

**[¹⁷⁷Lu – DOTA0 – Tyr³] – OCTREOTATE PARA EL TRATAMIENTO DE
TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

AUTORES:

Yariela Edith Herrera Malo

José Sinay Arévalo Leal

Arturo Mejía López

Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Departamento en Clínicas Médicas

Especialización en Medicina Nuclear

Bogotá, 30 de octubre de 2013.

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

**[¹⁷⁷Lu – DOTA0 – Tyr³] – OCTREOTATE PARA EL TRATAMIENTO DE
TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología

Investigación de Postgrado

Yariela Edith Herrera Malo* (Investigadora principal)

José Sinay Arévalo Leal (Sub investigador)**

Arturo Mejía López (Sub investigador)**

Asesor Temático

Dr. José Sinay Arévalo Leal

Asesora Temática

Dra. Lina Sofía Morón Duarte

*Médico Residente de Medicina Nuclear. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil. Instituto de Cardiología,
Bogotá, DC. Médico Especialista en Medicina Interna

**Médico Especialista en Medicina Nuclear. Médico Especialista en Medicina Interna. Fundación Cardioinfantil. Instituto
de Cardiología, Bogotá, DC

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

A todo el personal del servicio de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, que contribuyeron en gran medida en la finalización de esta investigación y mi postgrado.

A la Dra. Lina Sofía Morón Duarte por su valioso apoyo y orientación en la realización de la revisión sistemática de la literatura.

Guía de contenido	Página
Resumen	7
Introducción	9
Justificación de la revisión	10
Marco Teórico	11
Pregunta de la investigación	14
Objetivos	15
Metodología	16
Tipo de estudio	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Método de la Búsqueda	17
Selección de estudios	17
Extracción y manejo de datos	17
Evaluación de riesgo de sesgos	18
Análisis estadístico de datos	18
Consideraciones Éticas	18
Declaración de conflictos de interés	18
Organigrama	19
Cronograma	20
Presupuesto	20
Resultados	21
Discusión	31
Conclusiones y recomendaciones	33
Referencias	35
Anexos	38

Lista de Tablas y Figuras

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa página 24

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa (continuación) página 25

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Escala Newcastle -Ottawa página 26

Tabla 4. Evaluación de la eficacia de la terapia con ^{177}Lu - DOTATATE en tumores neuroendocrino gastroenteropancreáticos avanzados página 27

Tabla 5. Evaluación de la eficacia de la terapia con ^{177}Lu - DOTATATE en tumores neuroendocrino gastroenteropancreáticos avanzados. (continuación) página 28

Tabla 6. Evaluación de la toxicidad de la terapia con ^{177}Lu - DOTATATE en tumores neuroendocrinos
Página 29

Figura 1. Flujograma de selección de estudios en la revisión sistemática página 22

Introducción: Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se diagnostican en estadio avanzado en 60 - 80% de los pacientes y las opciones terapéuticas son limitadas. Se realizó una revisión sobre el beneficio clínico del tratamiento con [^{177}Lu - DOTA - Tyr³] - Octreotate en pacientes con enfermedad metastásica o inoperable.

Objetivos. Evaluar la eficacia, impacto en calidad de vida y toxicidad de la terapia con ^{177}Lu DOTATE en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzados.

Materiales y Métodos. Se condujo una revisión sistemática de la literatura mediante la búsqueda de estudios clínicos prospectivos y retrospectivos en bases electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, OVID y la Biblioteca Cochrane) de cualquier idioma, año y estado de publicación. Se incluyeron 5 estudios, por la heterogeneidad existente entre los estudios no se realizó un metaanálisis.

Resultados: La respuesta tumoral global fue del 45 - 57%, la enfermedad permaneció estable en 27% - 38% y progresó en 6% - 21% de casos en las series incluidas. El tiempo libre de progresión osciló entre 31 - 40 meses y la sobrevida global de 31- 51 meses. Se observó toxicidad hematológica grado 3-4 hasta en 9.5% de pacientes. Hubo mejoría significativa en la calidad de vida de pacientes tratados con ^{177}Lu DOTATATE.

Conclusiones: La terapia con ^{177}Lu - DOTATATE ofrece un beneficio clínico a los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados avanzados por su impacto positivo en calidad de vida, control de síntomas, ralentiza la progresión tumoral y su toxicidad es baja.

Palabras clave: ^{177}Lu - DOTATATE, ^{177}Lu -octreotate, lutecio, carcinoma neuroendocrino, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, receptores de somatostatina.

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are diagnosed in advanced state in approximately 60 – 80% of patients, their treatment options are limited. We reviewed the clinical benefit of radionuclide therapy with $^{177}\text{Lu} - \text{DOTA} - \text{Tyr}^3] - \text{Octreotate}$ in patients with advanced or inoperable disease.

Objective: To assess the efficacy, impact on quality of life and side effects of therapy with ^{177}Lu DOTATE in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

Materials and Methods: We conducted a systematic review using a peer – reviewed search for clinical prospective and retrospective trials. This search was done in electronic databases (MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, OVID and the Cochrane Library) without language, year or publication status limitations. We included 5 studies; because they were heterogeneous no meta analysis was done.

Results: Overall tumor response was seen in 45- 57% of cases, stable disease in 27- 38% and progression in 6-21% of cases included in the studies. Time to progression was 31 - 40 months and overall survival 31 – 51 months. Hematologic toxicity grade 3-4 presented in up to 9.5% of patients. Treatment had a significant positive impact in quality of life.

Conclusions: Therapy with ^{177}Lu - DOTATATE offers a clinical benefit to patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors by improving quality of life, controlling symptoms and limiting progression of disease. The toxicity of the drug is low.

Keywords: ^{177}Lu - DOTATATE, ^{177}Lu -octreotate, lutecio, carcinoma neuroendocrino, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, receptores de somatostatina.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) comprenden un grupo de neoplasias heterogéneas derivadas de las células del sistema endocrino difuso localizadas en el tracto gastrointestinal. Si bien su incidencia es baja, 5/100 000 habitantes, esta ha aumentado considerablemente (1/100 000 en 1973) probablemente porque hoy en día contamos con mejores métodos para su diagnóstico. ⁽¹⁾

El curso de la enfermedad es indolente y cuando se detecta, el paciente se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad. Esta situación es tan frecuente que los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos constituyen el segundo tumor avanzado con mayor prevalencia en el tracto gastrointestinal y son solamente superados por el cáncer colorrectal. ⁽²⁾

Existen varias posibilidades terapéuticas para los pacientes con TNE GEP en las etapas más tempranas que incluyen cirugía, terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia, etc. Sin embargo, estas opciones son limitadas en los pacientes con una enfermedad metastásica avanzada o inoperable. Basados en el hecho que los tumores neuroendocrinos sobre expresan receptores de somatostatina, principalmente el subtipo 2 (SST2) y que luego de unirse a su ligando son internalizados, la terapia con análogos de somatostatina marcados con un radionúclido emisor de partículas beta (β) es una opción prometedora para aquellos pacientes con una enfermedad avanzada donde está precluida la cirugía u otras estrategias de citoreducción.

Los estudios con ^{177}Lu - DOTATATE han revelado resultados muy prometedores en cuanto a regresión tumoral parcial, mejoría de síntomas, calidad de vida y mejor perfil de toxicidad, cuando se compara con quimioterapia e incluso análogos de la somatostatina marcados con Itrio 90 (^{90}Y). Si se compara la sobrevida de los pacientes tratados con ^{177}Lu - DOTATATE y controles históricos existe beneficio de varios años desde el momento de diagnóstico en los primeros. ⁽³⁾

Recordando que la tasa de respuesta a la quimioterapia en los pacientes con TNE GEP es baja (5 al 30%), con una mediana de tiempo de progresión de la enfermedad menor de 18 meses y alta asociación a efectos adversos serios, ⁽⁴⁾ la terapia con análogos de somatostatina radiomarcados ofrece mayores ventajas.

JUSTIFICACIÓN

Aunque la incidencia de los tumores neuroendocrinos es baja, su incidencia se ha quintuplicado desde 1973. ⁽¹⁾ Como la sobrevida de muchos de estos pacientes, si la comparamos con otras neoplasias malignas, es larga debido al comportamiento indolente de la enfermedad, la prevalencia de la misma es alta. Un 60 a 80% de las veces, nos enfrentamos a pacientes con enfermedad metastásica, no operable e inclusive con tumor primario desconocido al momento de su diagnóstico^(5,6); por tal motivo, se ha despertado el interés en encontrar terapias dirigidas que prolonguen la sobrevida de estos pacientes, mejoren su sintomatología, tengan un impacto positivo en su calidad de vida con la menor presentación de efectos adversos. La terapia radiometabólica con ¹⁷⁷Lu DOTATATE es una opción terapéutica relativamente reciente, que promete cumplir con las características antes descritas y que actualmente se administra en Colombia para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica o inoperable. Hasta el momento, solo hemos encontrado una revisión sistemática de la literatura sobre Terapia con péptidos radiomarcados de todos los radionúclidos utilizados en esta práctica pero ninguno dirigido específicamente al tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con ¹⁷⁷Lu DOTATATE. ⁽⁷⁾

MARCO TEÓRICO

DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN

Los tumores neuroendocrinos fueron inicialmente descritos por Otto Lubarsch en 1888 y posteriormente (1907), Oberndorffer los denomina tumores *Karzinoides* para describir lo que él consideraba una neoplasia benigna del intestino delgado que podía comportarse igual que un carcinoma. ^(8,9)

Los tumores neuroendocrinos provienen de las células del sistema endocrino difuso cuyo mayor número se encuentra en el tracto gastrointestinal y páncreas. Estos tumores secretan péptidos y neuroaminas que causan diferentes síndromes clínicos incluyendo el síndrome carcinoide. Sin embargo, el comportamiento biológico y clínico de estos tumores es variable y en muchos casos su curso es indolente y clínicamente silente hasta que por efecto de masa los pacientes presentan obstrucción intestinal o dolor abdominal. Cuando estos pacientes son diagnosticados han transcurrido al menos 2 a 3 años de la enfermedad y muchos se encuentran en un estadio avanzado. (60 – 80% de pacientes) ^(5,6)

La Organización Mundial de la Salud desarrolló una clasificación de la enfermedad que permite organizar los grupos de tumores según sus características morfológicas, grado de necrosis, índice de proliferación, tamaño del tumor e infiltración en tres grupos: tumor neuroendocrino bien diferenciado, carcinoma neuroendocrino bien diferenciado y carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado. ^(8,9)

Una característica que ha facilitado realizar el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas en pacientes con tumores bien diferenciados es que estos sobre expresan receptores de somatostatina. Los receptores de somatostatina son glicoproteínas que se encuentran en la membrana celular y de las cuales se han clonado 5 subtipos. Estos receptores cuando se unen a su ligando son internalizados por las células tumorales. Esto llevó al desarrollo de la gammagrafía de receptores de péptidos con análogos radiomarcados de la somatostatina como ^{111}In – DTPA octreotide (Octreoscan) o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HYNIC TOC para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos que expresen estos receptores. ⁽³⁾

Con el éxito obtenido para adquirir imágenes mediante la gammagrafía de receptores de péptidos con análogos de somatostatina, el próximo paso lógico era desarrollar un fármaco marcado con un radionúclido que emitiera partículas β , electrones de conversión interna o electrones Auger para que al

unirse a los receptores de somatostatina se internalizaran en las células tumorales exponiéndolas a la radiación ionizante.⁽⁹⁾

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

La terapia con radionúclidos mediante receptores de péptidos empezó con el uso de Indio111, (¹¹¹In) consiguiendo mejoría sintomática, pero no respuesta objetiva de regresión tumoral debido al corto desplazamiento de los electrones Auger (baja penetración tisular). Posteriormente se utiliza Itrio 90, un emisor beta puro cuya partícula tiene un rango de penetración tisular hasta de 12 mm y energía máxima de 2.27MeV. Su vida media es 64 horas, muy similar a la del Indio 111.⁽³⁾

El Lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) en cambio, es un emisor beta de energía media con una energía máxima de 0.5MeV, penetración tisular máxima de 2mm y una vida media de 6.7 días. También emite rayos gamma a 208 y 113keV lo que permite realizar estudios imagenológicos y dosimetría posterior a su administración. Como el rango de su partícula beta es corto, es ideal para radioterapia de tumores pequeños, mientras que el Itrio es una excelente opción para tumores de mayor tamaño donde la captación del radiofármaco es heterogénea, ya que por su mayor penetración a tejidos permitiría una irradiación uniforme.^(3,10)

El Lutecio 177 se acopla con el análogo de somatostatina mediante un quelante, DOTA (1,4,7,10 – tetraazaciclododecano – 1,4,7,10 – ácido tetra acético) y los diferentes análogos utilizados son DOTA Tyr octreotide (DOTATOC), DOTA-1-NaI octreotide (DOTANOC) y DOTA Tyr octreotate (DOTATATE). Este último tiene mayor afinidad a los receptores de somatostatina del subtipo 2, con captación tumoral 3 a 4 veces mayor que la del DOTATOC y un tiempo de residencia intratumoral más prolongado por un factor de 2.1.⁽⁸⁾ Por estas razones parece ser el análogo de somatostatina de elección para tratar los tumores neuroendocrinos GEP.

Los órganos limitantes de la dosis máxima administrada son la médula ósea que no debe recibir una dosis acumulada mayor de 2 Gy y los riñones cuya dosis acumulada máxima permitida oscila entre los 23 a 27 Gy e inclusive es menor en pacientes diabéticos e hipertensos ya que el péptido marcado con ¹⁷⁷Lu se retiene en la corteza renal.^(3,12, 13, 14)

Los protocolos de tratamiento utilizados son muy similares con pequeñas diferencias; se requiere de un estudio diagnóstico gammagráfico ya sea el Octreoscan, ⁶⁸Ga DOTATOC o DOTANOC o ^{99m}Tc

HYNIC TOC como criterio para administrar la terapia cuando la captación del radiotrazador por lo menos es igual a la captación normal del hígado.

Debido a la retención del péptido en la corteza del riñón, se administra una infusión que utiliza L-Lisina al 2.5% y L-Arginina al 2.5% en 1000mL de Solución Salina al 0.9% durante 4 horas y que se inicia 30 minutos antes de administrar el radiofármaco. Esta medida inhibe la reabsorción tubular del radiopéptido.⁽¹²⁾

La actividad administrada es de 18.5 a 29.6 GBq (600 a 800 mCi) dividida en cuatro ciclos con intervalos de 8 semanas en dosis fijas o determinadas por Dosimetría.

La terapia es muy bien tolerada con un buen perfil de seguridad. Kwekkeboom en una serie de 504 pacientes describe los efectos adversos esperados. Estos pueden ser agudos (se presentan dentro de las primeras 24 horas posterior a la administración): náuseas en un 25%, vómitos en un 10% y dolor o molestia abdominal en un 10% de los pacientes tratados. El efecto adverso subagudo esperado es toxicidad hematológica grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS y ocurre 4 a 8 semanas postterapia en un 3.6% de los ciclos administrados o 9.5% de pacientes. Los factores que se asocian a la toxicidad hematológica son: edad > 70 años al iniciar la terapia, quimioterapia previa sobre todo con agentes alquilantes, metástasis óseas y depuración de creatinina < o = 60mL/min; ésta última es el factor más significativo para presentar toxicidad grado 3/4. La pérdida temporal de cabello grado 1 se observó en 62% de los pacientes. De los efectos adversos serios reportados en los pacientes y relacionado a la terapia se encontró el Síndrome Mielodisplásico y crisis carcinoide.^(6, 12)

El mismo estudio evaluó la tasa de respuesta tumoral en 310 pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático que recibieron terapia radiometabólica con ¹⁷⁷Lu DOTATATE, la misma fue del 46% a los 3 meses postterapia; siendo rara una respuesta completa (2%) y en 3 de 4 pacientes con tumores no resecables, la respuesta parcial permitió llevarlos a cirugía exitosa; el cuarto paciente falleció por complicaciones postoperatorias.^(6, 12)

El grupo Erasmus en Rotterdam evaluó la calidad de vida postterapia^(15, 16) y reportaron mejoría en calidad de vida, escalas de función emocional y social e incluso aumento en puntaje de Karnofsky. Síntomas como la fatiga, el insomnio y dolor disminuyeron significativamente luego de la terapia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Luego de plantear el problema a estudiar y describir la importancia y motivos que nos llevaron a proponer esta revisión enunciamos la pregunta del estudio siguiendo los lineamientos de la estrategia PICO. (población, intervención, comparación, *outcome* o desenlace)

- **Población:** pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático inoperables o metastásicos.
- **Intervención:** terapia radiometabólica con $^{177}\text{Lu-DOTA0-Tyr}^3$ - Octreotate.
- **Comparación:** (si hubiesen existido estudios comparativos) terapia radiometabólica con Lutecio marcado con otros análogos de somatostatina o $^{90}\text{Y- DOTATATE}$, $^{90}\text{Y- DOTANOC}$, $^{90}\text{Y- DOTATOC}$, quimioterapia o análogos de somatostatina no radiomarcados.
- **Desenlace:** eficacia de la terapia, toxicidad de la misma y efecto en calidad de vida.

Por lo que la pregunta de nuestro estudio fue: **¿Cuáles son los efectos de la terapia radiometabólica con $^{177}\text{Lu-DOTA0-Tyr}^3$ - Octreotate en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos inoperables o metastásicos en términos de eficacia, toxicidad y calidad de vida?**

La eficacia de la terapia se evaluó como la respuesta tumoral al agente citotóxico, según las 3 guías conocidas de los criterios de respuesta tumoral (OMS, SWOG o RECIST) detalladas en el anexo 3, la sobrevida global y tiempo a progresión.

La toxicidad se evaluó mediante los criterios comunes de toxicidad de los Institutos Nacionales de Cáncer (NCI). CTC v2.0, v3.0 o v4.03 y criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida EORCT –QLQ 30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORCT), o la mejoría de síntomas.

OBJETIVOS

Evaluar los efectos de ^{177}Lu DOTATATE en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Objetivos Específicos

1. Determinar la tasa de respuesta tumoral luego de la terapia con ^{177}Lu DOTATATE en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.
2. Identificar los efectos adversos observados luego de la terapia con ^{177}Lu DOTATATE en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.
3. Medir el impacto de la terapia con ^{177}Lu DOTATATE en la calidad de vida de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Revisión Sistemática de la Literatura

Registro de Protocolo

El método de análisis fue especificado previamente en protocolo de investigación entregado vía web al Centro de Investigación de Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, Bogotá, el 30 de octubre de 2012.

Criterios a considerar para incluir los estudios en la revisión sistemática de la literatura

Tipos de Estudio: se incluyeron estudios sin restricción de idioma, año ni el estado de la publicación. No encontramos ningún estudio aleatorizado controlado publicado por lo que se incluyeron estudios clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte cuyo reporte obtuvimos en texto completo. Al momento de realizar esta revisión se está llevando a cabo un estudio aleatorizado controlado que compara ¹⁷⁷Lu DOTATE con octreotide de larga acción en pacientes con tumor neuroendocrino inoperable, avanzado; sin embargo, aún no se han publicado resultados preliminares. ⁽¹⁷⁾ Igualmente se iniciará (aún no está reclutando pacientes), otro estudio aleatorizado controlado que comparará la terapia radiometabólica con Interferón alfa. ⁽¹⁸⁾

Tipo de Participantes: Pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tratados con terapia de radionúclidos mediadas por receptores de péptidos con ¹⁷⁷Lu DOTATATE.

Tipo de Intervención: Se incluyeron los estudios en los cuales los pacientes recibieron terapia radiometabólica con ¹⁷⁷Lu DOTATATE.

Tipo de desenlaces: Se incluyeron en la revisión aquellos estudios cuyos desenlaces primarios y/o secundarios evaluaron la respuesta tumoral a la terapia, sobrevida del paciente, sobrevida libre de progresión y/o tiempo de progresión de la enfermedad, calidad de vida y efectos adversos.

El seguimiento de desenlaces debió realizarse al menos 3 meses luego de la administración del último ciclo terapéutico con ¹⁷⁷Lu DOTATATE.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la revisión aquellos estudios en los cuales los pacientes hubieran recibido previamente otro tipo de terapia radiometabólica (análogos de la somatostatina marcados con ⁹⁰Y, ¹¹¹In o ¹⁷⁷Lu – DOTATOC y ¹⁷⁷Lu DOTANOC)

También se excluyeron aquellos estudios en los que los pacientes hubieran recibido terapia metabólica dual con ^{90}Y / ^{177}Lu DOTATATE.

Métodos de Búsqueda para la identificación de los estudios

Realizamos una búsqueda de los estudios relevantes en las bases de datos siguientes: MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO, OVID, La Biblioteca de Cochrane y utilizamos los siguientes términos MeSH para la búsqueda: ^{177}Lu - DOTATATE, ^{177}Lu Lutetium, ^{177}Lu -octreotate, (^{177}Lu -DOTA(O)Tyr3) octreotate, (^{177}Lu -DOTAOTyr3) octreotate, neuroendocrine tumors, gastro - enteropancreatic neuroendocrine tumor, carcinoma, neuroendocrine. Los términos Decs que se utilizaron para la búsqueda fueron los siguientes: Lutecio, carcinoma neuroendocrino, tumor carcinoide y receptores de somatostatina.

También se condujo una búsqueda electrónica en las bases de datos, de los estudios en curso (www.controlled-trials.com y clinicaltrials.gov), se revisaron las listas de referencias de los estudios clínicos incluidos y de revisiones narrativas para identificar posibles citaciones relevantes a nuestra búsqueda.

Selección de estudios

Se realizó de manera independiente por dos evaluadores que revisaron los títulos y resúmenes de los estudios para posteriormente adquirir el texto completo de aquellos estudios relevantes a la búsqueda. Cuando se presentaron discrepancias en la selección, las mismas se resolvieron por consenso. Cuando no se pudieron resolver las discrepancias se consultó a un tercer evaluador.

Extracción y manejo de datos

Se recolectaron los datos de aquellos estudios que cumplieron con los criterios de inclusión en un formulario estándar (ver Anexo 1). Cuando el manuscrito del estudio incluido no tuvo la información necesaria para llenar el formulario, se contactó al autor de correspondencia de la forma señalada por el mismo (correo, e-mail). La extracción de datos la realizaron dos evaluadores de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por discusión y consenso o se consultó a un tercer evaluador cuando no fue posible llegar a un acuerdo entre los dos primeros evaluadores.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Exploramos la influencia de sesgos mediante el uso de la escala Newcastle Ottawa. Los estudios se evaluaron de forma independiente por dos revisores, no hubo discrepancias.

Análisis estadístico de los datos

No fue posible realizar una síntesis cuantitativa mediante un meta análisis por uso de criterios diferentes para evaluar respuesta tumoral y la dosis del radiofármaco administrada varió mucho entre las fases 1 y 2 de los ensayos clínicos; un estudio incluyó la cointervención con otros dos fármacos. Por estas razones, es imposible obtener datos fiables de un meta análisis y se realizó análisis descriptivo de los hallazgos encontrados en cada estudio de forma individual. Se utilizaron las frecuencias y porcentajes en el análisis de variables categóricas, mientras que para la descripción de variables cuantitativas se utilizó mediana y rangos.

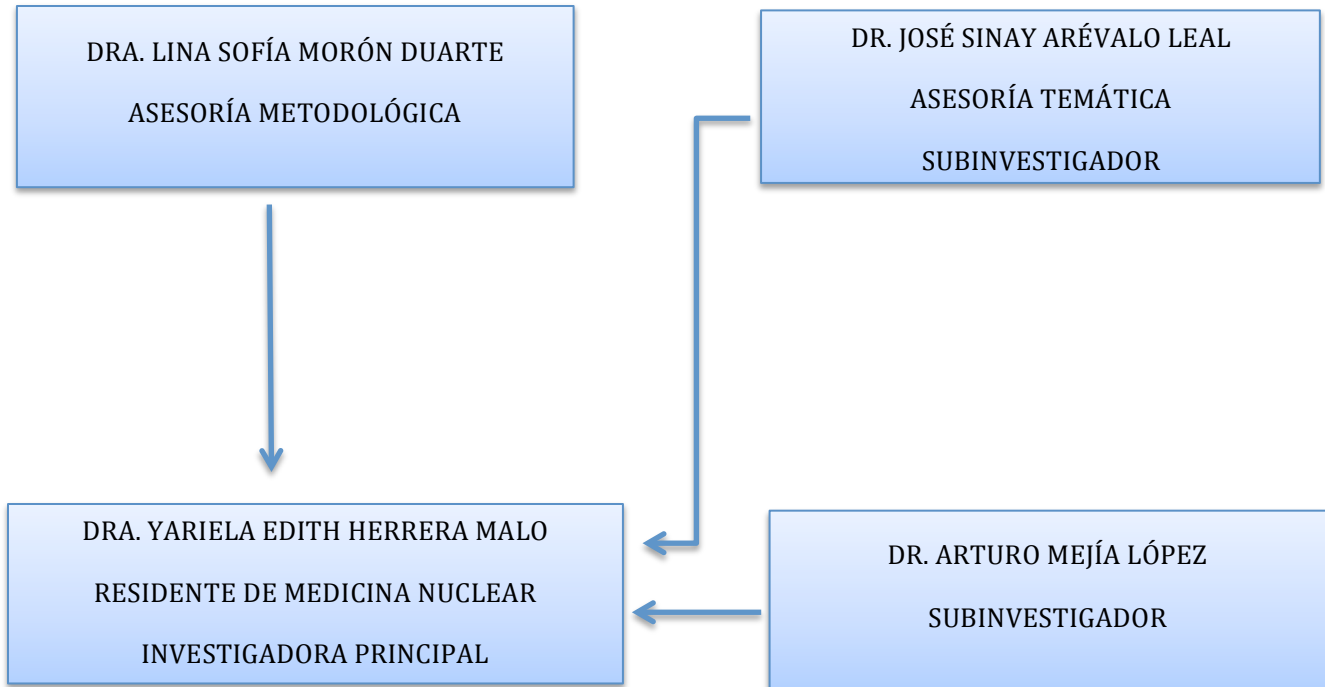
CONSIDERACIONES ÉTICAS

En esta investigación no se realizó ninguna intervención, ya que se condujo una revisión de estudios publicados y sus hallazgos se registraron en una base de datos electrónica, por lo que se considera un estudio sin riesgo. Nos apegamos a la Resolución 8430 de octubre de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud durante la realización de esta revisión.

Declaración de conflictos de interés

Los gastos incurridos en la siguiente revisión fueron sufragados por la investigadora principal. Ninguno de los autores declara conflictos.

ORGANIGRAMA



CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Ago-12	Sept 12	Oct-12	Nov-12	Dic-12	Ene-13	Feb-13	Mar-13	Abr-13	May-Sept 13	Sept Oct 13
Elaboración de la pregunta de investigación	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Revisión de literatura	Yellow	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Redacción de protocolo	Light Blue	Yellow	Yellow	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue
Búsqueda de estudios	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Light Blue
Evaluación de estudios y extracción datos	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Light Blue
Análisis de datos	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Yellow
Presentación de resultados	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Yellow

PRESUPUESTO (GASTOS DEL ESTUDIO)

Compra de Artículos en texto completo (4 artículos) 280 000.00 Pesos colombianos.

RESULTADOS

Selección de estudios

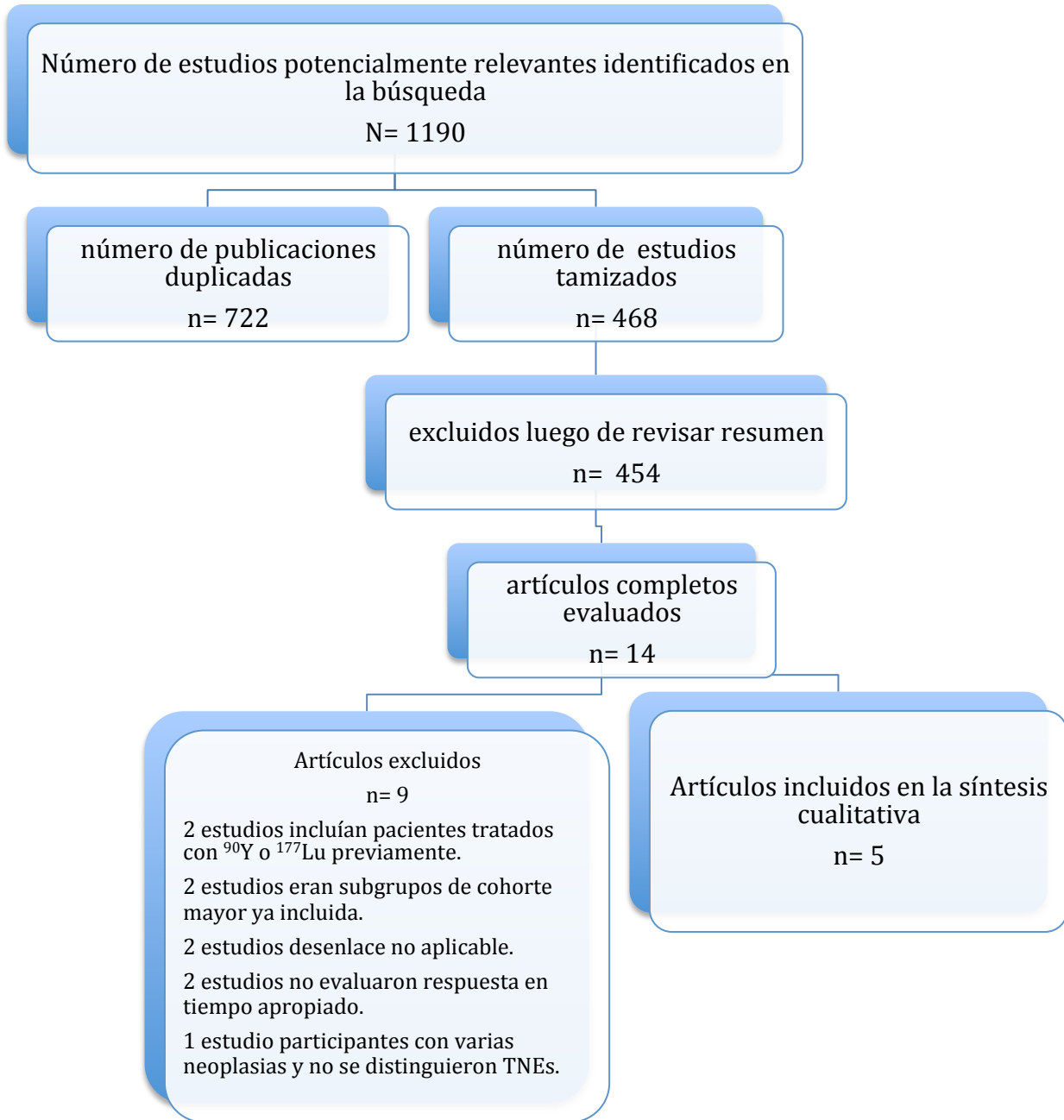
Luego de realizar la búsqueda de reportes relevantes a la revisión en las diferentes bases de datos y registros de ensayos clínicos con los términos previamente mencionados durante los meses de abril a septiembre 2013, se encontraron 1190 títulos potencialmente relevantes para el estudio, distribuidos en las diferentes bases de la siguiente manera: PUBMED 1123, EMBASE 114, LILACS 430, OVID 196, Scielo 72, COCHRANE 0, www.controlled-trials.com 0 y www.clinicaltrials.gov 9 citaciones. De estas 1190 citaciones, se encontraron 722 duplicaciones, por lo que se realizó tamizaje a los títulos y resúmenes de 468 artículos para determinar su pertinencia; luego del tamizaje se excluyeron 454 artículos por lo que finalmente se evaluó la elegibilidad de 14 artículos completos.

Luego de revisar el texto completo, se descalificaron 9 estudios por las siguientes razones: 2 estudios eran subgrupos de una cohorte mayor incluida en esta revisión (Grupo Erasmus en Rotterdam), 2 estudios incluyeron pacientes que previamente recibieron terapia con radionúclidos (^{177}Lu e ^{90}Y), 2 estudios no cumplieron con un tiempo de seguimiento de respuesta tumoral suficiente, 2 no evaluaron los desenlaces aplicables a nuestra revisión y un estudio incluyó pacientes con otros tumores sin separar el grupo de pacientes con tumores neuroendocrinos. ^(13, 14, 19-25)

Finalmente se incluyeron en esta revisión 5 estudios para la síntesis cualitativa. ^(5,6,11,16,26)

Ver figura 1.

Figura 1. Flujograma de selección de estudios en la revisión sistemática



Características de los estudios

No se encontraron estudios aleatorizados controlados publicados. En www.controlledtrials.gov se encontraron dos ensayos clínicos fase 3 registrados, uno compara la terapia con radiopéptidos utilizando ^{177}Lu -DOTATATE vs Octreotide de larga acción, actualmente está reclutando pacientes y no se han publicado resultados preliminares; el segundo que aún no está reclutando pacientes, la comparará con Interferón alfa 2b por lo que no fue posible incluirlos en este análisis. ^(17,18)

De los 5 estudios incluidos, 3 estudios son prospectivos, abiertos, fase 1 y 2 de un solo brazo, 1 estudio es prospectivo fase 2, abierto de un solo brazo de tratamiento y el quinto es retrospectivo de un solo brazo de tratamiento.

El estudio más pequeño incluyó 35 pacientes (32 Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos)⁽⁵⁾ y el mayor reclutó 504 participantes (310 Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos). En este estudio el análisis de eficacia del tratamiento se realizó en el subgrupo de tumores gastroenteropancreáticos y los efectos adversos se analizaron en la cohorte completa (504 pacientes)⁽⁶⁾.

Todos los estudios clínicos incluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos no operables o metastásicos, se incluyeron pacientes desde los 21 hasta los 88 años de edad; las dosis de recibidas por los pacientes variaron de 100 a 800 mCi (3.7 – 29.6 GBq), uno de los estudios incluyó la co-intervención de dos agentes quimioterapéuticos radiosensibilizantes⁽⁵⁾ y en todos los estudios se utilizó un esquema de nefroprotección a excepción del estudio retrospectivo de Ezziddin⁽²⁶⁾ que no especificó si se ofreció nefroprotección. Las características de los estudios incluidos se encuentran resumidas en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa

ESTUDIO	OBJETIVO DE ESTUDIO	DISEÑO	PARTICIPANTES	NÚMERO DE PARTICIPANTES	EDAD	GENERO
Bodei 2011 (11)	Eficacia y toxicidad	Prospectivo, abierto fase 1 y 2	TNE no operable o metastásico	51 (42 GEP)	56 años (30-79)	F 49% M51%
Kahn 2011 (16)	Impacto en calidad de vida	Prospectivo, abierto fase 2	TNE no operable o metastásico GEP o bronquial	282	58.5 años (23-83)	F 48% M52%
Kwekkeboom 2008 (6)	Eficacia y toxicidad	Prospectivo, abierto fase 2	TNE GEP no operable o metastásico	504 (310 GEP)	59años (21- 85)	F47% M 53%
Claringbold 2012 (5)	Eficacia y seguridad de la combinación de temozolomide + capecitabine + 177lu-DOTATATE para TNE de bajo grado avanzados	Prospectivo Fase 1 y 2	TNE de bajo grado avanzado (inoperable, en progresión o metastásico)	35 (32 GEP)	63años (33-81)	F32% M68%
Ezziddin 2011 (26)	Eficacia de la terapia en las metástasis óseas	Retrospectivo	TNE GEP con metástasis óseas	42 (42 GEP)	62años (44-88)	F38% M62%

TNE: tumor neuroendocrino, GEP: gastroenteropancreático

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa (continuación)





























ESTUDIO	TRATAMIENTO RECIBIDO	NEFRO PROTECCION	CO INTERVENCIONES	CRITERIO DE EVALUACION	TIEMPO A EVALUACIÓN DE RESPUESTA
Bodei 2011 (11)	LU 177 DOTATATE 3.7 - 29.2 GBq* 4 A 6 ciclos cada 6-9 semanas	Sí	No	RECIST*/EORCT*	6-8 semanas post 2º ciclo luego c/6meses
Kahn 2011 (16)	LU 177 DOTATATE 22.2 - 29.6 GBq/cada ciclo	Sí	No	SWOG*/EORCT	6 semanas y 3 meses post terapia
Kwekkeboom 2008 (6)	LU 177 DOTATATE 27.8 - 29.6 GBq 4 ciclos cada 6 a 10 semanas	Sí	No	SWOG + RM*	6-8 semanas, 3, 6 meses post terapia y luego cada 6 meses
Claringbold 2012 (5)	4 ciclos de 7,8GBq + Capecitabine 1,500 mg/m2 X 14 días (inicia 5 días antes del 177Lu-DOTATATE) + Temozolomide (Fase I: 100, 150 y 200mg/m2 en los últimos 5 días de c/ciclo de Capecitabine; Fase 2: 200mg/m2). 4 ciclos c/8 semanas	Sí	Sí	RECIST v1.1 y CTC* v.4	Cada 4 meses
Ezziddin 2011 (26)	4 CICLOS DE 177Lu-DOTATATE DE 8.1 +/- 0.98 GBq/ciclo c/3 meses (10-14 semanas) 4 ciclos c/3 meses	NR	No	SWOG Modificado + RM y Criterios funcionales del MD Anderson modificados	A los 3 meses de finalizar y después c/6 meses

*GBq: gigabequerelio, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. SWOG, Southwest Oncology Group, RM: respuesta menor, CTC: common toxicity criteria, EORCT: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

Evaluación del riesgo de Sesgo.

La evaluación de posibles riesgos se realizó mediante la escala de Newcastle Ottawa, 3 estudios incluidos obtuvieron 6 estrellas en su calificación y los 2 restantes 5 estrellas de un máximo posible de 9. Ver tabla 3.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Escala Newcastle - Ottawa

Estudio	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Constancia de la exposición	Ausencia de desenlace de interés en inclusión de pacientes	Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis	Evaluación de desenlace	Tiempo de seguimiento al desenlace fue suficiente	Suficiencia del seguimiento a cohortes
Bodei 2011 (11)								
Kahn 2011 (16)								
Kweekkebom 2008 (6)								
Claringbold 2012 (5)								
Ezzidin 2011 (26)								

Evaluación de la Eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Para evaluar la eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, 4 de los 5 estudios incluidos (Bodei, Kwekkeboom, Claringbold y Ezziddin) reportaron respuesta tumoral, tiempo a progresión de la enfermedad y sobrevida.^(5,6,11,26) Cabe mencionar que los estudios de Bodei⁽¹¹⁾, Kwekkeboom⁽⁶⁾ y Ezziddin⁽²⁶⁾ agregaron una categoría extra a la evaluación de respuesta y catalogaron respuesta menor cuando el paciente hubiese presentado disminución del tamaño tumoral de 25 -50%, en las imágenes de seguimiento y no alcanzó a clasificarse en la categoría de respuesta parcial.

Se observó algún tipo de respuesta (reducción del tumor) en el 45 al 57% de los pacientes evaluados en los estudios. La enfermedad permaneció estable en 27% al 38% y progresó del 6% al 21% en las distintas series incluidas.

El promedio del tiempo a la progresión de la enfermedad osciló de 31 a 40 meses y la sobrevida global determinada entre 36 meses – 51 meses; incluso el estudio que evaluó la terapia del radiopéptido más adyuvancia con capecitabine y temozolamida no se alcanzó a determinar la sobrevida global. Un 90% de los pacientes se encontraban vivos a los 24 meses de seguimiento⁽⁵⁾. La evaluación de la eficacia a la terapia se encuentra resumida en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Evaluación de la eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu- DOTATATE en tumores neuroendocrino gastroenteropancreáticos avanzados.

ESTUDIO	NÚMERO PARA ANÁLISIS	RESPUESTA GLOBAL (RC + RP + RM + EE)				PROGRESIÓN	
		RC*	RP*	RM*	EE*		
Bodei 2011 ⁽¹¹⁾	42	1 (2%)	12 (29%)	9 (21%)	11 (27%)	33 (79%)	9 (21%)
Kwekkeboom 2008 ⁽⁶⁾	310	5 (2%)	86 (27%)	51 (16%)	107 (35%)	249 (80%)	61 (20%)
Claringbold 2012 ⁽⁵⁾	32	5 (16%)	13 (41%)	-	12 (37%)	30 (94%)	2 (6%)
Ezziddin 2011 ⁽²⁶⁾	42	2 (5%)	14 (33%)	5 (12%)	16 (38%)	37 (88%)	5 (12%)

*RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RM: respuesta menor, EE: enfermedad estable.

Tabla 5. Evaluación de la eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu- DOTATATE en tumores neuroendocrino gastroenteropancreáticos avanzados. (continuación)

ESTUDIO	NÚMERO PARA ANALISIS	TIEMPO A PROGRESIÓN	SOBREVIDA
Bodei 2011 ⁽¹¹⁾	42	36 meses	36 meses en el 68%
Kwekkeboom 2008 ⁽⁶⁾	310	40 meses	46 meses
Claringbold 2012 ⁽⁵⁾	32	31 meses (IC95% 21–33)	No se alcanzó; 90% vivos a los 24 meses (rango 21–30)
Ezziddin 2011 ⁽²⁶⁾	42	35 meses (IC 95%,26–44)	51 meses (IC 95%, 37–65).

Evaluación de la toxicidad con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Tres de los 5 estudios incluidos en esta revisión evaluaron los efectos adversos observados luego de la terapia. El estudio de Kwekkeboom⁽⁶⁾ fue el que más participantes incluyó para evaluar la toxicidad del radiofármaco (504 pacientes con tumor neuroendocrino). Los tipos más frecuentes de toxicidad observados son gastrointestinales; los pacientes cursaron con náuseas y vómitos recién administrada la terapia en un 25 – 39% de los casos; aunque se registró deterioro de la función hepática en 3 pacientes de la serie del Grupo Erasmus, uno fue secundario a progresión de metástasis hepáticas y los otros dos pacientes tuvieron una elevación transitoria de pruebas hepáticas sin daño permanente. En cuanto al sistema genitourinario no se observó toxicidad severa. La toxicidad más seria observada fue la hematológica donde se registró toxicidad grado 3 -4 hasta en 9.5% de los pacientes y 4 pacientes cursaron con síndrome mielodisplásico⁽⁶⁾. Otros efectos adversos reportados fueron: 6 pacientes cursaron con crisis hormonal transcurridas 48 horas de administrada la terapia, requirieron hospitalización pero ninguno tuvo desenlace fatal o secuelas a largo plazo, hasta un 62% de los pacientes experimentaron caída del cabello grado 1 y en el estudio con quimioterapia adyuvante 3 pacientes presentaron angina grado 3 imputable al uso de capecitabine⁽⁵⁾.

Tabla 6. Evaluación de la toxicidad de la terapia con ¹⁷⁷Lu- DOTATATE en tumores neuroendocrinos.

ESTUDIO	TOXICIDAD		TOXICIDAD	
	GASTROINTESTINAL	HEMATOLOGICA	GENITOURINARIA	OTRA
Bodei 2011 ⁽¹¹⁾	No registrado	Grado 1-2:leucopenia 61%, anemia 78%, trombocitopenia 27% , grado 3 transitoria trombocitopenia 2%	grado 1 en 41.7%	astenia leve a los 10 días de terapia
Kwekkeboom 2008 ⁽⁶⁾	Nauseas posterapia 25%,vómitos 10%, 3 pacientes con deterioro de función hepática, 1 fallece por progresión de metástasis hepáticas, otros 2 con elevación de enzimas hepáticas y bilirrubinas transitoriamente	Grado 3 o 4 en 9.5%, 4 pacientes con SMD*	2 casos de insuficiencia renal no relacionado con lutecio	crisis hormonal 6 pacientes, caída de cabello grado 1 en 62%
Claringbold 2012 ⁽⁵⁾	Nauseas/vómitos 36% (grado 1-2) y 3% (grado 3)	neutropenia grado 1-2 18%, grado 3 6% anemia grado 1-2 11%, trombocitopenia grado 1-2 29% y grado 3 6%		angina grado 3 en 2 pacientes (6%)

*SMD: síndrome mielodisplásico

Evaluación del impacto en la calidad de vida con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

Dos estudios reportaron el impacto sobre la calidad de vida luego de recibir la terapia con lutecio ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, Kahn⁽¹⁶⁾ evaluó 265 de 282 participantes enrolados y exploraron mediante la encuesta de calidad de vida de la EORCT(EORCT –QOL 30), si existía mejoría significativa de los síntomas. Observaron que los pacientes con disminución del estado global de salud, calidad de vida y muy sintomáticos, luego del tratamiento, experimentaron en el 36% de los casos, mejoría del estado de salud y calidad de vida, 49% de los pacientes incluidos refirieron mejoría de fatiga, 70% de nauseas y vómitos, 53% de dolor, 44% de disnea, 59% de insomnio, 63% de hiporexia, 60% de constipación y 67% de diarrea. Hubo diferencias significativas sin importar la respuesta tumoral de la terapia en el

funcionamiento emocional, social de los pacientes, así como en síntomas como hiporexia, insomnio y diarrea.

En el estudio de Ezziddin⁽²⁶⁾ que evaluó la respuesta del lutecio DOTATATE en pacientes con metástasis óseas, 11 pacientes (26%) presentaban dolor óseo secundario a las metástasis y luego de la terapia 55% experimentó resolución completa del dolor y el 45% de forma parcial, con duración paralela al tiempo libre de progresión.

DISCUSIÓN

La intención de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia (en términos de reducción tumoral o estabilización de la enfermedad), la toxicidad y el impacto en calidad de vida de la terapia radiometabólica con ^{177}Lu -DOTATE en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de estadio avanzado o inoperable. De las 1190 citaciones que encontramos al iniciar la búsqueda para la síntesis cualitativa, 5 estudios cumplieron con los criterios establecidos para realizar nuestro análisis.

No encontramos estudios aleatorizados y controlados publicados ni resultados preliminares del que actualmente está reclutando participantes⁽¹⁷⁾. La mayoría de los estudios incluidos son prospectivos de un solo brazo de tratamiento fase 1 y/o 2 y uno fue una cohorte retrospectiva. El mayor nivel de evidencia que actualmente se tiene sobre la terapia con ^{177}Lu -DOTATE entonces, es nivel II b.

La terapia con ^{177}Lu -DOTATE es un tratamiento bien tolerado con un buen perfil de seguridad. La toxicidad de la terapia a la cual se le debe prestar mayor atención es la hematológica (grado 3-4 hasta en 9.5% de los pacientes), esto tiene mayor sentido si tomamos en cuenta que los pacientes previamente recibieron otros tipos de tratamiento que afectan la hematopoyesis (quimioterapia, radioterapia de haz externo)⁽⁶⁾. Llama la atención la aparición de 4 casos con síndrome mielodisplásico (0.8%) descritos solamente en el grupo Erasmus⁽⁶⁾ y no observados en el resto. Tomando en cuenta que esta es la cohorte que incluyó más pacientes, sería prudente considerar realizar estudios de dosimetría a los individuos con mayor riesgo de presentar mielotoxicidad severa. Al evaluar la toxicidad renal en todos los estudios sólo se registraron 2 casos de insuficiencia renal no relacionados a la terapia con Lutecio. Los síntomas gastrointestinales son transitorios, sin alteración a largo plazo. Los 6 episodios de crisis hormonal presentaron manejo intrahospitalario con adecuado control y sin desenlace fatal o secuelas⁽⁶⁾.

El impacto de calidad de vida con la terapia es positivo, en los pacientes que cursaban con dolor por compromiso óseo se reportó mejoría del 100% de los casos, con resolución completa en más de la mitad, un 55% y parcial en el resto⁽²⁶⁾. La calidad de vida mejoró en 36% de los pacientes que al inicio de la terapia presentaban síntomas con disminución del estado global de salud y calidad de vida, hubo un impacto significativo en mejoría de insomnio, hiporexia, diarrea, funcionamiento social y emocional, incluso en pacientes con posterior progresión de la enfermedad⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la eficacia (respuesta tumoral) de la terapia, las respuestas completas se dieron en un porcentaje bajo (2%, 5% y 16%), hallazgo esperado ya que los participantes se encontraban en estados avanzados de la enfermedad. Se observó sin embargo, una respuesta tumoral parcial en aproximadamente un tercio de los participantes (29% - 41%); Kwekkeboom⁽⁶⁾ reporta que con la respuesta parcial 3 de 4 participantes con tumor pancreático clasificados inoperables, luego de la disminución parcial del tumor pudieron ser llevados a resección quirúrgica de forma exitosa, el cuarto paciente falleció por complicaciones postquirúrgicas. La respuesta menor se observó desde el 12 al 21%, mientras que la enfermedad permaneció estable en 27-38% de los casos. Esto significa que en estos pacientes, con una enfermedad inoperable o metastásica, algunos incluso reclutados con una enfermedad en progresión, hubo crecimiento tumoral solamente en el 21% de los casos, y en una serie la progresión fue tan baja como del 6%.

El ensayo que obtuvo mayor éxito en respuesta tumoral global fue el que incluyó terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATE en combinación con capecitabine y temozolamida⁽⁵⁾ donde la respuesta fue excelente en pacientes con tumores neuroendocrinos gástricos y pancreáticos y menor en los pacientes con primarios entéricos. Este ensayo solo incluyó 35 pacientes de los cuales 32 eran gastroenteropancreáticos, número bajo para concluir contundentemente sobre la eficacia superior de la combinación. Sin embargo, los resultados favorables del estudio apuntan a la posibilidad de que se trate del tratamiento de elección.

La mediana al tiempo de progresión de la enfermedad osciló entre 31 a 40 meses y la supervivencia global en aquellos estudios que la alcanzaron, fue de 36 a 51 meses. El estudio de Claringbold⁽⁵⁾ sin embargo, no reporta la mediana de supervivencia global ya que a los 24 meses de seguimiento el 90% de los pacientes se encontraban vivos.

Conocemos la imposibilidad de hacer una comparación válida en estudios de un solo brazo de tratamiento, pero las respuestas obtenidas en estos ensayos superan las publicadas en estudios que contemplaron quimioterapia en este grupo de pacientes. La respuesta tumoral en agentes antiangiogénicos como sorafenib, sunitinib y Bevacizumab alcanzaron respuestas parciales o menores del 11%, con altas tasas de abandono (hasta un 65%) y un porcentaje de toxicidad grado 3 - 4 en 25 - 43% de los casos, con un tiempo libre de progresión que no superó los 15 meses⁽²⁷⁾.

El estudio RADIANT 2⁽²⁸⁾ que comparó el uso de Everolimus y Octreotide de larga acción vs el octreotide de larga acción solo, reportó una sobrevida libre de progresión de 16.4 meses, superada por al menos 15 meses en los pacientes tratados con el radiofármaco.

El efecto sinérgico de la quimioterapia con capecitabine y temozolamida en pacientes con tumores gástricos y pancreáticos neuroendocrinos fue excelente en el estudio de Strosberg,⁽²⁹⁾ donde se obtuvo una tasa de respuesta parcial del 70% y sobrevida del 92% a los 2 años de seguimiento con un tiempo libre de progresión de 18 meses. Cuando Claringbold⁽⁵⁾ realizó el estudio de Lutecio 177 DOTATATE más la combinación con capecitabina y temozolamida se obtuvo una respuesta completa o parcial en 57%, un tiempo libre de progresión de 31 meses utilizando un menor número de sesiones terapéuticas (4 vs 20). Todas estas observaciones nos señalan la posible superioridad en respuesta y control tumoral en comparación a otras modalidades de tratamiento.

Dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar la imposibilidad de realizar un meta análisis por la heterogeneidad encontrada en dosis del radiofármaco y los criterios de evaluación de respuesta tumoral. Esto no nos permitió dar un resultado unificado a los objetivos planteados en esta revisión. No encontramos estudios aleatorizados controlados en nuestra búsqueda publicados por lo que el nivel de evidencia de los estudios es II b. La calidad de los mismos luego de evaluar el riesgo de sesgos con la escala Newcastle Ottawa fue regular ya que obtuvieron 5 – 6 estrellas de un máximo posible de 9, principalmente por falta de comparabilidad con placebo (terapia ofrecida actualmente) o algún otro fármaco en estudio.

CONCLUSION Y RECOMENDACIONES

La terapia con ¹⁷⁷Lu- DOTATATE ofrece un beneficio clínico a los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados avanzados por su excelente control de los síntomas, por el impacto positivo observado en la calidad de vida de los pacientes, independientemente de cual sea la respuesta tumoral a la terapia. Su perfil de seguridad es excelente y la toxicidad mínima, siendo la médula ósea el órgano crítico a considerar cuando se determina la dosis a administrar.

Por lo menos limita la progresión al 80% de los pacientes tratados, los cuales tienen una sobrevida libre de progresión mayor a la observada con otros agentes terapéuticos.

Recomendamos los siguientes parámetros para obtener resultados óptimos de la terapia: se debe administrar una dosis total acumulada de 600 a 800 mCi dividida en al menos cuatro ciclos, siempre ofreciendo el esquema de protección renal con la infusión de aminoácidos vía endovenosa. En aquellos pacientes con mayor riesgo de mielotoxicidad (sinergia con fármacos que causen inmunosupresión) o hemogramas cuyo conteo celular esté en el límite inferior tolerado, se aconseja realizar dosimetría para determinar la actividad donde la médula ósea no alcance una dosis absorbida de 2 Gy.

En vista de la respuesta favorable de la combinación de la terapia con Lutecio 177 DOTATATE y adyuvancia con capecitabine y temozolamida en el estudio de Claringbold⁽⁵⁾ proponemos la realización de un estudio aleatorizado, controlado que compare la terapia con Lutecio 177 solo y un segundo brazo con Lutecio 177, capecitabine y temozolamida.

Sería pertinente hacer una actualización a esta revisión cuando se cuente con los resultados de los estudios clínicos aleatorizados controlados registrados.

REFERENCIAS

1. Modlin I, Oberg K, Chung D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72
2. Capdevila J, Argilés G, Mulet – Margalef N. Tumores neuroendocrinos: la era de las terapias dirigidas. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:438-451
3. Kam B, Teunissen J, Krenning E. Lutetium – labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 103-112
4. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska – Dydejczyk A. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumor with ^{90}Y -DOTATE and tandem $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ DOTATE: wich is better option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1788-1797
5. Claringbold P, Price R, Harvey J. Phase I-II study of Radiopeptide ^{177}Lu - Octreotate in combination with capecitabine and temozolamide in advanced low grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27:561- 569
6. Kwekkeboom D, de Herder W, Kam B. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate: Toxicity, Efficacy and Survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124 – 2130
7. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL. Radionuclide therapy in Neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clinical Oncology* 2012; 24: 294 - 308
8. Müller C, Forrer F, Bernard B. Diagnostic versus therapeutic doses of [^{177}Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate: Uptake and Dosimetry somatostatin receptor positive tumors and normal organs. *Cancer Biother & Radiopharm* 2007; 22: 151 - 159
9. Öberg, Kjell. Neuroendocrine gastrointestinal and lung tumors (carcinoid tumors), carcinoid síndrome and related disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Edition; 1809 – 1828
10. Jong M, Valkema R, Jamar F. Somatostatin Receptor – Targeted Radionuclide Therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Seminars in Nuclear Medicine* 2002; 32: 133-140
11. Bodei K, Cremonesi M, Grana Ch. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu – DOTATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125 – 2135

12. Kwekkeboom D, de Herdeer W, Krenning E. Somatostatin Receptor Targeted Radionuclide in Patients with Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 173 – 185
13. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen – Gleisner K. [¹⁷⁷Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010; 116: 1084 – 1092
14. Swärd C, Bernhardt P, Ahlman H. [¹⁷⁷Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney. *World J Surg* 2010; 34: 1368 – 1372
15. Teunissen J, Kwekkeboom D, Krenning E. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [¹⁷⁷Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate. *J Clin Oncol* 2004; 22:2724- 2729
16. Khan S, Krenning E, van Essen M. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu –DOTA, Tyr³]Octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361 – 1368
17. NCT01578239. A study comparing the treatment with ¹⁷⁷Lu DOTA 0 Tyr³ Octreotate to octreotide long acting release in patients with inoperable, progressive somatostatin receptor positive midgut carcinoid tumour. www.clinicaltrials.gov
18. NCT01860742. Randomised phase III of Peptide receptor radionuclide therapy. www.clinicaltrials.gov
19. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 347-354
20. van Essen M, Krenning E, Kam B. Salvage therapy with ¹⁷⁷Lu Octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 383-390
21. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM. Comparison of ¹⁷⁷Lu DOTA⁰ Tyr³ octreotate and ¹⁷⁷Lu DOTA⁰ Tyr³ octreotide, which peptide is preferable for PRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006) 33: 1346-1351

22. Keizer B, van Aken M, Feckers R. Hormonal crises following therapy with the radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu DOTA⁰ Tyr³ octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 747-755
23. Valkema R, Pauwels S, Kvols L. Long term follow up of renal function after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y DOTA⁰ Tyr³ octreotate and ^{177}Lu DOTA⁰ Tyr³ octreotate. *J Nucl Med* 2005; 46: 835-915
24. Kunilowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A. Polish experience in peptide receptor radionuclide therapy. Theranostics, Gallium 68 and other Radionuclides. *Recent Results in Cancer Research* 2013;194: 467 -478
25. Claringbold P, Braysahaw P, Price R. Phase II study of radiopeptide ^{177}Lu - Octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 302-311
26. Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F. Response and Long Term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu - Octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1197-1203.
27. Öberg K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract impact of new classification and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol* 2012; 24:433 - 440
28. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E. Everolimus plus octreotide long acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT – 2): A randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005- 2012
29. Strosberg J, Fine RL, Choi J. First line chemotherapy with capecitabine and temozolamide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 269 - 275.

ANEXOS

ANEXO 1. FORMULARIO DE OBTENCIÓN DE DATOS

Protocolo Versión 1.0 29 de octubre de 2012

**[¹⁷⁷Lu – DOTA – Tyr³] – OCTREOTATE para el tratamiento de tumores neuroendocrinos
gastroenteropancreáticos. revisión sistemática de la literatura**

Fuente

ID del estudio:

ID del Revisor:

Fecha de evaluación de estudio:

Elegibilidad de Estudio

Confirmada

Criterios para su exclusión (en comentarios)

Métodos

Objetivo del intervención

Objetivo del estudio

Diseño del estudio

Selección de la muestra

Consentimiento informado

Aprobación por Comité de Etica

Participantes

Descripción

Número de participantes (total, excluidos, incluidos, perdidos en seguimiento)

Edad: rango o media

Género

Intervenciones

Detalles de intervención

Detalles de co-intervenciones en todos los grupos

Administración de cada intervención (etapas, tiempo, frecuencia, duración)

Desenlaces

Criterios de evaluación de respuesta tumoral y calidad de vida

Respuesta tumoral (Completa, parcial, menor, enfermedad estable o progresión)

Tiempo de evaluación del desenlace (frecuencia, tiempo de seguimiento)

Efectos adversos

Notas

Contacto con autor (sí / no)

Poder de estudio

Traducción de idioma distinto al inglés o español (sí/no)

Publicación duplicada (sí/no)

Fuente de Financiamiento

Comentarios del revisor

ANEXO 2. HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGOS. ESCALA DE NEWCASTLE – OTTAWA

ESTUDIOS DE COHORTE

NOTA: un estudio se le puede otorgar máximo una estrella para cada enunciado en las categorías de Selección y Desenlace. Para comparabilidad se puede otorgar dos estrellas máximo.

Selección

1) Representatividad de la cohorte expuesta

- a) verdaderamente representativa de la comunidad
- b) algo representativa de la comunidad
- c) grupo seleccionados de usuarios
- d) sin descripción de selección

2) Selección de la cohorte no expuesta

- a) seleccionada de misma comunidad que cohorte expuesta
- b) seleccionada de fuente diferente
- c) sin descripción de la selección

3) Constancia de la exposición

- a) Expediente seguro
- b) Entrevista estructurada
- c) Auto reporte escrito
- d) Sin descripción

4) Demostración de ausencia de desenlace de interés al incluir al paciente al estudio

- a) Sí
- b) No

Comparabilidad

1) Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis

- a) controles de estudio para _____ (factor más relevante)
- b) controles de estudio para cualquier factor adicional _____

Desenlace

- 1) Evaluación de desenlace
 - a) evaluación ciega independiente
 - b) vinculación de registros
 - c) reporte propio
 - d) sin descripción
- 2) El tiempo de seguimiento al desenlace fue suficiente
 - a) Sí
 - b) No
- 3) Suficiencia del seguimiento de cohortes
 - a) seguimiento completo
 - b) Pérdida de sujetos no produce sesgos
 - c) Tasa de seguimiento
 - d) No se describe

ANEXO 3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN TUMORES SÓLIDOS: CRITERIOS Y DEFINICIÓN.

CRITERIOS			
DE RESPUESTA	OMS	SWOG	RECIST
Respuesta completa	Desaparición de toda la enfermedad conocida en dos observacionales de no menos de 4 semanas de diferencia	Desaparición completa de la enfermedad medible y evaluable, incluyendo la normalización de marcadores y otros laboratorios por lo menos 3 – 6 semanas	Desaparición completa de todas las lesiones blanco y no blanco, al menos por 4 semanas
Respuesta parcial	La suma de productos de todas las lesiones disminuyó $\geq 50\%$, por lo menos 4 semanas, no hay nuevas lesiones, ni progresión de las conocidas	La suma de productos de todas las lesiones disminuyó $\geq 50\%$, por lo menos 3-6 semanas, no hay lesiones nuevas ni progresión de las conocidas	La suma del diámetro máximo de todas las lesiones disminuyó $\geq 30\%$, no hay lesiones nuevas ni progresión de las conocidas
Enfermedad estable	La suma de productos de lesiones disminuyó $< 50\%$ o aumentó $< 25\%$ en el tamaño de una o más lesiones	La suma de productos de las lesiones disminuyó $< 50\%$ o aumentó $< 50\%$ o 10cm^2 por lo menos 3 – 6 semanas	La suma del diámetro máximo de lesiones disminuyó $< 30\%$ o aumentó $< 20\%$ en un periodo definido
Progresión de la enfermedad	Una lesión aumentó $\geq 25\%$ (sobre la medida más pequeña alcanzada para la lesión) o aparición de nuevas lesiones	Aumento en 50% o 10cm^2 (la medición más pequeña) en la suma de productos de todas las lesiones medibles sobre la suma más pequeña observada, empeoramiento claro de cualquier enfermedad evaluable o aparición de una lesión nueva	La suma del diámetro máximo aumentó 20% o más sobre la suma más pequeña, o aparición de una nueva lesión

OMS, Organización Mundial de la Salud; SWOG, Southwest Oncology Group; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.