por las escalas de Karnofski o ECOG de una puntuación superior a 60 e inferior a 2 respectivamente.

### 3.2.3 PROCEDIMIENTO

En primer lugar, se debe realizar una prueba de imagen con una antelación no superior a tres meses del comienzo del tratamiento.

Dos semanas antes de cada ciclo se realizará una analítica en la que se deberán constatar los valores de los siguientes parámetros: leucocitos totales >3000/ml, neutrófilos >1.000/ml, plaquetas >75.000/ml, hematíes >3.000.000/ml, hemoglobina >10 g/dl, aclaramiento de creatinina >50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y creatinina sérica <1.7 mg/dl, bilirrubina <3 veces el límite del rango normal y albúmina sérica >3.0 g/l o albúmina <30 pero con tiempo de protrombina normal.

Los análogos de la somatostatina han de suspenderse con una antelación >4-6 semanas (los de acción prolongada) y no inferior a 24 horas los de acción corta).

Se debe confirmar que no se haya recibido ningún tratamiento dirigido al tumor (RT, QT, interferón, inhibidores mTOR antiangiogénicos u otros) en las 4-6 semanas previas. Por último, tiene lugar la consulta previa en el Servicio de Medicina Nuclear en la que se explica el procedimiento, se resuelven dudas y se entrega el consentimiento informado. Este tratamiento puede ejercer cierta toxicidad a nivel gonadal por lo que es importante recomendar al paciente el uso de anticonceptivos hasta 6 meses pasado el tratamiento. En caso de incontinencia urinaria, es necesario la colocación de una sonda hasta 6 horas después del tratamiento por riesgo de contaminación

Para valorar la respuesta al tratamiento se medirán los valores de cromogranina A cuando se hayan realizado la mitad de ciclos y se realizará una gammagrafía con análogos de la somatostatina pasados 6 meses de la finalización del tratamiento.

El  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE produce toxicidad a nivel renal por lo que previo a su administración es necesario infundir una perfusión de aminoácidos (25g lisina y 25g arginina diluidos en 1 litro de ClNa al 9%) durante 4 horas a un ritmo 250-550 ml/h. Esta solución es nefroprotectora, sin embargo, produce náuseas y vómitos por lo que también se deben de perfundir antieméticos y dexametasona. Transcurridos 30 min se administran 7400MBq (200mCi) de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE a una velocidad de 400 ml/h por vía intravenosa durante otros 30 minutos. El día del alta tras cada ciclo se realiza un estudio gammagráfico de control. Por último, se debe tener en cuenta que en ocasiones se produce una crisis carcinoide por liberación de aminas desde el tumor.

### 3.2.4 EFECTOS ADVERSOS Y SU MANEJO

Los efectos adversos más asiduos son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas...) seguidos de la fatiga y la astenia. Por último, y con menor frecuencia se producen las alteraciones hematológicas, teniendo una incidencia más elevada la trombocitopenia y linfopenia.

Ante la detección de un embarazo, insuficiencia cardiaca grave o hipersensibilidad al fármaco se deberá suspender el tratamiento de forma inmediata. En el caso de que aparezca patología aguda concurrente se deberá suspender solamente hasta la mejoría clínica.

Ciertas alteraciones hematológicas como el incremento de la bilirrubina, de las transaminasas o la aparición de anemia no precisarán la suspensión del fármaco y será suficiente con reducir la dosis (siempre y cuando no sean alteraciones muy significativas).

#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este proyecto es estudiar la efectividad, toxicidad renal y repercusión en la calidad de vida del tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE a través de la respuesta radiológica y bioquímica de 14 pacientes del HCUV durante un periodo de al menos 6 meses.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio descriptivo observacional retrospectivo en el que se han seleccionado pacientes diagnosticados de TNE metastásicos avanzados tratados con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE en el Servicio de Medicina Nuclear del HCUV. Se han seleccionado un total de 14 pacientes (n=14) tratados entre los años 2019 y 2024 con un seguimiento >6 meses. Se han excluido del estudio aquellos pacientes que tuvieran un seguimiento <6 meses.

Se han incluido en el proyecto pacientes (la excepción es un paciente con un TOD) que cuenten con un análisis anatomopatológico de la pieza tumoral que revele un grado de diferenciación igual o inferior a 2 y con una expresión de ki67 dentro de un rango de hasta el 17%.

Se han estudiado variables demográficas como la edad y sexo. Características anatomopatológicas como el grado de diferenciación, la expresión de ki67 y características terapéuticas, de imagen y bioquímicas.

Se han evaluado las cifras de creatinina y los valores de filtrado glomerular las dos semanas previas al 1º y al 4º y último ciclo como marcador de toxicidad renal y se ha analizado el valor de la cromogranina A antes y después del tratamiento en cada paciente. La significación estadística se ha estudiado mediante el software SPSS. Además, se ha formulado un cuestionario con el objetivo de conocer la repercusión en la calidad de vida del tratamiento. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV.

#### **6. RESULTADOS**

##### **6.1 ASPECTOS GENERALES**

##### **6.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

De los 14 pacientes, un 57,4% eran mujeres, con una edad media de 62,37 años y un 42,6% eran hombres, con una edad media de 63 años, sin encontrarse diferencias entre sexos.

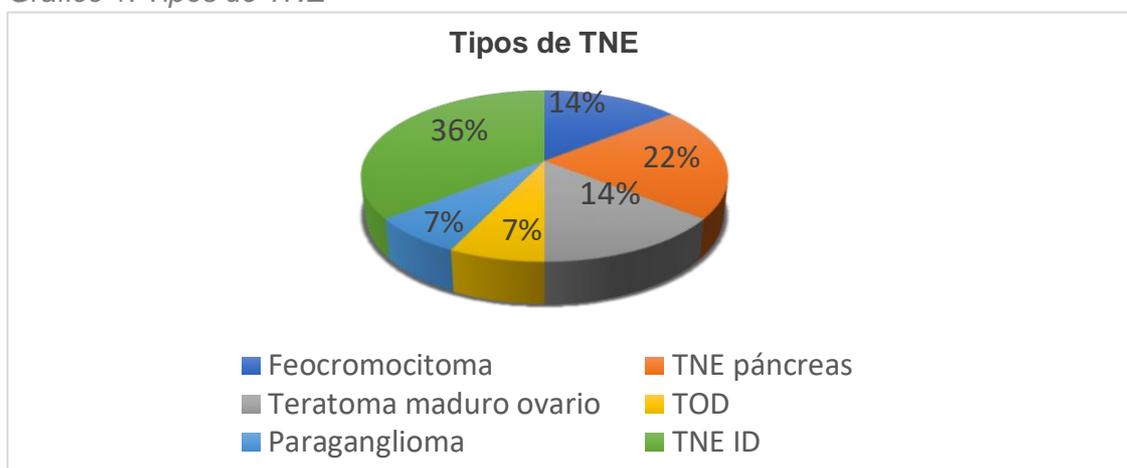
Tabla 1. Características demográficas.

Variable	Mujeres	Hombres	Total
Pacientes	8 (57,4%)	6 (42,6%)	14
Edad	62,37 [45-77]	63 [53-69]	62,64[45-77]

### 6.1.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS Y EXTENSIÓN DEL TUMOR.

El origen tumoral más frecuente ha sido el intestino delgado (36%), seguido del páncreas (22%), ovario (14%), feocromocitoma (14%) y paraganglioma mediastínico (7%). Sin embargo, 1 paciente presentaba metástasis hepáticas de un TNE de origen desconocido (TOD).

Gráfico 1. Tipos de TNE



La anatomía patológica estudia el grado de diferenciación de la pieza, que valora cuanto se parecen las células tumorales a las del órgano en las que se encuentra el tumor. Siendo las células de un tumor G1 muy parecidas y G4 completamente distintas.

Otro aspecto que se valora en la anatomía patológica es el grado de expresión de ki67. Este marcador es una proteína que solo aparece en aquellas células que estén dividiéndose por lo que orienta acerca de la proliferación tumoral.

De los 14 pacientes, 13 (92,85%) cuentan con un análisis anatomopatológico del TNE primario. La siguiente tabla muestra el porcentaje de cada grado de diferenciación (G1 o G2) de las piezas analizadas, tanto del total como por sexos. De forma global son discretamente más frecuentes los tumores muy diferenciados (53,84%). Sin embargo, al estudiar las piezas por sexos los tumores G1 provienen en un 71,42% de los casos de mujeres y en cambio los G2 son mucho más frecuentes en los hombres, que representan un 66,66% de estos tumores. En cuanto al grado de expresión Ki 67 un 46,16% de los pacientes lo expresan en un porcentaje inferior al 1%. De ellos un 83,33%

son mujeres y un 16,66% son hombres. El 100% de los pacientes con un índice ki67 entre 1-10% son hombres y el 100% de los pacientes con una expresión superior al 10% son mujeres.

*Tabla 2. Características anatomopatológicas.*

Características anatomopatológica	Mujeres	Hombres	Total
G1	5 (71,42%)	2 (28,58%)	7 (53,84%)
G2	2 (33,33%)	4 (66,66%)	6 (46,16%)
Índice Ki67			
• <1%	5 (83,33%)	1 (16,66%)	6 (46,16%)
• 1-10%	0	5 (100%)	5 (38,46%)
• 10-20%	2 (100%)	0	2 (15,38%)

La extensión tumoral ha sido evaluada mediante técnicas de imagen molecular con análogos de la somatostatina (92,85% gammagrafía y 7,14% PET). La localización más frecuente de las metástasis fue el hígado (42,9%). El 28,6% mostraba afectación hepática y ganglionar metastásica y el 14,3% solo adenopática. Se evidenció la presencia de metástasis óseas en dos casos, uno asociado a metástasis hepáticas y otro a metástasis ganglionares.

### 6.1.3 TRATAMIENTOS PREVIOS

De los 14 pacientes 13 han recibido tratamiento previo con análogos de la somatostatina (92,85%). Un 61,5% había sido tratado con Somatulina autogel inyectable (lanreotide) con una dosis de 120 mg una vez al mes y un 38,5% había sido tratado con Sandostatín LAR (octreotide) con una dosis de 30mg una vez al mes. Otros pacientes también habían recibido radioterapia y tratamiento con everolimus (inhibidor selectivo de mTOR).

*Tabla 3. Tratamientos previos.*

Tratamiento previo	Mujeres	Hombres	Total
Octreotide	3 (60,00%)	2 (40,00%)	5 (38,46%)
Lanreotide	4 (50,00%)	4 (50,00%)	8 (61,54%)
Radioterapia	1 (100%)	0	1 (7,69%)
Everolimus	0	1 (100%)	1 (7,69%)

## 6.2 REEVALUACIÓN TRAS TRATAMIENTO

### 6.2.1 RESPUESTA METABÓLICA POR IMAGEN

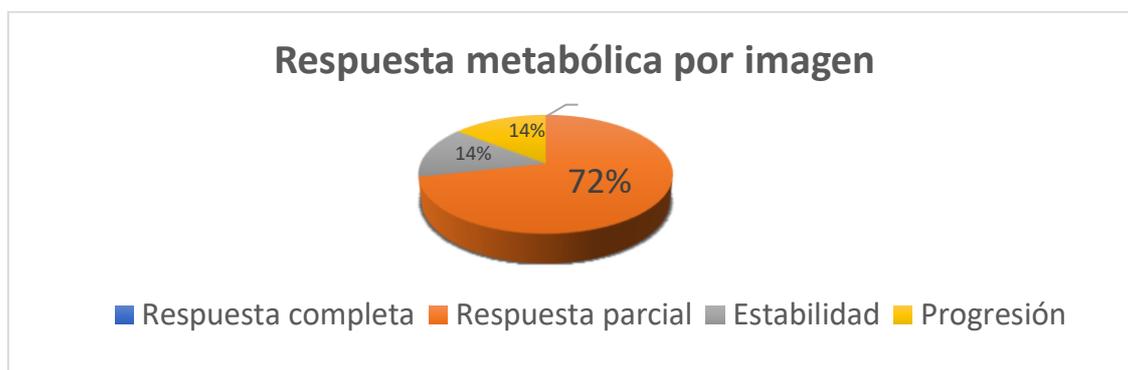
Con el fin de valorar la respuesta al tratamiento se miden los valores de cromogranina A de (forma basal, a mitad y al final del tratamiento) y se realiza una gammagrafía con octreotide 6 después del último ciclo.

La gammagrafía con octreotide u octreoscan consiste en la inyección de un radiofármaco, el octreotide (análogo de somatostatina) marcado con Indio-111 o Tecnecio-99m. El mecanismo por el cual se fija a las células tumorales es el mismo que el del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, sin embargo, el octreoscan no produce la muerte celular ya que los radioisótopos utilizados no fragmentan DNA celular por lo que esta prueba tiene una indicación exclusivamente diagnóstica.

A todos los pacientes seleccionados se les realizó una prueba de imagen metabólica 6 meses después del último ciclo. 12 de los pacientes fueron evaluados mediante octreoscan, 1 fue evaluado mediante PET-TC con <sup>68</sup>Galio-DOTATOC (debido a que nunca presentó captación en gammagrafía con octreotide) y el paciente restante tenía un antecedente de un adenocarcinoma pulmonar y de un tumor epidermoide del canal anal, se realizó PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG de control por estas patologías donde se objetivó una progresión de su tumor primario pulmonar, por lo que fue este el que marcó el manejo terapéutico y el pronóstico

En cuanto a la respuesta metabólica, 10 pacientes (71,42%) tuvieron una respuesta parcial, 2 (14,28%) estabilidad y los 2 (14,28%) restantes progresión. (Ver Anexo 3)

Gráfica 2. Respuesta metabólica a la terapia.

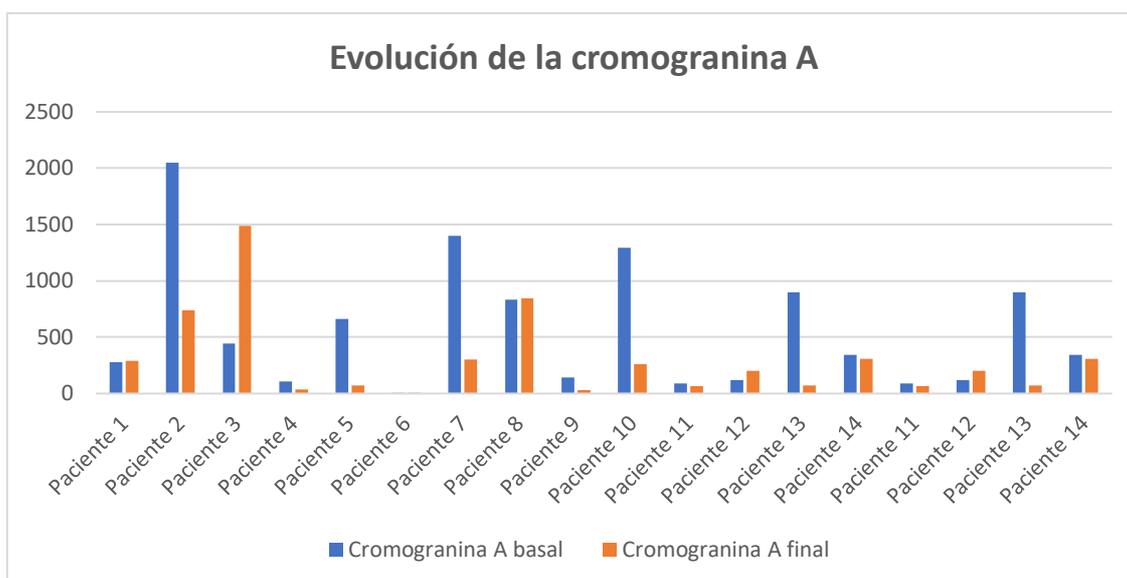


También se valoró la respuesta terapéutica mediante Tomografía Computarizada (TC), se realizó en 9 de los 14 (64,28%) pacientes siguiendo los criterios de respuesta RECIST 1.1. El 21% de los pacientes mostraban estabilidad radiológica, el 28,6% respuesta parcial y el 14,3% progresión de las lesiones.

### 6.2.2 VALORES DE CROMOGRANINA A

La cromogranina A es un marcador tumoral de los TNE. Es de gran utilidad para el diagnóstico, estadiaje y para valorar la respuesta al tratamiento. Es una proteína que forma parte de los gránulos cromafines de las células neuroendocrinas y participa en la secreción de aminas. Se solicita a todos los pacientes de forma basal, a mitad y al final del tratamiento con el objetivo de valorar la carga tumoral, pues esta proteína es directamente proporcional al tamaño tumoral. Se ha analizado el grado en el que varió su valor en todos los pacientes.

Gráfico 3. Valores de Cromogranina A basal y al final del tratamiento.



Se ha analizado el porcentaje de variación de esta proteína, observándose una disminución en 9 pacientes (64,28%), estabilidad en 4 (28,57%) y tan solo 1 (7,14%) presentó un incremento de su valor.

Además, se ha evaluado su relación con el tipo de respuesta metabólica sin encontrarse una correlación estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, se pone de manifiesto una tendencia negativa entre el valor de la cromogranina A y el tiempo libre de progresión, siendo los pacientes con valores más bajos los que se mantienen libres de progresión más tiempo, aunque no se alcanza la significación estadística ( $p = 0,07$ ).

### 6.2.3. MEJORA CLÍNICA Y REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA

Con el fin de conocer con exactitud la repercusión en la calidad de vida se ha desarrollado un cuestionario (anexo 2) en el que se valora la presencia o ausencia de

sinomatología y el grado de afectación en las relaciones sociofamiliares y en el ámbito laboral. El cuestionario sólo se ha podido realizar a 12 de los 14 pacientes debido al fallecimiento de los dos restantes por una causa diferente a su TNE (1 por un adenocarcinoma de pulmón y el otro de causa multifactorial).

### 6.2.3.1. SÍNTOMAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Ningún paciente ha notificado efectos secundarios graves al tratamiento. 5 (41,66%) objetivaron pérdida del cabello (muy leve y transitoria), 1 presentó diarrea (8,33%), 3 refirieron epigastralgia o sensación nauseosa (25%) y 1 (8,33%) afirmó la aparición de disnea. Cabe destacar que 7 de los 12 pacientes se sintieron completamente asintomáticos (sin tener en cuenta la pérdida del cabello).

Gráfico 5. Síntomas secundarios al tratamiento.



### 6.2.3.2. CALIDAD DE VIDA

Ningún paciente ha referido grandes cambios en su calidad de vida a raíz del tratamiento. 7 (58,33%) refieren no haber experimentado ningún cambio, 1 (8,33%) ha notado un empeoramiento debido a la aparición de disnea y 4 (25%) refieren haber notado una mejora en su calidad de vida, por la disminución de síntomas como la diarrea, el dolor de estómago o la desaparición de síncope o incluso una mejora en su bienestar emocional.

Gráfico 6. Repercusión en la calidad de vida.



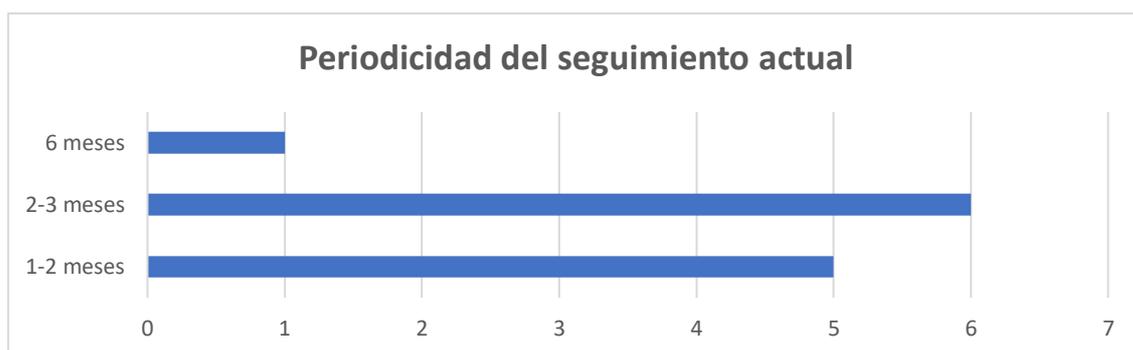
### 6.2.3.3. IMPACTO EN LA VIDA SOCIAL Y FAMILIAR.

Todos los pacientes afirman que el tratamiento no tuvo ninguna repercusión a nivel social o familiar, tampoco a nivel laboral. Sin embargo, sí que es cierto que algunos de los pacientes a consecuencia de la aparición del tumor y de tratamientos previos han tenido que dejar su trabajo.

### 6.2.3.4. SEGUIMIENTO MÉDICO Y GRADO DE SATISFACCIÓN CON EL SERVICIO DE MEDICINA NÚCLEAR

Es muy complicado que tumores neuroendocrinos metastásicos avanzados logren la remisión completa, por lo que estos pacientes permanecen en seguimiento por el Servicio de Oncología Médica. Actualmente, a 5 (41,66%) se les sigue con una periodicidad de 1-2 meses, 6 (50%) son revisados cada 2-3 meses y 1 paciente (8,33%) de forma semestral.

Gráfico 7. Seguimiento médico.



11 (91,66%) de los 12 pacientes refirieron estar muy satisfechos con el Servicio de Medicina Nuclear del HCUV al que describieron como cercano y agradable. El paciente (8,33%) restante comentó un menor grado de satisfacción.

### 6.3. TOXICIDAD

El  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, como se ha comentado anteriormente, se elimina por la vía urinaria, por tanto, es el riñón el órgano con más riesgo de deterioro, para evitarlo, se infunden aminoácidos minutos antes de la infusión del radiofármaco.

Las siguientes gráficas muestran los valores de creatinina las dos semanas antes del primer y el cuarto ciclo. El paciente 8 parte de unas cifras de creatinina mucho más elevadas que el resto dado que se trata de un paciente monorreno.

El análisis estadístico de estos valores se ha realizado a través de la prueba de T de Student para muestras relacionadas, que ha demostrado que las diferencias

encontradas en los valores de creatinina no son estadísticamente significativas (se deben al azar) con un valor de la T de Student de 0,948 ( $p= 0.362$ ) y por tanto no son sinónimo de mayor toxicidad renal. Cuando se valora el FG, las diferencias entre el 1º y el 4º FG tampoco alcanzan significación estadística ( $t= -0,426$ ;  $p= 0,677$ ). Sin embargo, sí parece existir una relación estadísticamente significativa entre los valores de creatinina y de FG ( $p=0,00$ ). A pesar de ello, a nivel clínico el FG debe tomarse con precaución ya que puede variar según el estado de hidratación.

Gráfico 9. Evolución de los valores de creatinina , medida dos semanas antes del 1º y 4º ciclo.

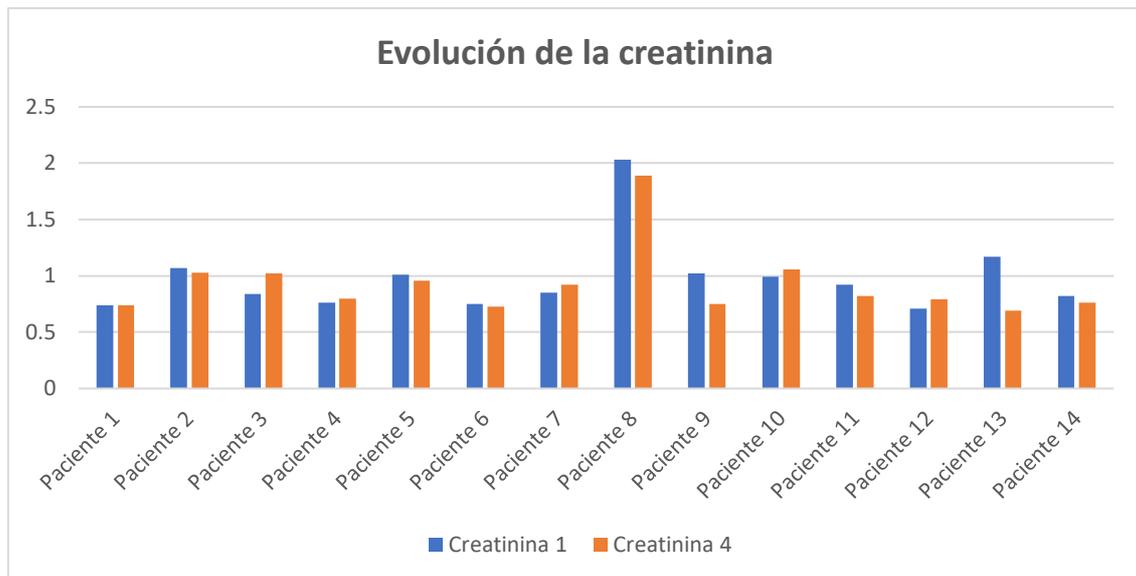
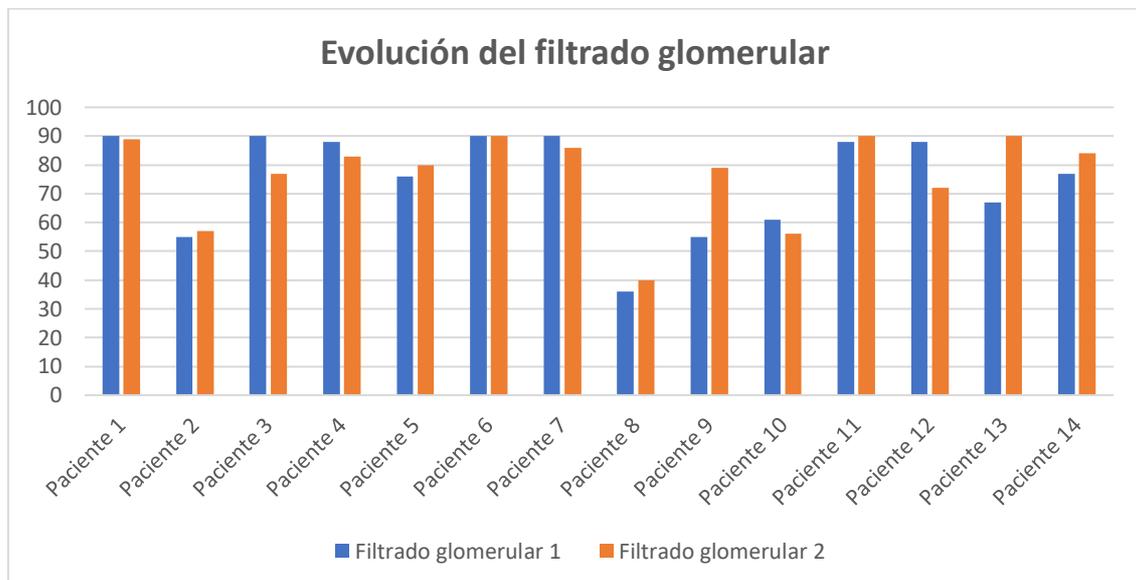


Gráfico 10. Evolución de los valores del filtrado glomerular, medido dos semanas antes del 1º y 4º ciclo.



#### 6.4 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SPL)

La SPL, es un término que se utiliza para describir el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que el cáncer muestra signos de crecimiento o progresión. En otras palabras, es el período durante el cual la enfermedad no avanza o empeora. En nuestra muestra se ha obtenido una mediana de SPL de 16 meses (rango 10-31 meses).

Además, a pesar de no obtener significación estadística ( $p=0.055$ ) se ha observado una relación positiva entre el tiempo libre de progresión con la respuesta metabólica de la enfermedad según técnicas de imagen molecular. Es decir, aquellos pacientes con mejor respuesta metabólica son los que tienen un mejor pronóstico ya que poseen los tiempos más elevados de SPL.

### 7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan una visión detallada de las características demográficas, anatomopatológicas, y la respuesta al tratamiento de pacientes tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. La distribución por género muestra una ligera predominancia de mujeres, con una edad media similar entre ambos sexos. Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas que sugieren una incidencia ligeramente mayor en mujeres y una edad promedio en la sexta década de la vida.

En cuanto a las características anatomopatológicas, se observa una variedad significativa en el origen de los TNE, destacando el intestino delgado como el más frecuente, seguido por el páncreas, ovario, feocromocitoma y paraganglioma mediastínico. Esta diversidad explica la complejidad de estos tumores y la necesidad de un enfoque multidisciplinario en su manejo.

La evaluación de la extensión tumoral revela la utilidad de las técnicas de imagen molecular, principalmente la gammagrafía con análogos de la somatostatina, en la detección del tumor primario y localización de metástasis. La afectación hepática se destaca como la más común, seguida del compromiso ganglionar, por último la presencia de metástasis óseas es mucho menos frecuente.

La evaluación de la respuesta al tratamiento mediante técnicas de imagen y marcadores tumorales muestra una respuesta parcial en la mayoría de los casos, con una proporción menor de estabilidad y progresión de la enfermedad.

A pesar de la existencia de una preocupación particular por la toxicidad renal debido al uso del  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, los análisis de los valores de creatinina y el filtrado glomerular no mostraron diferencias significativas entre los pacientes tratados. Considerando otros posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento se observó una incidencia baja de efectos secundarios graves, con la mayoría de los

pacientes reportando síntomas leves y transitorios como pérdida de cabello, diarrea, o molestias gastrointestinales.

Por lo que al igual que en el estudio NETTER-1, se ha demostrado un perfil de seguridad favorable para el  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE en el tratamiento de TNE avanzados.

Después de conocer el resultado del tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE en los pacientes del estudio se puede concluir que a pesar de no lograr la remisión completa sí que produce una respuesta parcial y un aumento de la supervivencia libre de progresión. Además, es un tratamiento muy bien tolerado que apenas genera efectos secundarios ni deterioro de las funciones orgánicas.

Los resultados sugieren que esta terapia es una opción real para pacientes con TNE avanzados. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de este tipo de tumores se necesitan estudios adicionales para mejorar nuestra comprensión de la enfermedad.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [citado el 12 de mayo de 2024];13(11):1023–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652074/>
2. Jahn U, Ilan E, Sandström M, Garske-Román U, Lubberink M, Sundin A.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy: Dose response in small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020 [citado el 12 de mayo de 2024];110(7–8):662–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597134/>
3. Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS, Garg R, Malhotra G, Verma P, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect* [Internet]. 2020 [citado el 12 de mayo de 2024];9(9):864–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784267/>
4. Semnim: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular [Internet]. Semnim. 2019 [citado el 12 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://semnim.es>
5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(2):125–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1607427>
6. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar AE, et al. Final overall survival in the phase 3 NETTER-1 study of lutetium- $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in patients with midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15\_suppl):4112–4112. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.4112](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4112)
7. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* [Internet]. 2021;146:56–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008>

8. Kidd M, Bodei L, Modlin IM. Chromogranin A: Any relevance in neuroendocrine tumors? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2016 [citado el 16 de mayo de 2024];23(1):28–37. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-endocrinology/abstract/2016/02000/chromogranin\\_a\\_\\_any\\_relevance\\_in\\_neuroendocrine.7.aspx](https://journals.lww.com/co-endocrinology/abstract/2016/02000/chromogranin_a__any_relevance_in_neuroendocrine.7.aspx)
9. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 [citado el 13 de mayo de 2024];68(6):471–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295930/>.

## 9. ANEXOS Y PÓSTER

### ANEXO 1

#### CASO CLÍNICO: PACIENTE CON REPUESTA PARCIAL

##### **Motivo de consulta:**

- Mujer de 46 años derivada al Servicio de Medicina Nuclear del HCUV desde el Servicio de Oncología del HURH para valoración de tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE tras el hallazgo de múltiples lesiones hepáticas compatibles con metástasis de un TNE pancreático (glucagonoma) ya intervenido en 2018.

##### **Antecedentes familiares:**

- Abuelo paterno fallecido por cáncer de laringe. Tío paterno fallecido por cáncer de vejiga a los 73 años. Prima paterna fallecida por cáncer de páncreas a los 35 años.

##### **Antecedentes personales:**

- No alergias medicamentosas conocida. Ex-fumadora, no consume alcohol. Sin factores de riesgo cardiovascular. Hernia de hiato y reflujo gastroesofágico. Menarquia a los 13 años y paridad (3-1-2). TNE pancreático (glucagonoma) intervenido en 2018. Antecedentes quirúrgicos: pancreatectomía y esplenectomía.

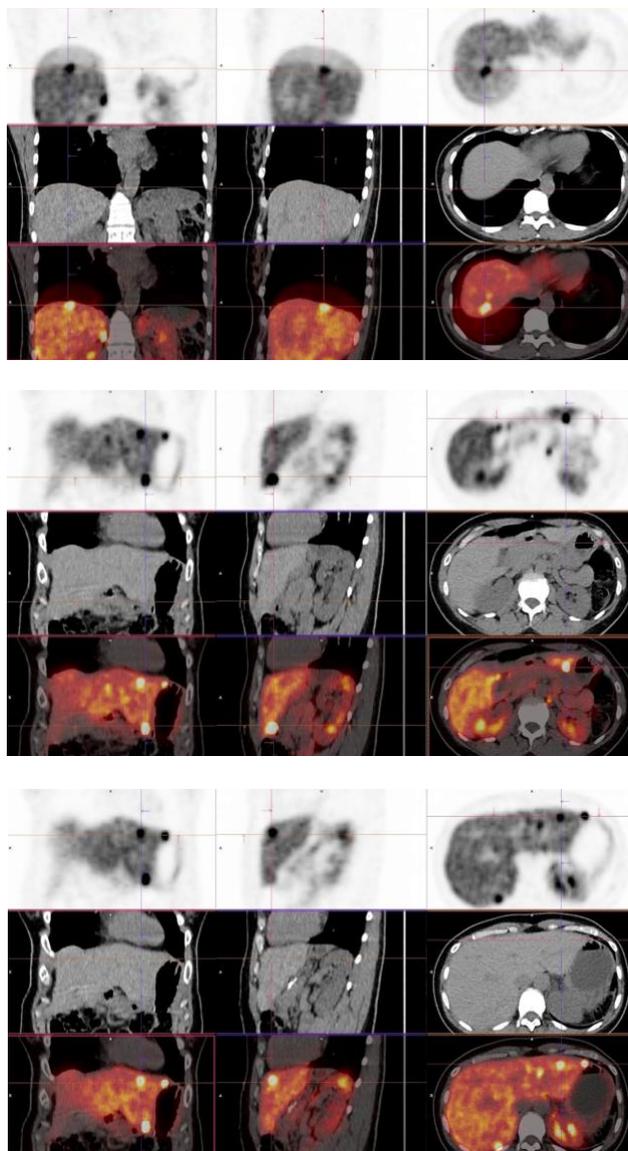
##### **Exploración física:**

- Aspecto general bueno, normocoloreada, normohidratada y nutricionalmente adecuado. Consciente, orientada, colaboradora, Glasgow de 15. Auscultación cardiaca y pulmonar normal. Exploración abdominal normal, cicatriz de laparotomía subcostal bilateral.

##### **Pruebas complementarias:**

- Se realiza una RM y un octreoscan en el que se observa captación, pero de escasa intensidad, por ello, desde el Servicio de Medicina Nuclear se recomienda la realización de un PET-TC con <sup>68</sup>Galio DOTATOC dado que tiene mayor precisión que el octreoscan.

Imagen 1. PET-TC con <sup>68</sup>Ga- DOTATOC antes de comenzar el tratamiento. Todas las imágenes de este caso han sido cedidas por el Servicio de Medicina Nuclear del HCUV.



Se aprecia una lesión adyacente al lecho de la pancreatectomía y múltiples lesiones hepáticas así como ganglios retroperitoneales y lesiones óseas en la pala iliaca izquierda. Todas ellas con elevada captación de radiofármaco.

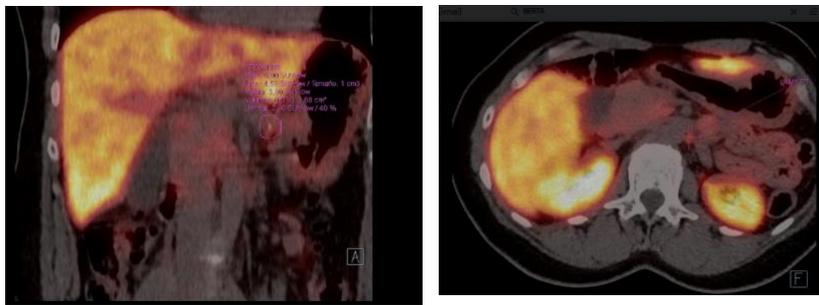
#### **Evolución:**

- Ante los hallazgos de progresión y sobreexpresión de receptores de somatostatina se decide comenzar tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.
- La paciente recibe las tres primeras dosis de tratamiento sin problemas, refiere leve caída del cabello y algo de astenia. Las analíticas son

normales a excepción de elevados valores de glucosa debido al glucagonoma. La 4ª dosis de tratamiento se retrasa por amenorrea, por lo que se realiza una prueba de embarazo en sangre y orina (mujer en edad fértil) con resultado negativo. Por lo que se administra la última dosis del tratamiento sin incidencias.

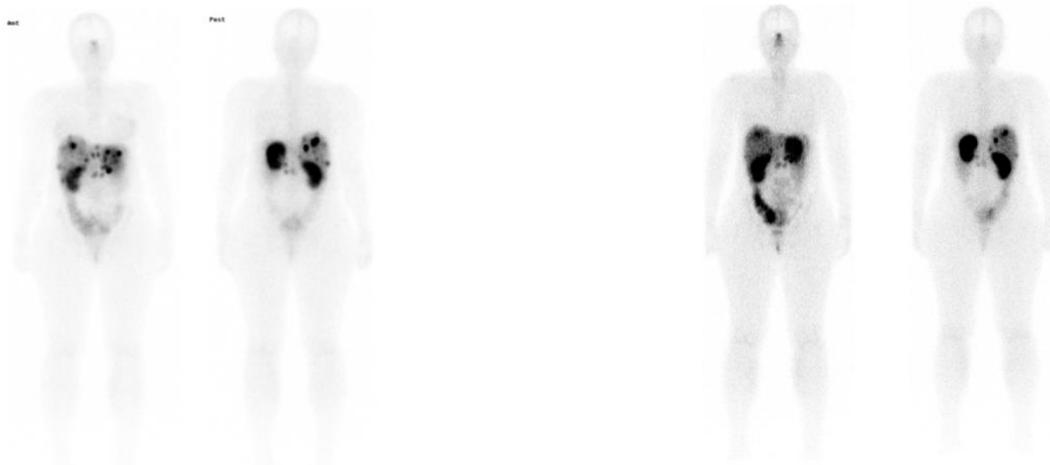
- En cada ciclo, se le realiza un rastreo y SPECT-TC el día de alta para observar la evolución de las lesiones.
- 6 meses después de la última dosis de lutecio se le realiza un PET-TC con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC donde se evidencia respuesta metabólica parcial.

*Imagen 2. PET-TC con <sup>68</sup>Ga DOTATOC a los 6 meses compatible con respuesta parcial.*



*Se puede observar como ya no aparecen focos hepáticos hipercaptantes, observándose una imagen mucho más homogénea (siendo más similar a la captación hepática normal).*

*Imagen 3. Evolución de los rastreos corporales totales que se realizan tras cada dosis de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. (La captación hepática, renal, tiroidea y entérica no es patológica) 1ª dosis.*



*Se puede apreciar cómo tras el 4º ciclo disminuyen notablemente los focos de captación hepáticos.*

- En el momento actual existe discordancia entre los hallazgos de imagen, estado clínico y pruebas radiológicas por lo que se reevaluará con un nuevo PET-TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC para valorar retratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE en caso de confirmarse progresión.

## ANEXO 2

### CUESTIONARIO SOBRE CALIDAD DE VIDA POST-TRATAMIENTO CON $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE:

- **INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA:**
  - Edad:
  - Género:
- **HISTORIA CLÍNICA:**
  - Fecha del diagnóstico de tumores neuroendocrinos:
  - Fecha del tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE:
  - Número de sesiones de tratamiento recibidas:
  - Otros tratamientos previos (quimioterapia, cirugía, radioterapia, etc.):
- **SÍNTOMAS Y EFECTOS SECUNDARIOS:**
  - ¿Experimentó algún síntoma después del tratamiento? (Fatiga, náuseas, vómitos, dolor, etc.)
  - En una escala del 1 al 10, ¿Cómo de intensos son sus síntomas?
  - ¿Le produjo el tratamiento pérdida del cabello?
- **CALIDAD DE VIDA:**
  - ¿Cómo calificaría su calidad de vida en comparación con antes del tratamiento?
  - ¿Ha habido cambios significativos en su capacidad para realizar actividades diarias?
  - ¿Ha experimentado mejoras en su bienestar emocional después del tratamiento?
- **IMPACTO EN LA VIDA SOCIAL Y FAMILIAR:**
  - ¿Cómo ha afectado el tratamiento su vida social y sus relaciones familiares?
  - ¿Ha experimentado dificultades para volver al trabajo o realizar actividades sociales?
- **SEGUIMIENTO MÉDICO:**
  - ¿Con qué frecuencia se somete a controles médicos de seguimiento?
  - ¿Cómo ha sido su experiencia con el seguimiento médico y el equipo de atención?

# TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS CON <sup>177</sup>LU-DOTATATE

Autor: Clara Tolosa Millán. Tutores: Ricardo Ruano Pérez y Berta Pérez López. Institución: Servicio de Medicina Nuclear del HCUV



## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias derivadas de células neuroendocrinas, con una amplia heterogeneidad biológica y clínica. Pruebas diagnósticas, como la determinación de la cromogranina A, y la gammagrafía con receptores de somatostatina o la resonancia magnética, son fundamentales para su localización y caracterización. El enfoque terapéutico de los TNE depende de factores como la localización, grado histológico y extensión de la enfermedad. La cirugía es de elección en tumores localizados, en casos avanzados, se emplean tratamientos médicos como los análogos de somatostatina y terapia de péptidos radiomarcados (PPRT), como el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

## OBJETIVOS

Evaluación de la terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE en el HCUV para conocer su:

- Eficacia
- Toxicidad renal
- Repercusión en la calidad de vida

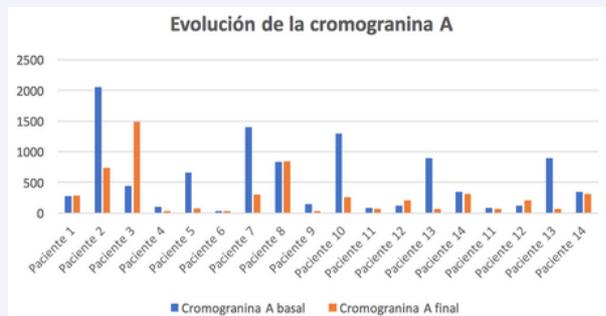
## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo observacional retrospectivo en el que se han incluido 14 pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE un seguimiento >6 meses. Se han estudiado variables demográficas, características anatomopatológicas, función renal y valores de cromogranina A. Se ha valorado la respuesta al tratamiento mediante pruebas de imagen metabólica y se ha formulado un cuestionario para conocer la repercusión en la calidad de vida. El análisis estadístico se ha realizado a través del software SPSS.

## RESULTADOS

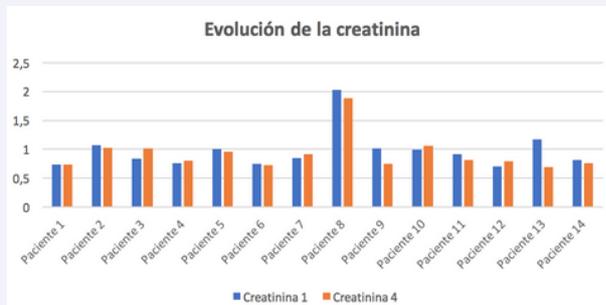
### Eficacia

**Gráfica 1. Evolución de la cromogranina A (basal y final).** Se observa una disminución en 9 pacientes (64,28%) pacientes, estabilidad en 4 (28,57%) pacientes y tan solo 1 (7,14%) presentó un incremento de su valor.



### Toxicidad renal

**Gráfica 3. Evolución de la creatinina (1º y 4º ciclo).** No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la variación de los valores de creatinina.



### Supervivencia libre de progresión (SPL)

Se ha obtenido una mediana de SPL de 16 meses (rango 10-31 meses).

## CONCLUSIÓN

- El tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ha demostrado ser efectivo en el manejo de TNE metastásicos produciendo una respuesta parcial en la mayoría de los pacientes.
- Los resultados sugieren que esta terapia es una opción real con mínimos efectos secundarios y sin repercusión en la función renal.
- Se han producido mejoras en la supervivencia libre de progresión (SPL) y en la calidad de vida

## BIBLIOGRAFÍA

(Se ha seleccionado la cita más relevante)

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. N Engl J Med [Internet]. 2017;376(2):125-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1607427>

**Gráfica 2. Respuesta metabólica por imagen 6 meses después del último ciclo.** 10 pacientes (71,42%) tuvieron una respuesta parcial, 2 (14,28%) estabilidad y los 2 (14,28%) restantes progresión.



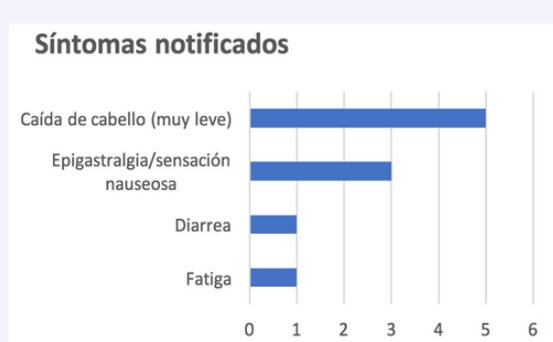
### Repercusión en la calidad de vida

(El cuestionario solo valora las respuestas de 12 pacientes debido al fallecimiento de 2 en los últimos meses)

**Gráfica 4. Evaluación de la repercusión en la calidad de vida.** 7 (58,33%) refieren no haber experimentado ningún cambio, 1 (8,33%) ha notado un empeoramiento debido a la aparición de disnea y 4 (25%) refieren haber notado una mejora en su calidad de vida.



**Gráfica 5. Evaluación de los síntomas secundarios al tratamiento.** 5 (41,66%) pacientes refieren haber tenido pérdida del cabello, 1 (8,33%) presentó diarrea (8,33%), 3 han comentado epigastralgia o sensación nauseosa (25%) y 1 (8,33%) ha afirmado la aparición de disnea.



## CONTACTO