

LUTECIO (^{177}Lu) OXODOTREÓTIDA (▼ LUTATHERA[®], ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS) EN TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS (TNE-GEP)

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida es un nuevo radiofármaco capaz de unirse a los receptores de la somatostatina –sobre todo, a los SSTR₂, presentes en un gran número en muchos casos de TNE-GEP– y provocar la destrucción de las células tumorales a las que se ha unido mediante la emisión de radiación beta, mientras que su efecto en las células vecinas es pequeño. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G₁ y G₂), progresivos e irresecables o metastásicos. Teniendo en cuenta la consideración de enfermedad rara que reciben los TNE-GEP, el medicamento ha recibido la designación de **huérfano**.

La eficacia y la seguridad clínicas de ^{177}Lu oxodotreótida han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas mediante un único ensayo clínico pivotal de fase 3 (NETTER-1), abierto, aleatorizado, multicéntrico y controlado con octreótida como el mejor tratamiento sintomático disponible. Los datos de este estudio, aún en marcha, unidos a los resultados de eficacia de un estudio de soporte, de fase 1/2 y de brazo único (ERASMUS), aportan una evidencia limitada pero suficiente para justificar la indicación del fármaco en todos los subtipos de TNE-GEP. El ensayo pivotal ha demostrado que ^{177}Lu oxodotreótida induce una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumor carcinoide del intestino medio: en el análisis primario de los datos, la mediana de SLP para el brazo control se situó en 8,5 meses y no había sido alcanzada para el grupo tratado con ^{177}Lu oxodotreótida; sí se alcanzó, creciendo hasta los 28,4 meses en una actualización de los datos un año más tarde, implicando una reducción del 82% del riesgo de un paciente de progresar o fallecer en tratamiento con ^{177}Lu oxodotreótida en comparación con octreótida ($p < 0,0001$). Los resultados para las variables secundarias (tasa de respuesta objetiva, supervivencia global, tiempo hasta la progresión y calidad de vida) confirman que el nuevo fármaco cumple la hipótesis de superioridad respecto al mejor tratamiento disponible.

Por otro lado, su perfil toxicológico parece manejable. Destaca la toxicidad hematológica, transitoria y reversible, y los eventos adversos gastrointestinales (náuseas y vómitos, descritos, respectivamente, en el 58,9 y 45,5% de los pacientes), que se relacionaron mayoritariamente con la infusión concomitante de una solución de aminoácidos para proteger la funcionalidad renal. La incertidumbre sobre el potencial desarrollo de trastornos mieloproliferativos a largo plazo por el efecto de la radiación ionizante hace necesaria una farmacovigilancia poscomercialización intensa.

En definitiva, lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida emerge como el primer radiofármaco autorizado en España para el tratamiento de TNE-GEP que está específicamente dirigido a los receptores de somatostatina, abriendo una nueva vía mecanística en el tratamiento de estos tumores. Se puede posicionar como una alternativa preferente en primera línea para el tratamiento de pacientes con tumores no operables, avanzados y bien diferenciados (G₁-G₂), con una eficacia superior a las opciones de tratamiento hasta ahora disponibles (octreótida y, previsiblemente, también lanreótida). Aporta un beneficio clínico –especialmente si se considera que la supervivencia en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados se estima en torno al 35% a los 5 años– que debe considerarse moderado, habida cuenta del mal pronóstico de los TNE-GEP que se diagnostican en estadios avanzados y, sobre todo, si existe enfermedad metastásica (que suele asociarse a la presencia de metástasis múltiples, inoperables y relativamente refractarias a quimio y radioterapia). No supone, por tanto, una innovación disruptiva en el tratamiento de la patología: representa un tratamiento paliativo que mejora la calidad de vida del paciente pero no aborda la cura de la enfermedad.

- **Fernández Moriano C.** Lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida (Lutathera[®]) en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(422): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Los **tumores neuroendocrinos (TNE)** son un grupo heterogéneo de tumores cuya distribución anatómica es muy amplia, si bien comparten el origen en células neuroendocrinas¹, las cuales se distribuyen durante el

¹ Por la propia función intrínseca de las células neuroendocrinas (la producción de neuropéptidos u hormonas), los TNE, a diferencia de otros tipos de cáncer, pueden producir una serie de hormonas que causan síndromes clínicos específicos en un 20-30% de los casos.

desarrollo embrionario por prácticamente todo el organismo, formando el sistema endocrino glandular y el sistema endocrino difuso. Es por ello que los tumores neuroendocrinos pueden localizarse en prácticamente cualquier órgano de la anatomía, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital).

Globalmente, los tumores neuroendocrinos son poco frecuentes, con una tasa de incidencia estimada menor de 10 casos/100.000 habitantes. A pesar de que los registros que recogen su incidencia son muy escasos, parece que en los últimos años estamos asistiendo a un aumento en el número de casos diagnosticados. En este sentido, algunos estudios han documentado que, en Estados Unidos, por ejemplo, se ha pasado de una tasa anualizada de incidencia de 10,9 casos/millón de habitantes en 1973 a 57,6 casos/millón en 2007 (EMA, 2017). Se cree también, en base a datos procedentes de autopsias, que la incidencia es mayor a la recogida, pues la indolencia de muchos de estos tumores probablemente influye en su infradiagnóstico.

Entre los **factores de riesgo** asociados al desarrollo de TNE, además de los que típicamente se relacionan con la mayoría de cánceres (factores ambientales como el tabaco, una dieta rica en grasas o ciertos virus), cabe destacar los **factores genéticos o antecedentes familiares**, pues su aparición se relaciona frecuentemente con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el síndrome de Von Hippel Lindau, la Neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa. Los casos esporádicos no heredados se presentan con frecuencia en personas que padecen **patologías gástricas** que determinan una alterada producción de ácido clorhídrico, como la gastritis atrófica, la anemia perniciosa o el síndrome Zollinger-Ellison.

La mayoría de los TNE (~65%) son de origen gastrointestinal o pancreático, en cuyo caso se denominan **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP)**; además, los TNE con origen primario desconocido suelen ser mayoritariamente TNE-GEP. Los TNE-GEP representan aproximadamente el 2% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal en el mundo occidental y constituyen un conjunto de enfermedades neoplásicas de una gran heterogeneidad clínica, bioquímica y biológica. Aunque comparten una serie de características histopatológicas comunes, derivan de células neuroendocrinas de amplia distribución anatómica, como las células de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), las glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), los islotes endocrinos pancreáticos (o islotes de Langerhans, tiroideos o cutáneos, y las células del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital, etc.).

La incidencia anual de los TNE-GEP en su conjunto se estima en un máximo de 3,5 casos/100.000 habitantes en la población europea y se cree que va en aumento. Aunque son poco frecuentes, su prevalencia es relativamente alta en comparación con la incidencia, debido a su larga supervivencia. Así, son los segundos tumores de mayor prevalencia derivados del tracto digestivo tras el carcinoma colorrectal (AEMPS, 2018).

La nomenclatura de los TNE-GEP es difusa y compleja. Se dividen habitualmente, según su biología y clínica, entre los que derivan de las células que componen los islotes pancreáticos de Langerhans (**TNE pancreáticos**) –suponen el 40-45% del total de los TNE-GEP– y aquellos que derivan de las células enterocromafines distribuidas a lo largo de todo el tubo digestivo (**TNE del tracto gastrointestinal** o también llamados **carcinoides gastrointestinales**) –que representan el 55-60% de los casos. La localización más frecuente, no obstante, suele ser el intestino delgado y el apéndice. La mayoría de TNE-GEP son de pequeño tamaño (y suelen diagnosticarse durante la cirugía de apendicitis), si bien aquellos que asientan en el colon suelen tener un gran tamaño y encontrarse asociados a metástasis y peor pronóstico. Los carcinoides gástricos suelen ser pequeños y rara vez forman metástasis.

Por otro lado, los TNE-GEP pueden ser **funcionantes** y cursar con síntomas, derivados bien del efecto mecánico del propio tumor o, más probablemente, de la producción de hormonas (que, liberadas a la circulación sanguínea, pueden provocar síndromes clínicos específicos); por el contrario, también pueden ser tumores **no funcionantes** (o inactivos), que tienen un comportamiento indolente y cursan sin síntomas, pues

no producen neuropéptidos hormonales. Además, dentro de los funcionantes, se pueden distinguir distintos tipos según la molécula producida (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de TNE-GEP.

Según localización	Según sintomatología	Según actividad hormonal (en su caso)
TNE carcinoides gastrointestinales (55-60%)	Funcionantes (con síndrome carcinoide) – 30%	-
	No funcionantes (ausencia de síndrome carcinoide) – 70%	-
TNE pancreáticos (40-45%)	No funcionantes – 45-60%	-
	Funcionantes – 40-55%	Gastrinoma: producción de gastrina. Síndrome de Zollinger-Ellison: dolores abdominales, diarrea y úlceras gástricas de repetición por altos niveles de ácido en el estómago
		Insulinoma: producción de insulina; síndrome de hipoglucemia, con episodios repetidos (comportamiento generalmente benigno)
		Glucagonoma: producción de glucagón; causa infrecuente de diabetes, y asociados a erupciones cutáneas (más maligno que el insulinoma)
		Vipoma: tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo (VIP); diarrea acuosa con síndrome de hipopotasemia aclorhídrica
		Ppoma: producción de polipéptido pancreático (PP); generalmente no funcionante
		Somatostatina: producción de somatostatina; suele cursar con pérdida de peso, colestasis y diarrea
		CRHoma: producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH)
		Calcitoninoma: tumor secretor de calcitonina
		GHRHoma: producción de hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)
		Neurotensinoma: producción de neurotensina
		ACTHoma: producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Otro criterio determinante en la clínica y terapéutica de los TNE-GEP es su **grado de diferenciación**. En base a ello, independientemente del lugar de origen, la OMS estableció una clasificación en:

- **TNE-GEP bien diferenciado grado 1 (G1)** o bajo grado: células tumorales similares a las normales, con tendencia a crecer lentamente, por lo cual el cáncer tiene menor agresividad. Buen pronóstico y supervivencia prolongada.
- **TNE-GEP bien diferenciado grado 2 (G2)** o grado intermedio.
- **Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado grado 3 (G3)** o alto grado: se trata de tumores muy agresivos (a diferencia de los otros dos), cuyas células pleomórficas tienen a multiplicarse y propagarse con rapidez. Pronóstico pobre y supervivencia limitada.

Como se ha sugerido, la **presentación clínica** de los TNE-GEP va a depender del órgano sobre el que se asienten y su capacidad de producir hormonas, así como de su capacidad de desarrollar metástasis. Los síntomas y signos generales de los TNE-GEP son dolor abdominal, pérdida de peso, alteración de los hábitos intestinales, y sangrado digestivo. Típicamente, este tipo de tumores suele manifestarse mediante el llamado **síndrome carcinoide**, presente en aproximadamente un tercio de los casos (sobre todo, en tumores del intestino delgado). Está caracterizado por la presencia de enrojecimientos cutáneos (rubefacción, en el 90% de los casos), diarrea secretora asociada con dolor abdominal (70%) y enfermedad cardíaca carcinoide (cardiopatía derecha con insuficiencia tricuspídea o estenosis pulmonar, en el 30% de los casos). El síndrome carcinoide se produce por la liberación de serotonina u otras sustancias vasoactivas y generalmente suele indicar la presencia de enfermedad metastásica.

Ante una sospecha en base a las manifestaciones clínicas, el **diagnóstico** de TNE-GEP suele realizarse según la determinación de los niveles séricos y/o urinarios o en el propio tejido tumoral de varios péptidos y aminos tumorales, tales como los marcadores inmunohistoquímicos sinaptofisina y/o cromogranina A². Los **test bioquímicos** son útiles tanto para confirmar el diagnóstico y orientar la localización del tumor primario, como para monitorizar la respuesta al tratamiento y durante el seguimiento de estos pacientes. Además, el tumor debe localizarse (tanto el tumor primario como sus posibles metástasis) por **pruebas de imagen** con radiofármacos, como la gammagrafía con octreótida o la tomografía por emisión de positrones con edotreótida (Cuéllar, 2018), o por pruebas de imagen anatómica, como las angiografías, la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía axial computarizada (TAC) o la ecografía. Los tumores originados en estómago, duodeno o colon se suelen detectar sin dificultad mediante endoscopia o TAC, pero no sucede lo mismo con los tumores primarios yeyuno-ileales, los cuales cursan con frecuencia con síntomas abdominales inespecíficos y pruebas radiológicas normales. La **confirmación histopatológica** en una muestra de biopsia o cirugía es indispensable (siempre que sea posible) y definitoria para un diagnóstico de TNE-GEP e investigación de su estado de desarrollo.

En general, los tumores de origen pancreático no funcionantes suelen diagnosticarse en estadios avanzados de la enfermedad; por el contrario, los tumores pancreáticos productores de hormonas suelen ser diagnosticados en estadios precoces, cuando la enfermedad es potencialmente resecable por cirugía, en cuyo caso es imprescindible su localización precisa mediante distintas técnicas de imagen como el TAC, la RNM, la ecografía endoscópica o la gammagrafía (GETNE, 2018).

Más del 80% de los TNE-GEP expresan **receptores de somatostatina** (a excepción del insulinoma que lo expresa sólo en el 50% de los casos), que son receptores acoplados a proteínas G de 7 segmentos transmembrana. Se conocen 5 subtipos de estos receptores (SSTR₁₋₅); los TNE-GEP tienen mayor expresión de los **SSTR₂**, bastante menos de SSTR₅, y el SSTR₄ se expresa muy raramente. Se encuentra una alta densidad de receptores de somatostatina en tumores neuroendocrinos como adenoma hipofisario, tumor de células de islotes pancreáticos, carcinoide, feocromocitoma, paraganglioma, cáncer de tiroides medular y carcinoma de pulmón de células pequeñas. Los tumores del sistema nervioso que incluyen meningioma, neuroblastoma y meduloblastoma también expresan a menudo una alta densidad de SSTR. Los tumores que no se sabe si se originan a partir de células endocrinas o neuronales también pueden expresar SSTR, como linfoma, cáncer de mama, cáncer de células renales, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, sarcoma y cáncer gástrico. Sin embargo, ciertas lesiones benignas también pueden expresar SSTR; por ejemplo, los granulomas activos en la sarcoidosis expresan SSTR en las células epitelioides, y las articulaciones inflamadas en la artritis reumatoide activa las expresan también, preferentemente dentro de los vasos sinoviales proliferantes. En definitiva, la expresión de SSTR no es específicamente indicativa de malignidad.

En condiciones fisiológicas, la secreción de la **somatostatina** está estimulada a nivel gastrointestinal y es regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, glucagón, ácidos grasos y de diversas hormonas gastrointestinales. También es secretada por el hipotálamo y por otras zonas del sistema nervioso central, como la región paraventricular anterior, la capa externa de la eminencia media, el órgano subcomisural y la glándula pineal. La somatostatina está implicada en otros muchos procesos fisiológicos, inhibiendo la digestión y la absorción de nutrientes por el tracto gastrointestinal, la secreción de glucagón e insulina, la motilidad gástrica, duodenal y de la vesícula biliar, y la absorción de glucosa y triglicéridos a través de la mucosa intestinal; además reduce la secreción de ácido clorhídrico, pepsina, gastrina, secretina, jugo intestinal y enzimas pancreáticas.

² En todos los pacientes con sospecha de TNE-GEP se debe determinar la cromogranina A en plasma, por ser un marcador general de este tipo de tumores. Los niveles de cromogranina A se encuentran elevados en el 60-80% de los casos y son especialmente útiles en el diagnóstico de los tumores no funcionantes. No obstante, la expresión de hormonas y péptidos circulantes en plasma puede fluctuar en el tiempo.

La somatostatina es un pequeño péptido formado por 14 aminoácidos, pero que presenta una semivida fisiológica de apenas un par de minutos. Debido a esto último, se han desarrollado diversos péptidos análogos de la somatostatina que mantienen su afinidad por los receptores respectivos pero con una semivida fisiológica prolongada (octreótida, depreótida, pentetreótida, etc.), lo que permite su uso tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Los péptidos análogos de somatostatina marcados con radionúclidos han demostrado ser una herramienta valiosa en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Entre los análogos de somatostatina radiomarcados que se han utilizado en el proceso diagnóstico y de estadificación tumoral se encuentran: ^{111}In DTPA-octreótida, ^{111}In pentetreótida, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ depreótida, y el más reciente Ga^{68} edotreótida (Cuéllar, 2018). Hasta hace escasamente dos meses, no se disponía en nuestro país de ningún radiofármaco basado en análogos de somatostatina autorizado para el tratamiento de TNE-GEP.

Grosso modo, el **tratamiento de los TNE-GEP** depende fundamentalmente de si el tumor se encuentra en una localización definida o si la enfermedad se encuentra avanzada con presencia de metástasis en otras partes del organismo.

El **tratamiento de elección** en tumores diagnosticados en estadios localizados, siempre que sea posible, consiste en realizar una **cirugía de extirpación**, bien por endoscopia o por cirugía convencional según su localización, tamaño y grado de diferenciación. Es la única opción terapéutica potencialmente curativa y suele realizarse la extirpación quirúrgica de la propia tumoración y de los ganglios próximos afectados; no obstante, ante tumores gástricos, duodenales o rectales pequeños, diferenciados y que no presenten infiltración de la pared o afectación ganglionar, se aconseja solo la extirpación endoscópica. El tratamiento farmacológico (adyuvante o complementario) posterior a la extirpación del tumor no ha demostrado beneficio clínico y no se indica actualmente fuera de la experimentación clínica.

La mayoría de casos de TNE-GEP con enfermedad en estadios iniciales son a menudo asintomáticos o solo presentan síntomas poco definidos, por lo que un alto porcentaje de pacientes presentan, en el momento del diagnóstico, metástasis hepáticas. Por tanto, el manejo de esos casos suele implicar un enfoque multimodal, que incluye cirugía, tratamiento citoreductor, tratamiento locorregional con embolización o quimioembolización hepática, radioterapia, quimioterapia convencional, interferones y análogos de somatostatina. Sin tratamiento, hasta el 80% de pacientes mueren en los cinco años posteriores al diagnóstico.

En el tratamiento de tumores inoperables (no resecables o extirpables) y en enfermedad avanzada con metástasis, no se consideran eficaces ni la quimio ni la radioterapia, y las opciones terapéuticas tienen una eficacia moderada. Se valoran fármacos dirigidos a distintas dianas moleculares, entre los que destacan los **análogos de la somatostatina** (octreótida, lanreótida) –de vida media más prolongada que la somatostatina natural– con los que se busca, mediante su unión a los receptores SSTR, disminuir la secreción de algunas sustancias y frenar el crecimiento del tumor. También se emplean el **everolimus**, un inhibidor de mTOR (*diana de la rapamicina en mamíferos*), y el **sunitinib** (un inhibidor de tirosina cinasas con un potente efecto antiangiogénico), ambos de administración oral y autorizados para el tratamiento de TNE pancreáticos bien diferenciados en progresión, al haber demostrado beneficio clínico frenando el crecimiento y la extensión tumoral con una toxicidad manejable.

Las recomendaciones vigentes de ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*) y otras sociedades médico-científicas especializadas dirigen al empleo de los análogos de la somatostatina **octreótida** o **lanreótida** como **terapia de primera línea** en algunos casos de TNE intestinales. Su eficacia clínica ha sido demostrada en el ensayo PROMID (Rimke, 2009) en pacientes *naïve* con TNE-GEP no resecables, metastásicos y bien diferenciados (G1-G2), funcionantes o inactivos con el tumor primario localizado en el intestino delgado (o de origen desconocido si se sospecha de origen intestinal, habiendo descartado origen pancreático u otro). Estos fármacos consiguen aumentar significativamente, frente a placebo, el tiempo hasta la progresión, logrando un freno en el crecimiento tumoral.

Actualmente, se plantea incluso que algunos pacientes con TNE-GEP loco-regional avanzado o con metástasis distantes cuyo tumor sea no funcionante, de bajo grado (G1) y enfermedad estable quizá no deban ser tratados farmacológicamente, sino que podría ser suficiente con una monitorización clínica (enfoque “*watch and wait*”) hasta detectar una potencial progresión de la enfermedad, en cuyo caso sí se recurriría al tratamiento con octreótida o lanreótida. El empleo en segunda línea de everolimus, interferón alfa-2b o sunitinib (éste solo en tumores pancreáticos) se limita a TNE-GEP bien diferenciados G1 o en tumores G2 si se demuestra que el tumor no sobreexpresa los receptores de somatostatina.

No obstante, según la extensión de la enfermedad y velocidad de crecimiento se puede valorar también tratamiento con **quimioterapia convencional** en primera línea (generalmente, cisplatino o carboplatino más etopósido), sobre todo en tumores neuroendocrinos de origen pancreático, pulmonar y tumores de origen gastrointestinal pobremente diferenciados G3 (Pavel, 2016).

ACCIÓN Y MECANISMO

El **lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida** es un nuevo radiofármaco capaz de unirse a los receptores de la somatostatina – presentes en un gran número en muchos casos de TNE-GEP – y emite radiactividad que provoca la destrucción de las células tumorales a las que se ha unido, mientras que su efecto en las células vecinas es pequeño. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

La molécula de oxodotreótida es un análogo de la somatostatina que presenta una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (SSTR2), por lo que es capaz de fijarse a las células malignas de los tumores que los sobreexpresan. A las concentraciones autorizadas en las dosis en que se emplea el medicamento, el péptido oxodotreótida no ejerce ningún efecto farmacodinámico relevante. No obstante, se encuentra radiomarcado por el lutecio 177 (^{177}Lu), un isótopo del lutecio (elemento químico del grupo de los metales, frecuentemente ubicado en la serie química de los lantánidos o “tierras raras”) que actúa como radionúclido: el ^{177}Lu se desintegra y en ese proceso emite radiación β^- con una penetración tisular suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.

En resumen, el mecanismo de acción de ^{177}Lu oxodotreótida combina la fijación e internalización sitio-específica que aporta la porción peptídica y las propiedades antitumorales del radionúclido quelado a la fracción DOTA de la molécula. Los receptores SSTR2 se internalizan tras unir el ligando oxodotreótida y, una vez en el interior de la célula tumoral diana, se libera la radioactividad citotóxica. Así, se comprende que antes de iniciar el tratamiento con el radiofármaco se deba confirmar, mediante una prueba de imagen (gammagrafía o PET), que la sobreexpresión de receptores de somatostatina en el tejido tumoral da lugar a una captación al menos tan alta como la captación hepática normal. Este fármaco continúa la vía abierta por el indio (^{111}In) pentetreótida, que fue el primero autorizado (en 1995 en España), en su caso con fines diagnósticos, como radionúclido dirigido al receptor mediante un péptido que mimetiza la estructura de una hormona humana (en este caso, la somatostatina).

ASPECTOS MOLECULARES

La oxodotreótida es un análogo de la somatostatina. La mayoría de los análogos de somatostatina empleados en diagnóstico y terapéutica (octreótida, pentetreótida, depreótida, lanreótida, pasireótida, etc.) son derivados peptídicos constituidos por una cadena de 5 a 10 aminoácidos. Oxodotreótida, también llamado **DOTA-TATE**, deriva del péptido tirosina-3-octreotato o TATE (verdadero análogo de la somatostatina), que a su vez es un derivado de octreótida en el que la fenilalanina en posición 3 se sustituye por tirosina y el treoninol

en posición 8 por treonina. El dominio TATE está unido a un agente quelante de metales llamado DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), donde se unirá el radionúclido emisor de radiación beta ^{177}Lu .

La oxodotreótida es una molécula ciclada a través de un puente disulfuro entre los residuos SH de dos cisteínas (Figura 1) que tiene una fórmula molecular de $\text{C}_{65}\text{H}_{90}\text{N}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2$ y un peso molecular de 1435,63 g/mol; se presenta en forma de polvo blanquecino altamente soluble en agua y no es higroscópica.

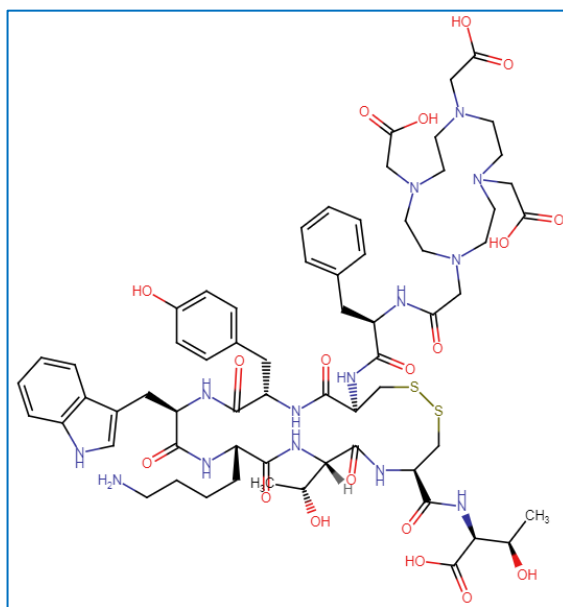


Figura 1. Estructura química de oxodotreótida.

Como se ha sugerido, la **oxodotreótida** [L-treonina N-((4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il)acetil)-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-L-cisteinil-cíclico (2,7)-disulfuro] está estrechamente relacionada con:

- la **octreótida**: D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-L-cisteinil-L-treoninol cíclico (2-7)-disulfuro,
- y la **edotreótida**: L-cisteinamida, N-((4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il)acetil)-D-fenilalanil-L-cisteinil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil)-cíclico (2-7)-disulfuro.

El lutecio-177 (^{177}Lu), con un periodo de semidesintegración ($t_{1/2}$) de 6,647 días (160 horas), se desintegra dando lugar a hafnio (^{177}Hf) estable, mayoritariamente (en un 79%) mediante la emisión de radiación β^- con una energía máxima de 0,497 MeV, siendo la energía β^- media de aproximadamente 0,13 MeV; la penetración tisular máxima de la radiación β^- es de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm). Además, en su desintegración, el ^{177}Lu también emite una parte de radiación gamma de baja energía, a 113 keV (6,2 %) y 208 keV (11 %) (EMA, 2017). La molécula radiomarcada de oxodotreótida que emerge como nuevo fármaco (^{177}Lu -oxodotreótida) presenta la fórmula molecular $\text{C}_{65}\text{H}_{87}\text{LuN}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2$ y un peso molecular de 1609,554 g/mol.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un único ensayo pivotal de fase 3 (NETTER-1) –confirmatorio de seguridad y eficacia– abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico y multinacional, estratificado y controlado el con el comparador activo octreótida en pacientes adultos con tumor neuroendocrino del intestino delgado

(tumor carcinoide del intestino medio) inoperable, en progresión, bien diferenciado, positivo para los receptores de somatostatina (confirmado mediante diagnóstico previo con ^{111}In pentetreótida).

Para proceder a la aleatorización, los pacientes debían de haber sido tratados con una dosis fija de 20 o 30 mg de octreótida cada 3-4 semanas y durante al menos las 12 semanas anteriores al inicio del ensayo, y presentar progresión de la enfermedad según criterios RECIST³ y un índice Ki67⁴ $\leq 20\%$. Cabe destacar que del estudio se excluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min (indicativo de insuficiencia renal), con embarazo o lactancia, tratamiento previo con radionúclidos dirigidos al receptor, o pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o diabetes no controladas. La variable primaria (de eficacia) del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), medida por evaluación radiológica independiente según criterios RECIST. Entre las variables secundarias, se consideraron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), el tiempo hasta la progresión del tumor (TPT), la seguridad y tolerabilidad del medicamento y la calidad de vida relacionada con la salud, medida por los cuestionarios específicos EORTC QLQ-30 (Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer) y su módulo G.I.NET21, específico para tumores neuroendocrinos.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran las principales características basales de la población de pacientes incluida en el estudio, que estuvieron bastante balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. También se presentan los resultados más importantes obtenidos tras el punto de corte de eficacia (una vez que se alcanzó la cifra pre-establecida de 74 eventos de progresión de la enfermedad o muerte) en el análisis estadístico primario del conjunto de datos de todos los pacientes aleatorizados, realizado por *intención de tratar* –que incluye datos de todos los pacientes aleatorizados en base al grupo al que se han asignado inicialmente y no al tratamiento recibido finalmente (Strosberg, 2017). La causa primaria de la interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad “confirmada centralmente” (16,4% de pacientes en el grupo de tratamiento y 51,3% en el grupo control).

TABLA 1. Principales características y resultados de eficacia obtenidos en el ensayo clínico pivotal NETTER-1.

Brazo de tratamiento	^{177}Lu oxodotreótida	Control
Tratamiento recibido	7400 MBq/8 semanas (4 dosis i.v.), administradas junto a una solución de aminoácidos. Tratamiento de base: 30 mg octreótida/4 semanas.	60 mg octreótida/4 semanas (i.m.)
	Administraciones s.c. de rescate con octreótida si los pacientes experimentaban síntomas clínicos sugerentes de tumor carcinoide (enrojecimiento, diarrea, etc.).	
Número de pacientes aleatorizados (N total = 229)	116	113
Edad (mediana, años)	64	65
Índice de masa corporal (media, kg/m ²)	25,6	26,0
Sexo (% mujeres)	46%	53%
Raza (% blancos caucásicos)	79%	85%
Tiempo desde el primer diagnóstico	45,7	57,8

³ Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor; RECIST*). Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Requiere un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Nuclear Magnética (RNM). Los tipos de respuesta que, según estos criterios, un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

⁴ La proteína nuclear Ki67 está estrechamente asociada con la proliferación celular (está presente durante todas las fases del ciclo celular, pero en mayor nivel durante la fase S) y la transcripción ribosomal del ARN. Los niveles de expresión de este marcador de proliferación son ampliamente utilizados como un índice del pronóstico de pacientes con diversos tipos de tumores. Concretamente, el índice ki67 mide el porcentaje de núcleos de células tumorales con marcaje positivo para dicha proteína; a mayor valor del índice Ki67, peor pronóstico y menor supervivencia.

(meses, mediana)		
Tiempo desde la primera progresión tras diagnóstico (meses, mediana)	20,2	23,4
Localización del tumor primario (% de pacientes con tumor en íleo)	74,1%	72,6%
Presencia de metástasis (% pacientes)	100%	98%
Cirugía oncológica previa de cualquier tipo (% pacientes)	80,2%	83,2%
Variable primaria		
Supervivencia libre de progresión (SLP) (meses, mediana) (IC _{95%})	No alcanzada (pacientes con progresión confirmada: 21; 18%)	8,5 (5,8-9,1) (pacientes con progresión confirmada: 70; 62%)
HR: 0,177 (0,108; 0,289); p<0,0001		
Variables secundarias		
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (n; %) (IC _{95%})	15 (14,7%) (7,8-21,6)	4 (4%) (0,2-7,8)
p=0,0141		
Supervivencia global (SG) (meses, mediana; IC _{95%})	No alcanzada (muertes: 17; 14,7%)	27,4 (20,1-n.e.) (muertes: 31; 27,4%)
HR: 0,459 (0,254; 0,830); p=0,0094		
Tiempo hasta la progresión del tumor (meses, mediana)	No alcanzada	8,7 (6,0-11,1)
HR: 0,137 (0,077; 0,242); p<0,0001		

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea; HR: *hazard ratio* o cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; n.e.: no establecido.

El análisis *post-hoc* de los datos, realizado tras un segundo punto de corte un año posterior, permitió confirmar los resultados extraídos del análisis primario, hallando una mediana de SLP de 28,4 meses para el brazo de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida frente a los 8,5 meses del brazo control (HR: 0,214; IC_{95%} de 0,139 a 0,331; p<0,0001). En esa actualización se seguía una tendencia similar en el número de muertes (28 y 43 en el grupo de tratamiento y el control, respectivamente), si bien tampoco se había alcanzado aún la mediana de SG en el brazo de tratamiento, por lo que se prevé efectuar un análisis final de SG cuando se acumulen 158 muertes (o, si ocurriera antes, a los 5 años desde la aleatorización del último paciente). En relación con la calidad de vida, los resultados hasta la semana 84 indican una mejoría de los pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida en comparación con el grupo control.

En la evaluación de la eficacia, la EMA también valoró los hallazgos de un estudio de soporte de fase I/II (ERASMUS) realizado en Holanda, unicéntrico, abierto y de un solo brazo, que incluyó 1214 pacientes con tumores positivos para receptores de somatostatina, entre los que había 360 con TNE-GEP. La TRO varió entre el 33,3 y el 60,9% en el global de pacientes con TNE-GEP tratados con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida, mostrando aquellos de origen pancreático y del intestino anterior o proximal los mejores resultados (60,9% y 58,3%, respectivamente). La mediana de la duración de la respuesta para TNE-GEP osciló entre 15,3 y 22,3 meses.

El meta-análisis realizado con los datos integrados de un total de 385 pacientes incluidos en los ensayos NETTER-1 (N=232) y ERASMUS (N=153) indicó que la TRO se situaba en el 17,5% para pacientes tratados con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida frente al 3,6% con octreótida, mientras que la duración de la respuesta también era mayor (mediana de 9,4 meses frente a 1,9 meses). La mediana de SLP, en ese análisis integrado, alcanzó los 26,9 meses con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida y se quedaba en 8,5 meses con el comparador activo octreótida (HR: 0,168; IC_{95%} de 0,117 a 0,243; p<0,0001) (EMA, 2017).

Desde el punto de vista de la **seguridad clínica**, los datos proceden de 811 pacientes incluidos en el estudio ERAMUS y de 134 pacientes del ensayo pivotal NETTER-1 (N total=945 pacientes), quienes recibieron al menos una dosis de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida. Las reacciones adversas más comunes en los pacientes que recibieron el nuevo fármaco fueron náuseas y vómitos, que ocurrieron, respectivamente, en el 58,9 y el 45,5% de los pacientes, y mayoritariamente al inicio de la infusión intravenosa; no obstante, éstos han sido atribuidos a la administración concomitante de aminoácidos con el objeto de la protección renal. Debido a la toxicidad de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida sobre la médula ósea, los efectos adversos hematológicos eran previsibles, describiéndose trombocitopenia (25%), linfopenia (22,3%), anemia (13,4%) y pancitopenia (10,2%), todos ellos transitorios y reversibles. Sin embargo, a pesar de un descenso notable en los recuentos de células B, no se describió una mayor tasa de infecciones. Otros efectos adversos notificados con alta frecuencia fueron fatiga (27,7%) y reducción del apetito (13,4%).

La incidencia de eventos adversos graves (grado ≥ 3) relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida (30,4%) en comparación con los pacientes tratados con octreótida en el ensayo NETTER-1 (4,5%). Entre ellos cabe destacar la linfopenia (8%), las náuseas y los vómitos (3,6% cada uno) y la trombocitopenia (2,7%). En ninguno de los brazos se describió ni un solo caso de muerte relacionada con toxicidad del tratamiento.

En relación a las reacciones adversas cualitativamente relevantes, mención especial merece el posible desarrollo de neoplasias sanguíneas malignas y premalignas irreversibles, tales como el síndrome mielodisplásico (un total de 16 casos de debut diferido) y la leucemia aguda, que se han observado, respectivamente, en torno a 28 y 55 meses tras el final del tratamiento con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida, si bien estos casos podrían atribuirse en parte a los tratamientos de quimioterapia previos. Por otro lado, habida cuenta de que ¹⁷⁷Lu oxodotreótida se excreta en >70% en 48h por vía renal y de que se ha descrito una tendencia de deterioro progresivo de la filtración glomerular y nefropatía a largo plazo tras exposición al radiofármaco (Löser, 2018), la nefrotoxicidad debe ser valorada en el perfil toxicológico del mismo. Adicionalmente a la infusión de aminoácidos para prevenir un daño renal excesivo, en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda una evaluación rigurosa del beneficio-riesgo (está contraindicado en pacientes con insuficiencia grave). Por último, en el ensayo NETTER-1, 22 pacientes (19,7%) tratados con ¹⁷⁷Lu oxodotreótida mostraron niveles elevados (evento adverso grado 3 o 4) de gamma-glutamyl transferasa; por tanto, si se considera la elevada captación hepática del radiofármaco, no se puede descartar el riesgo de toxicidad hepática (EMA, 2017).

ASPECTOS INNOVADORES

Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótida es un nuevo radiofármaco capaz de unirse a los receptores de la somatostatina –sobre todo, a los SSTR₂, presentes en un gran número en muchos casos de TNE-GEP– y provocar la destrucción de las células tumorales a las que se ha unido mediante la emisión de radiación beta, mientras que su efecto en las células vecinas es pequeño. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos. Teniendo en cuenta la consideración de enfermedad rara que reciben los TNE-GEP, el medicamento ha recibido la designación como **huérfano**.

La eficacia y la seguridad clínicas de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas mediante un único ensayo clínico pivotal de fase 3 (NETTER-1), abierto, aleatorizado, multicéntrico y controlado con octreótida como el mejor tratamiento sintomático disponible. Los datos de este estudio, aún en marcha, aportan evidencia suficiente para pacientes con tumor carcinoide del intestino medio, pero con un escaso número de pacientes con tumores del intestino proximal y distal. Sin embargo, los resultados de eficacia del estudio holandés de soporte, de fase 1/2 y de brazo único (ERASMUS),

sugieren que ^{177}Lu oxodotreótida –usado allí como medicamento de uso compasivo– también puede ejercer un efecto antitumoral significativo, y posiblemente superior, en pacientes con tumores neuroendocrinos de origen pancreático y de intestino proximal y distal. Por tanto, dada la baja prevalencia de este tipo de tumores, la evidencia limitada se puede considerar suficiente para justificar la extensión de indicación a todos los subtipos de TNE-GEP, independiente de su origen primario. No se ha evaluado la eficacia de ^{177}Lu oxodotreótida en pacientes con metástasis cerebrales.

El ensayo pivotal NETTER-1 cumplió su punto final primario de eficacia, demostrando que ^{177}Lu oxodotreótida induce una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión: en el análisis primario de los datos, mientras que para el brazo control la mediana de SLP se situó en 8,5 meses, la mediana para el grupo tratado con ^{177}Lu oxodotreótida no había sido alcanzada; sí se alcanzó, creciendo hasta los 28,4 meses, en una posterior actualización de los datos, lo que implica una reducción del 82 % del riesgo de un paciente de progresar o fallecer en tratamiento con ^{177}Lu oxodotreótida en comparación con octreótida ($p < 0,0001$). Estos datos, unidos a los resultados para las variables secundarias previamente comentados (TRO, SG, tiempo hasta la progresión y calidad de vida) evidencian que el nuevo fármaco cumple la hipótesis planteada por los investigadores de superioridad respecto al mejor tratamiento disponible. También se debe destacar que, si bien la mediana de supervivencia global tampoco ha sido alcanzada para el brazo de ^{177}Lu oxodotreótida con la actualización de los datos (motivado, en parte, porque más de la mitad de pacientes aún continúan en el estudio en marcha), mantiene una tendencia favorable en comparación con los 27,4 meses descritos en el brazo de octreótida.

El diseño del estudio pivotal y la selección de variables de eficacia se consideran adecuados y, aunque la dosis empleada de octreótida como control activo (60 mg) supera su dosis autorizada, se asume como una práctica común y aceptada en clínica en pacientes con progresión tras la dosis estándar.

Por otro lado, el perfil toxicológico de ^{177}Lu oxodotreótida parece, en principio, manejable, pues los eventos adversos hematológicos son transitorios (si bien hacen indispensable la monitorización de recuentos sanguíneos) y las frecuentes náuseas y vómitos se achacan a la infusión concomitante de aminoácidos con el objetivo de protección renal. Sin embargo, puesto que la exposición a radiación ionizante se ha relacionado con la inducción del cáncer y desarrollo de defectos hereditarios, se plantea la incertidumbre de un mayor riesgo de desarrollo de síndrome mielodisplásico y otros trastornos mieloproliferativos, por lo que se hace necesario disponer en un futuro de nuevos datos de seguridad a largo plazo que permitan confirmar que los riesgos de la radiación son, al menos, menores que los de la propia enfermedad. No se debe olvidar tampoco el potencial riesgo de crisis hormonales, debido a que el propio fármaco provoca la lisis de células tumorales productoras de hormonas, si bien estos son infrecuentes y manejables con tratamiento adecuado.

El tratamiento con ^{177}Lu oxodotreótida requiere de la interrupción del tratamiento, en la medida de lo posible y al menos 4 semanas antes, con otros análogos de somatostatina de larga duración de acción, que puedan unirse y competir por la misma diana farmacológica (los receptores de somatostatina); en los días previos sí podrían emplearse análogos de acción corta, como se ha hecho en el ensayo clínico pivotal.

En definitiva, si se valora que algunos estudios apuntan a que solo el 35% de los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados sobreviven más de 5 años, se entiende que la mejora de la supervivencia libre de progresión que aporta ^{177}Lu oxodotreótida va a tener relevancia terapéutica, si bien ésta debe considerarse moderada, especialmente en casos de enfermedad metastásica, la cual, una vez diagnosticada, suele implicar mal pronóstico (con presencia de metástasis múltiples, inoperables y relativamente refractarias a quimio y radioterapia).

Lutecio (^{177}Lu) oxodotreótida emerge como el primer radiofármaco disponible en España que está específicamente dirigido a los receptores de somatostatina para el tratamiento de TNE-GEP, abriendo una nueva vía mecánica en el tratamiento de estos tumores. A falta de conocer las consideraciones derivadas del *Informe de Posicionamiento Terapéutico* de la AEMPS, parece que se puede posicionar como una alternativa preferente en primera línea para el tratamiento de pacientes con tumores no operables, avanzados y bien

diferenciados (G1-G2), con una eficacia superior a las opciones de tratamiento disponibles hasta ahora (octreótida y, previsiblemente, también lanreótida). Aporta, por tanto, un beneficio clínico, pero no supone una innovación disruptiva en el tratamiento de la patología: representa un tratamiento paliativo que puede mejorar la calidad de vida del paciente pero no aborda la cura de la enfermedad. Ya que las pruebas de diagnóstico por imagen previas son necesarias para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del nuevo tratamiento, la realización de dicho diagnóstico mediante el empleo de la molécula de oxodotreótida radiomarcada permitiría conocer de antemano la potencial absorción de ¹⁷⁷Lu oxodotreótida por el tumor, como paso previo para que ejerza su efecto citotóxico.

VALORACIÓN

LUTECIO (¹⁷⁷Lu) OXODOTREOTIDA

▼ Lutathera® (Advanced Accelerator Applications)

Grupo Terapéutico (ATC): V10XX. PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS TERAPÉUTICOS, VARIOS.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos al receptor de la somatostatina, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

INNOVACIÓN MODERADA ().** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Octreótida	Sandostatin	Novartis	1993
Indio (¹¹¹ In) pentetreótida	Octreoscan	Mallinckrodt Radiopharmaceuticals	1995
Lanreótida	Somatulina	Ipsen Pharma	1996
Galio (⁶⁸ Ga) edotreótida	Somakit TOC	Advanced Accelerator Applications	2017

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Lutathera® (lutecio oxodotreótida). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171226001/FT_1171226001.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreótida (SomaKit TOC®) en la localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados. IPT, 23/2018. V1. Publicación a 21 de junio de 2018.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Galio (⁶⁸Ga) edotreótida (SomaKit TOC®) en diagnóstico de tumores neuroendocrinos. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(413): 438-42.
- **European Medicines Agency (EMA).** Lutathera®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMEA/H/C/004123/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE).** Tumores neuroendocrinos – Colección Oncovida. 2018. Disponible en: https://getne.org/wp-content/uploads/2018/01/F_Oncovida24-Tumores-Neuroendocrinos-TNE.pdf
- **Löser A, Schwarzenböck SM, Heuschkel M, Willenberg HS, Krause BJ, Kurth J.** Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate: dosimetry, nephrotoxicity, and the effect of hematological toxicity on survival. *Nucl Med Commun.* 2018; 39(3): 236-46. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000795.
- **Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al.** Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 172-85. DOI: 10.1159/000443167.
- **Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. PROMID Study Group.** Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4656-63. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- **Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. NETTER-1 Trial Investigators.** Phase 3 Trial of (¹⁷⁷Lu)-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376(2): 125-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.