

# TRATAMENTO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS POR MEDICINA NUCLEAR: REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO RADIOFÁRMACO DOTATATE-<sup>177</sup>LU

*TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS BY NUCLEAR MEDICINE: A SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY OF THE RADIOPHARMACEUTICAL <sup>177</sup>LU-DOTATATE*

Ana Flávia Esteves Costa<sup>\*</sup>; Bárbara Dornelas Jones<sup>\*</sup>; Isadora Artur Costa<sup>\*</sup>; Júlia Nogueira Rodrigues de Mello<sup>\*</sup>; Luíza Oliveira dos Santos<sup>\*</sup>; Priscilla Brunelli Pujatti<sup>\*\*</sup>

## RESUMO

O DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é um análogo de somatostatina radiomarcado que guia a radioatividade para tumores neuroendócrinos (NETs) que superexpressam receptores de somatostatina (SSTRs), promovendo o seu tratamento por terapia radionuclídica receptor-específica (PRRT). O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança da PRRT dos NETs com o DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, através de uma revisão sistemática da literatura. A PRRT com o DOTATATE-<sup>177</sup>Lu foi eficaz no tratamento de NETs metastáticos ou inoperáveis que expressam SSTR tipo 2. Observou-se estabilização ou até regressão da doença em 20 a 50 % dos casos. Já a prevalência de remissão total da doença, apesar de numericamente baixa, foi satisfatória, principalmente levando-se em conta o estágio avançado dos tumores. Os efeitos adversos mais comuns da PRRT foram toxicidade renal e hematológica. Apesar dos estudos evidenciarem a eficácia e a segurança da PRRT com o radiofármaco, essa terapia ainda é considerada em desenvolvimento.

## PALAVRAS-CHAVE

Tumores neuroendócrinos; DOTATATE-<sup>177</sup>Lu; eficácia; segurança; lutécio-177.

## ABSTRACT

The DOTATATE-<sup>177</sup>Lu is a radiolabeled somatostatin analogue that guides the radioactivity to neuroendocrine tumors (NETs) that overexpress somatostatin receptors (SSTRs), allowing their treatment by receptor-specific radionuclide therapy (PRRT). The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of PRRT of NETs with DOTATATE-<sup>177</sup>Lu through a systematic literature review. PRRT with <sup>177</sup>Lu - DOTATATE was effective in the treatment of inoperable or metastatic NETs that express SSTR type 2. Stabilization or regression of the disease was observed in 20 to 50% of the cases. The prevalence of total remission, although numerically low, was satisfactory, especially taking into account the advanced tumor stage. The most common adverse events in the PRRT were hematological toxicity and renal failure. Despite studies demonstrate the efficacy and safety of PRRT with the radiotracer, this treatment modality is still considered under development.

## KEYWORDS

Neuroendocrine tumors; <sup>177</sup>Lu-DOTATATE; efficacy; safety; lutetium-177.

## 1 INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (NETs) abrangem um vasto grupo de neoplasias pouco frequentes, derivadas de células neuroendócrinas com origem embrionária comum na crista neural.

São potencialmente malignos, apresentam crescimento lento, boa diferenciação celular e capacidade de secretar hormônios e peptídeos. Outra característica destes tumores é a expressão de receptores e transportadores específicos. Os receptores da somatostatina estão presentes, com elevada densidade na membrana celular da grande maioria dos tumores neuroendócrinos. As somatostatinas são uma vasta família de hormônios, que compreendem cadeias de 14 a 28 aminoácidos, e sofrem rápida degradação enzimática, tendo meia-vida limitada na circulação sanguínea (ZAKNUN et al., 2013). Atualmente, estão identificados cinco diferentes subtipos de receptores da somatostatina (SSTR1-5). Embora os tumores

Correspondence author: Priscilla Brunelli Pujatti. Telephone: +55(21)3207 1118; +55(32)33392950. E-mail: priscillapujatti@yahoo.com.br

\* Faculdade de Medicina de Barbacena – FUNJOB. Praça Presidente Antônio Carlos, 08 – Centro – Barbacena – MG – Brasil.

\*\* Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Praça da Cruz Vermelha, 23 – Centro – Rio de Janeiro – RJ – Brasil.

Received: 02/2013

Accepted: 05/2013

neuroendócrinos expressem os vários subtipos de receptores da somatostatina, o SSTR2 é o mais prevalente e o que apresenta habitualmente maior densidade, sendo fundamental que os análogos da somatostatina usados na prática clínica apresentem elevada afinidade para este subtipo (SPMN).

Terapia radionuclídica receptor-específica (PRRT) ou terapia radioisotópica é uma técnica que envolve a administração de uma molécula radiomarcada com alta afinidade e especificidade para receptores expressos nos tumores (ZAKNUN et al., 2013). No caso de tratamento de tumores neuroendócrinos, essa terapia consiste no uso de análogos da somatostatina radiomarcados, que agem como um veículo guiando a radiação para os tecidos que expressam os receptores de somatostatina. Dentre os radioisótopos disponíveis para marcação, destaca-se o lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) (ZAKNUN et al., 2013). O Lutécio-177 é um radioisótopo de meia-vida física de 6,7 dias que emite partículas  $\beta^-$  de 133 a 497 keV de energia e alcance tecidual de 0,23 a 1,8 mm, ideal para tratamento de micrometástases. Além disso, a emissão concomitante de raios  $\gamma$  de 208 keV confere ao lutécio a possibilidade de aplicação diagnóstica na obtenção de imagem cintilográfica (MIKOLAJCZAK et al., 2003). A aplicação do lutécio-177 na produção de radiofármacos para terapia radioisotópica é recente e vem se intensificando nos últimos anos, devido às propriedades físicas e químicas desse radioisótopo. Um dos radiofármacos disponíveis para o tratamento por PRRT dos NETs é o derivado da somatostatina DOTATATE radiomarcado com lutécio-177 (DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$ ).

O DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  tem sido utilizado com sucesso nos últimos 15 anos para tratar tumores neuroendócrinos metastáticos e inoperáveis que expressam receptores de somatostatina. Várias experiências clínicas apresentam evidências de que esses tumores podem ser submetidos a altas doses do radiofármaco, o que leva à parcial ou completa resposta em, pelo menos, 30% dos pacientes. Os últimos estudos mostraram que os pacientes submetidos a essa terapia apresentaram significativo aumento de sobrevida e de qualidade de vida, já que, em alguns casos, provoca a redução dos tumores, possibilitando sua remoção cirúrgica, e até mesmo a remissão (ZAKNUN et al., 2013). A erradicação cirúrgica ainda é a terapia de escolha para o tratamento dos NETs, entretanto, muitas vezes a detecção desses tumores ocorre quando já são muito grandes ou já infiltraram em vasos sanguíneos e tecidos importantes, impossibilitando a intervenção cirúrgica (SPMN).

De maneira geral, para inclusão do paciente na terapia radionuclídica receptor-específica com o DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$ , faz-se necessário diagnóstico prévio com os radiofármacos Octreotídeo-DTPA- $^{111}\text{In}$ , DOTANOC- $^{68}\text{Ga}$  ou DOTATOC- $^{68}\text{Ga}$ , com observância de captação suficiente pelo(s) tumor(es). O protocolo de tratamento envolve um a quatro ciclos de infusão intravenosa

de, em média, 200 mCi (7400 MBq) do radiofármaco a cada três ou quatro semanas, em ambiente ambulatorial, não sendo necessária a internação do paciente. O radiofármaco é eliminado do organismo principalmente através dos rins. Esta eliminação acarreta determinada irradiação do trato urinário e, por isso, há necessidade de monitoração da função renal antes, durante e após o tratamento para prevenção e manejo de possíveis efeitos adversos, além de proteção renal por meio de infusão de alguns aminoácidos, especialmente lisina e arginina (KAM et al., 2012). Nessas condições, o risco de toxicidade renal grave é muito baixo ou praticamente inexistente com o DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  (SPMN).

Considerando-se o exposto, o objetivo do presente trabalho foi analisar a eficácia e segurança da terapia de tumores neuroendócrinos com DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  por meio de uma revisão sistemática dos trabalhos publicados até o presente.

## 2 METODOLOGIA

Os estudos relevantes relacionados ao assunto foram identificados por meio da base de dados PUBMED (PUBMED) e os textos completos foram obtidos no Portal Capes (PORTAL CAPES). A seleção dos artigos foi realizada a partir da escolha do grupo de palavras-chave do qual se obteve o maior número de artigos retornados em uma pesquisa prévia com diversas palavras-chave e suas combinações: DOTATATE AND NEUROENDOCRINE TUMORS (DOTATATE e TUMORES NEUROENDÓCRINOS). As pesquisas foram realizadas nos meses de maio e junho de 2013. Os artigos de revisão foram excluídos do presente trabalho, mas foram analisados a fim de se identificar referências relevantes que não foram obtidas na base de dados. Essas referências também foram incluídas no estudo. Artigos duplicados, editoriais e estudos de caso também foram excluídos. Além disso, apenas artigos em inglês foram selecionados. Todos os artigos incluídos foram obtidos por dois diferentes autores de forma independente.

Obteve-se 110 artigos, dos quais 14 foram excluídos inicialmente por serem artigos de revisão. Como resultado, 96 artigos compunham o total a serem analisados. A partir desses, 65 artigos foram excluídos a partir da leitura do título. Os resumos dos 31 artigos restantes foram avaliados, 16 artigos foram excluídos e 15 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra.

Esses estudos, por sua vez, foram analisados usando o critério final de inclusão - artigos originais publicados no PUBMED - e que possuíam as seguintes informações: (1) número de pacientes tratados; (2) tipo de tumor; (3) dose de radiofármaco acumulada; (4) porcentagens de cura, remissão, progressão e estabilização da doença; (5) tipo de proteção renal e (6) efeitos adversos observados. Além

disso, os artigos de revisão retornados na primeira busca também foram analisados, de forma a obter artigos originais que pudessem ser incluídos na revisão e que não estavam listados no PUBMED como resultado da pesquisa com as palavras-chave escolhidas. A partir da leitura das revisões, dois artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo também incluídos no estudo. O resumo da seleção dos artigos está esquematizado na Fig. 1.

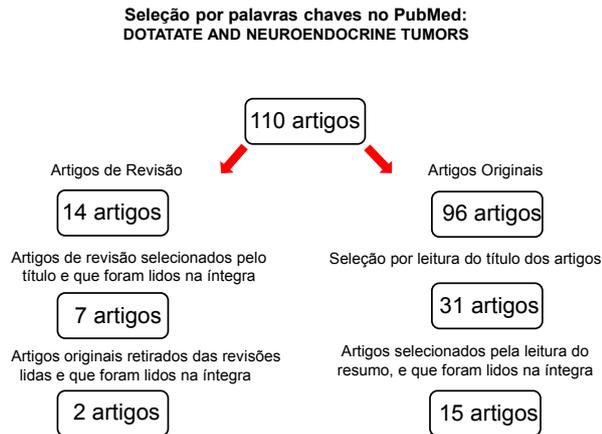


Figura 1 – Esquema da seleção dos artigos incluídos no presente trabalho.

Tabela 2 – Resultados de eficácia e segurança da terapia de tumores neuroendócrinos com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu.

| Autor                                | Nº de pacientes          | Tipo de NET                | Dose total      | Nº de ciclos       | Proteção Renal    | % RT | % RP | % CD | % PD | Eventos Adversos                                 | % EA |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------|-------------------|------|------|------|------|--|------|
| Bodei et al. (2011)                  | 51 <sup>1</sup>          | Brônquico                  | 25,2– 26,4 GBq  | 4 – 6 <sup>2</sup> | Lisina            | 29,4 |      | 58,8 | -    | Astenia  | -    |
|                                      |                          | Pancreático                |                 |                    |                   |      |      |      |      | Leucopenia grau 1-2                              | 61   |
|                                      |                          | Duodenal                   |                 |                    |                   |      |      |      |      |  |      |
|                                      |                          | Ileal                      |                 |                    |                   |      |      |      |      | Anemia   | 78   |
|                                      |                          | Apendicular                |                 |                    |                   |      |      |      |      | Trombocitopenia                                  | 27   |
|                                      |                          | Sigmóide-retal             |                 |                    |                   |      |      |      |      |  |      |
|                                      |                          | NET de origem indefinida   |                 |                    |                   |      |      |      |      |  |      |
| Kwekkeboom et al. (2003a)            | 504 <sup>4</sup>         | Paraganglioma              | 18,5 – 29,6 GBq | 4                  | Lisina e arginina | 2    | 28   | 35   | 20   | Leucopenia transitória grau 3                    | 2    |
|                                      |                          | Meningioma                 |                 |                    |                   |      |      |      |      |  |      |
|                                      |                          | Carcinóide                 |                 |                    |                   |      |      |      |      | Náusea   | 100  |
|                                      |                          | Pancreático neuroendócrino |                 |                    |                   |      |      |      |      | Vômito   | 100  |
|                                      |                          | NET de origem desconhecida |                 |                    |                   |      |      |      |      | Desconforto ou dor abdominal                     | 100  |
|                                      |                          | Gastrinoma                 |                 |                    |                   |      |      |      |      | Toxicidade hematológica grau 3 ou 4 <sup>3</sup> | 9,5  |
|                                      |                          | Insulinoma                 |                 |                    |                   |      |      |      |      | Perda de cabelo temporária grau 1 <sup>3</sup>   | 62   |
| Tumor secretor de peptídeo vasoativo | Síndrome mielodisplásica | 0,5                        |                 |                    |                   |      |      |      |      |  |      |

### 3 RESULTADOS

Dos 17 artigos selecionados para serem lidos na íntegra, dois não foram listados e utilizados, visto que os textos não estavam disponíveis no portal Capes. Foi realizada a tentativa de contato com os autores destes artigos para que pudessem disponibilizá-los, porém sem sucesso. Os quinze artigos obtidos foram lidos na íntegra e destes, quatro foram excluídos do trabalho, visto que não atendiam aos critérios estabelecidos para inclusão.

Os resultados de eficácia e segurança obtidos nos artigos incluídos na revisão sistemática encontram-se resumidos na Tab. 2 (Resultados de eficácia e segurança da terapia de tumores neuroendócrinos com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu). A eficácia do tratamento com o radiofármaco DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é determinada pela remissão total ou cura da doença (RT); remissão parcial da doença (RP); controle da doença (CD) e progressão da doença (PD). Já a segurança da terapia é dada pelos eventos adversos (EA).

| Autor                            | Nº de pacientes | Tipo de NET  | Dose total      | Nº de ciclos | Proteção Renal             | % RT | % RP | % CD | % PD | Eventos Adversos                             | % EA |
|----------------------------------|-----------------|--|-----------------|--------------|----------------------------|------|------|------|------|--|------|
| Gupta SK, Singla S, Bal C (2012) | 47              | -  | 13,4– 26,8 GBq  | 2 - 6        | Lisina e arginina          | -    | -    | -    | -    | Toxicidade renal grau 1 <sup>3</sup>         | 34   |
| Valkema et al. (2005)            | 37              | Tumor neuroendócrino metastático   | 27,8 – 29,6 GBq | -3 - 7       | Lisina e arginina          | -    | -    | -    | -    | Queda de CLR <15%                            | 94,6 |
| Bodeiet al. (2008)               | 5               | Bronquico<br>Paraganglioma<br>Duodenal<br>Meningioma<br>Apêndice   | 20,7 – 29,2 GBq | NI           | Lisina e arginina          | -    | -    | -    | -    | Queda de CLR > 5%                            | 60   |
| Filiceet al. (2012)              | 59              | Trato gastrointestinal<br>Pâncreático<br>Pulmão<br>Origem desconhecida   | -               | -            | NI                         | 2    | 40,5 | 40,5 | 17   | Queda de CLR >10%                            | 40   |
| Zovato et al. (2012)             | 4               | Paraganglioma  | 11,5 – 27,8 GBq | 3 - 5        | -                          | 0    | 50   | 50   | 0    | Toxicidade hematológica                      | 20   |
| Kwekkeboom et al. (2008b)        | 35              | Carcinóide<br>Pâncreático neuroendócrino<br>NET de origem desconhecida<br>Gastrinoma                                     | 22,2 – 29,6 GBq | -            | -                          | 3    | 35   | 41   | 21   | Astenia                                      | 47,5 |
| Sierra et al. (2009)             | 7               | Pâncreático neuroendócrino<br>Prostático neuroendócrino<br>Duodenal neuroendócrino<br>Ileal neuroendócrino               | 11 – 26,45 GBq  | 2 - 5        | -                          | -    | -    | -    | -    | Náusea                                       | 23,7 |
| Kunikowska et al. (2013)         | 12              | Trato gastrointestinal<br>Astrocitoma<br>Carcinoma medular de tireóide<br>Feocromocitoma<br>Neoplasia endócrina múltipla | 3,7 ou 7,4 GBq  | 1            | Mistura de aa <sup>5</sup> | -    | 25   | 50   | 25   | Vômito                                       | 8,5  |
| Sansovini et al. (2013)          | 52              | Tumor neuroendócrino pancreático avançado  | 3,7 a 5,5 GBq   | 5            | Lisina em solução          | 8    | 21   | 52   | 19   | Estomatite                                   | 1,7  |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Gastrite                                     | 1,7  |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Nefrotoxicidade                              | 5    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Fraqueza                                     | 25   |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Leucopenia                                   | 25   |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Náusea                                       | 30   |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Vômito                                       | 14   |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Dor abdominal                                | 11   |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Perda leve de cabelo                         | 48,5 |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Toxicidade hematológica grau 2 - 3           | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Toxicidade linfóide (linfócitos B) grau leve | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Náusea e Vômito                              | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Toxicidade hematológica                      | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Dor na região tumoral                        | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Náusea                                       | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Astenia                                      | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Alopécia                                     | -    |
|                                  |                 |  |                 |              |                            |      |      |      |      | Toxicidade hematogênica                      | -    |

Legenda: RT – Remissão Total ou Cura; RP – Remissão Parcial; CD – Controle da Doença; PD – Progressão da Doença; EA – Eventos Adversos; NI – Não informado.

<sup>1</sup> Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento anterior. Grupo 1 = 21 pacientes; grupo 2 = 30 pacientes. <sup>2</sup> Grupo 1 = média de 4 ciclos; grupo 2 = média de 6 ciclos. <sup>3</sup> Classificação WHO. <sup>4</sup> Nos 504 pacientes foi analisada toxicidade. Porém, somente em 310 foi analisada eficácia. <sup>5</sup> Mistura de aminoácidos não especificados

#### 4 DISCUSSÃO

Os NETs são relativamente raros e constituem um grupo diverso de cânceres que ocorrem em diferentes áreas do organismo. Estima-se que sua incidência seja de 0,8 a 2,1/100.000 habitantes por ano, não havendo diferença significativa entre os sexos (LEPAGE, 2013). Quanto à origem primária destes tumores, aproximadamente 62 a 82% originam-se do trato gastrointestinal (CORREIA, 2011).

O tratamento adotado para os NETs é preferencialmente a ressecção do tumor. Entretanto, o diagnóstico destes tumores, em sua maioria, é feito em estágios mais avançados, com metástases ou tumores irresssecáveis (LEPAGE, 2013). Nesses casos, opta-se pela quimioterapia com interfeon alfa e agentes citotóxicos, apesar de existirem poucas opções de tratamento sistêmico (STEVENSON et al., 2013). Quando não há sucesso com a terapia convencional, uma alternativa são os análogos da somatostatina (GUPTA, 2012). Resultados de um estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado demonstrou a eficácia de análogos de somatostatina com aumento significativo de sobrevida livre de progressão tumoral em pacientes com NETs metastáticos (RINKE et al., 2009). Paralelamente, grupos de pesquisa em medicina nuclear vêm desenvolvendo análogos de somatostatina ligados a radioisótopos, os quais agem como veículos para guiar a radioatividade até tumores que expressem SSTR, tais como metástases de tumores carcinóides, permitindo o seu tratamento por PRRT (YOUNES, 2009).

No presente trabalho, estudou-se o estado da arte da PRRT de tumores neuroendócrinos com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu. Foram selecionados onze artigos, e a partir desses, 813 pacientes fizeram parte da presente revisão. Todos esses apresentavam tumores neuroendócrinos em diversos sítios, sendo os mais comuns os tumores do trato gastrointestinal, os pancreáticos, de origem indefinida, paragangliomas e pulmonares. A dose do radiofármaco foi determinada em GBq, sendo a dose mínima utilizada de 1,8 GBq por ciclo e a dose máxima de 7,8 GBq por ciclo. A dose acumulada mínima utilizada foi de 7,3 GBq e a máxima de 48,8 GBq. O número de ciclos da terapia utilizada nos pacientes variou com o mínimo de um ciclo e o máximo de sete ciclos. De acordo com o Zaknun e colaboradores (2013), o número de ciclos utilizado varia de três a cinco, sendo que o tempo de intervalo entre as doses pode variar entre 6 a 12 semanas. A atividade de DOTATATE-<sup>177</sup>Lu administrada em cada ciclo é de 5,55 – 7,4 GBq (150 – 200mCi). Neste contexto, o uso de uma dose individualizada tem demonstrado ser o método ideal na realização da PRRT, de modo a combinar a maior dose possível de radiação de acordo com a tolerabilidade do paciente, já que a dose absorvida pelos rins e medula óssea varia consideravelmente entre pacientes. Além disso, deve-se levar

em consideração outros efeitos colaterais induzidos pela terapia, menos graves, mas também importantes, entre eles náusea e vômito (FILICE, 2012). Métodos de dosimetria auxiliam na definição da dose total acumulada de acordo com o objetivo final e da disponibilidade de recursos.

A eficácia da terapia foi analisada com base nos artigos através das variáveis: remissão total (RT), remissão parcial (RP), controle da doença (CD) e progressão da doença (PD), todas sendo classificadas de acordo com métodos de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia e/ou SPECT/CT. A porcentagem de pacientes que obtiveram remissão total (cura) da doença variou entre 2 e 8%; remissão parcial variou entre 21 e 50%; controle da doença (estabilização), entre 35 e 52%; progressão da doença, entre 17 e 25%.

Apesar de numericamente baixa, a prevalência de remissão total da doença após PRRT com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é satisfatória, principalmente levando-se em conta o estágio avançado dos tumores apresentados pelos pacientes. De fato, a maioria dos pacientes que foram selecionados pelo protocolo para serem incluídos no tratamento com o radiofármaco já haviam tido múltiplas falhas em outros tipos de terapia como radioterapia, quimioterapia e octreotídeo (FILICE et al., 2012). De acordo com Kwekkeboom e colaboradores (2008), pode-se verificar a RT da doença por meio da PRRT neoadjuvante à cirurgia em casos específicos, como NET's pancreáticos sem metástases.

Taxas de até 50% dos pacientes obtiveram remissão parcial ou controle da doença (estabilização), sendo uma resposta mais satisfatória do que quando se observa as taxas de pacientes que tiveram progressão da doença (25%), mesmo em PRRT. A resposta tumoral e a sobrevida são favoráveis quando comparada com o número limitado de alternativas de tratamento para pacientes com NETs inoperáveis ou metastáticos. Tumores neuroendócrinos bem diferenciados apresentam uma resposta pouco significativa à quimioterapia quando comparada com os tumores pouco diferenciados. Essa diferença de resposta pode ser reflexo da baixa taxa mitótica celular e altos níveis de bcl-2 e o gene de multirresistência à droga (GAO et al., 2012).

Ao se utilizar o radiofármaco DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, deve-se levar também em consideração sua segurança e para isso, observar os efeitos colaterais produzidos por essa terapia. A PRRT dos NETs com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu tem como principal efeito adverso a toxicidade renal, já que o radiofármaco é filtrado e excretado pelos rins. Toxicidade renal grau 1 foi observada em 34% dos pacientes segundo Gupta (2012); nefrotoxicidade foi encontrada em 5% dos pacientes no estudo de Filice (2012). Dessa forma, recomenda-se a utilização de proteção renal, que consiste em administrar aminoácidos carregados positivamente, como lisina e arginina,

que inibem competitivamente a reabsorção dos radiofármacos nos túbulos contorcidos proximais, resultando em redução da dose absorvida pelos rins em 9 a 53% (Gupta et al., 2012). Dos onze artigos analisados, sete citaram a utilização de proteção renal. Essa proteção consiste em utilização de infusão de aminoácidos lisina e arginina ou somente lisina. Segundo Zaknune colaboradores (2013), baseado no balanço hidroeletrólítico e seus efeitos sistêmicos, ficou definido que uma diluição apropriada deve conter 25 gramas de aminoácido podendo ser arginina, lisina ou ambos para um litro de solução fisiológica (NaCl 0,9 %). Valores abaixo deste podem, por exemplo, descompensar uma condição de insuficiência cardíaca pré-existente; já uma solução hiperosmótica pode levar a arritmias cardíacas e acidose metabólica severa. A infusão de aminoácidos deve ser administrada de trinta a sessenta minutos antes da administração de radiopeptídeo e deve ser mantida por mais de quatro horas.

Além da toxicidade renal, as reações adversas encontradas com maior frequência nos artigos analisados foram alterações hematológicas (leucopenia- grau 1 a 4; anemias; trombocitopenias; síndromes mielodisplásicas; toxicidade linfóide), náuseas, vômitos e desconforto abdominal. Segundo Zaknun e colaboradores (2013), medicamentos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, como o Ondansetron e Granisetron, podem ser administrados via intravenosa ou via oral para prevenção de náuseas e vômitos antes da infusão do radiofármaco, assim como corticoesteróides - dexametasona, por exemplo (ZAKNUN, 2013). Para as alterações hematológicas, administração de eritropoietina e derivados e transfusões sanguíneas podem ser alternativas, além de acompanhamento por hematologista e realização de exames laboratoriais antes e após cada ciclo do tratamento. Vale ressaltar que, apesar da incidência de efeitos adversos não ter sido descrita para um número expressivo de pacientes quando comparados ao número total de pacientes abordados na presente revisão, efeitos colaterais importantes que foram observados em três dos onze artigos. Por isso, deve-se sempre levar em consideração a importância do uso de nefroprotetores e outras alternativas para controle dessas reações.

## 5 CONCLUSÃO

Os NETs são um grupo de raras neoplasias que podem culminar em uma variedade de prognósticos. Apresentam-se em vários sistemas, sendo o trato gastrointestinal o mais acometido. Sua incidência vem aumentando o que os tornam um novo foco de pesquisa. Neste contexto, a terapia com análogos de somatostatina radiomarcados, como DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, surgiu como uma promissora ferramenta no manejo de pacientes com tumores neuroendócrinos inoperáveis ou metastáticos. Pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu mostraram resultados significativos. Os valores de remissão e estabilização da

doença alcançaram mais 50% dos pacientes em tratamento e a cura, apesar de numericamente baixa, até 8%, é também relevante visto que estes pacientes não tinham outras opções de tratamento. Apresenta-se assim como uma terapia eficaz que contribuiu para o aumento da sobrevida, da qualidade de vida e até mesmo da cura da maioria dos pacientes incluídos no estudo. A PRRT apresenta efeitos adversos, como toxicidade renal, hematológica, náusea e vômitos. Estes efeitos podem ser controlados e até mesmo prevenidos como visto em vários estudos. O uso de nefroprotetores, o acompanhamento laboratorial e o tratamento das complicações já fazem parte da terapia, visto que, assim, reduz significativamente o potencial dano da PRRT. Portanto, apresenta-se uma terapia segura e eficaz, como demonstra a revisão bibliográfica sistemática realizada. Esta foi uma importante ferramenta para a seleção de atualizadas e relevantes informações que são importantes na condução clínica dos pacientes.

## 6 REFERÊNCIAS

- BODEI L., CREMONESI M., FERRARI M., PACIFICI M., GRANAC.M., BARTOLOMEI M., BAIOS.M., SANSOVINIM., PAGANELLI G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008, 35:1847–1856.
- BODEI L., CREMONESI M., GRANA C.M., et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011; 38:2125–2135
- CORREIA J.M.S., NOGUEIRA R.O., ROCHA FILHO D.R., et al. Análise inicial das terapias de tumores neuroendócrinos com <sup>177</sup>Lu-DOTA0, Tyr3 Octreotate no Hospital do Câncer do Ceará (HCC-ICC) - Série de casos. *Alasbimn Journal* 2011, 14 (54).
- FILICE, A. FRATERNALI, A. FRASOLDATI, M. ASTI, E. GRASSI, L.MASSI, et al. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: A Single Centre Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2012: 320198, 10p.
- GAO F., VISVARDIS E.E., SITA-LUMSDEN A., WAXMAN J. Advances in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours. *An International Journal of Medicine*. 2012;105(9):819-22.
- GUPTA S.K., SINGLA S., Bal C. Renal and hematological toxicity in patients of neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2012; 27(9):593-9
- KALTSAS G.A., PAPADOGLIAS D., MAKRAS P., Grossman A.B. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12(4):683-99

- KAM B.L.R., TEUNISSEN J.J.M., KRENNING E.P., DE HERDER W.W., KHAN S., VAN VLIET E.I., et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39(1): S103-12
- KUNIKOWSKA J., KRÓLICKI L., SOWA-STASZCZAK A., HUBALEWSKA-DYDEJCZYKA., PAWLAK D., MIKOLAJCZAK R., et al. Polish experience in peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results in Cancer Research* 2013; 194:467-78
- KWEKKEBOOM D.J., BAKKER W.H., KAM B.L., TEUNISSEN J.J.M., KOOJI P.P.M., HERDER W.W. et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003; 30 (3): 417-22
- KWEKKEBOOM D.J., DE HERDER W.W., KAM B.L., VAN EIJCK C.H., VAN ESSEN M., KOOIJ P.P., et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (13):2124-30
- LEPAGE C., BOUVIER A.M., FAIVRE J. Epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 168 R77-R83.
- MIKOLAJCZAK R., PARUA J.L., PAWLAK D., ZAKRZEWSKA, E., MICHALAK, W., SASINOWSKA, I. Reactor produced <sup>177</sup>Lu of specific activity and purity suitable for medical applications. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2003; 257(1): 53-57
- MUROS M.A., VARSAVSKY M., ROZAS P.I., et al. Outcome of treating advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Clinical & translational oncology* 2009; 11:48-53
- PUBMED. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>.
- SANSOVINI M., SEVERI S., AMBROSETTI A., MONTI M., NANNI O., SARNELI A., et al. Treatment with the Radiolabelled Somatostatin Analog 177Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2013 (no prelo).
- SIERRA M.L., AGAZZI A., BODEI L., PACIFICI M., ARICÒ D., DE CICCO C., et al. Lymphocytic Toxicity in Patients After Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with Lu-DOTATATE and Y-DOTATOC. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2009; 24 (6): 659-65.
- SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA NUCLEAR (SPMN) [homepage na internet]. Medicina Nuclear no estudo de Tumores Neuroendócrinos - do Diagnóstico ao Tratamento [acesso em 15 jun 2013]. Disponível em: <<http://www.spmn.org>>
- STEVENSON R., LIBUTTI S.K., SAIF M.W. Novel agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *The Journal of Politics*. 2013; 10;14(2):152-4.
- VALKEMA R., PAUWELS S.A., KVOLS L.K., KWEKKEBOOM D.J., JAMAR F., JONG M., et al. Long-Term Follow-Up of Renal Function After Peptide Receptor Radiation Therapy with 90Y-DOTA0,Tyr3-Octreotide and 177Lu-DOTA0, Tyr3-Octreotate. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46: 83S-91S
- YOURNES R.N., BRADA C. Ostumores neuroendócrinos (carcinóides): aspectos gerais. *Prática Hospitalar* 2009, XI (63) 81-86.
- ZAKNUN J.J., BODEI L., KWEKKEBOOM D.J., et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 40 (5): 800-816
- ZOVATO S., KUMANOVA A., DEMATTÈ S., et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in Individuals with Neck or Mediastinal Paraganglioma (PGL). *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44: 411-414