

**IMPACTO DO PET-CT COM 68GA-DOTATATE  
VERSUS CINTILOGRAFIA EM GAMA CAMERA COM  
111IN-OCTREOTIDE NOS PACIENTES PORTADORES  
DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

**MARCELO CAVICCHIOLI**

**Tese apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para a obtenção do título de Doutor  
em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**

**São Paulo  
2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Cavicchioli, Marcelo

**Impacto do PET-CT com 68Ga-DOTATATE versus cintilografia em gama camera com 111In-OCTREOTIDE nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos** / Marcelo Cavicchioli – São Paulo, 2019.

119p.

Tese(Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. Tumores Neuroendócrinos/Neuroendocrine Tumors. 2. Cintilografia/Radionuclide Imaging. 3. Octreotide/Octreotide. 4. PET-CT/CT-PET. 5. 68Ga-DOTATATE/DOTATATE gallium Ga-68

## **DEDICATÓRIA**

**A Jesus Cristo, o Filho do Deus Vivo**

que me concedeu a oportunidade de nascer de novo.

**Aos meus pais**

que são a origem de tudo e que incentivaram minha caminhada.

**À minha esposa Daniela, aos meus filhos Bruna e Lucas e irmãs**

**Alessandra e Fernanda**

pelo amor, carinho, atenção, apoio e paciência.

“O homem não pode receber coisa alguma se do céu não lhe for concedido”.

(João 3:27)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima pela orientação neste trabalho, pela paciência, competência, integridade e dedicação que influenciaram minha vida profissional e pessoal.

Às biomédicas do Setor de Medicina Nuclear (Regina, Débora, Juliana, Andrea, Danielle e Tatiane) e à Suely Francisco da Biblioteca, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

## RESUMO

Cavicchioli M. **Impacto do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE versus cintilografia em gama camera com  $^{111}\text{In}$ -OCTREOTIDE nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos.** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

**Objetivo:** Comparar as modalidades diagnósticas do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE versus cintilografia em gama camera com  $^{111}\text{In}$ -octreotide nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos e a avaliação da medida do seu impacto na mudança de terapia. **Método:** Quarenta e um pacientes com tumores neuroendócrinos confirmados histologicamente foram incluídos e foram submetidos a cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide e PET-CT de corpo inteiro com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Imagens de ambas as modalidades foram comparadas em uma análise paciente a paciente com avaliação do impacto da detecção de lesões adicionais na mudança de conduta. **Resultados:** Significativamente mais lesões foram detectadas no PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE quando comparado a cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide. Lesões adicionais foram mais frequentemente visualizadas no fígado e nos implantes em alças intestinais. Mudanças na conduta devido a informações adicionais oferecidas pelo PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ocorreram em cinco dos 41 pacientes (12,2%). Três dos 41 pacientes (7,3%) apresentaram mudança de conduta intermodalidade e dois dos 41 (4,9%) mudança intramodalidade. **Conclusão:** O PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE demonstrou-se superior para a detecção de tumores neuroendócrinos comparativamente à cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide, traduzida em parte na mudança de conduta terapêutica.

**Descritores:** Tumores Neuroendócrinos. Cintilografia. Octreotide. PET-CT/CT-PET.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE

## SUMMARY

Cavicchioli M. [Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT *versus* conventional  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy in neuroendocrine tumors patients carrier]. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

**Purpose:** Compare the detectability of the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT with conventional  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy in neuroendocrine tumors patients carrier and the measure of its impact in therapy change. **Method:** Forty one patients with a histologically confirmed diagnosis of neuroendocrine tumors were included and underwent conventional  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy and whole body  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT. Images of both modalities were compared in a patient by patient analysis determining additional lesions and the impact of detecting additional lesions in the therapy change. **Results:** Significantly more lesions were detected on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT *versus* conventional  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy. Additional lesions were mostly frequent visualized in liver and implants in intestinal loops. Change in management due additional information given by  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT occurred in 5 of 41 patients (12.2%). Three of 41 patients (7.3%) presented a intermodality change and 2 of 41 (4.9%) had a intramodality change. **Conclusion:**  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT is superior for the detection of neuroendocrine tumors compared to conventional  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy with impact in the therapy change.

**Key-words:** Neuroendocrine Tumors. Radionuclide Imaging. Octreotide. DOTATATE gallium Ga-68

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Imagens planares na projeção anterior e posterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando concentração anômala na projeção epigástrica e imagem de fusão de SPECT-CT hepático sem evidências de doença ..... 81
- Figura 2** Imagens de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando áreas de concentração anômala na projeção perigástrica correspondendo a linfonodomegalias calcificadas e ainda sítio adicional no parênquima hepático correspondendo a nódulo ..... 81
- Figura 3** Imagens planares na projeção anterior e posterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando distribuição fisiológica. 82
- Figura 4** Imagens metabólica e de fusão de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando área de concentração anômala na projeção cefálica pancreática remanescente retratada como formação nodular à imagem tomográfica ..... 83
- Figura 5** Imagem planar na projeção anterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando áreas de concentração anômala no mediastino, miocárdio, parênquima hepático e alças intestinais ..... 87
- Figura 6** Imagem metabólica de PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE na projeção anterior mostrando áreas de concentração anômala na região cervical à esquerda, mediastino, miocárdio, parênquima hepático, alças intestinais e mama esquerda ..... 87

**Figura 7** Imagem de fusão de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando área adicional nodular na mama esquerda ..... 87



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Dados das características clínico-patológicas dos TNE em função do grau e atividade proliferativa.....	4
<b>Tabela 2</b>	Dados descritivos da origem dos sítios tumorais e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente, 2019.....	72
<b>Tabela 3</b>	Dados descritivos do grau de diferenciação tumoral e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	72
<b>Tabela 4</b>	Dados descritivos da indicação dos estudos e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	73
<b>Tabela 5</b>	Dados descritivos dos pacientes tratados e não tratados e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	73
<b>Tabela 6</b>	Dados descritivos dos tipos de tratamentos pregressos realizados e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	74

<b>Tabela 7</b>	Dados descritivos dos sítios detectados e seus respectivos valores médio de SUV máx. para o total de 41 pacientes submetidos ao estudo de $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Hospital A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	75
<b>Tabela 8</b>	Dados descritivos do número de pacientes com positividade em ambos os estudos para cada sítio de acometimento tumoral detectado. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	76
<b>Tabela 9</b>	Dados descritivos da positividade e negatividade de ambos os estudos e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	76
<b>Tabela 10</b>	Dados descritivos dos sítios com achados discordantes ( $^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}-$ ) e suas respectivas porcentagens para cinco pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	77
<b>Tabela 11</b>	Dados descritivos de sítios adicionais detectados exclusivamente pelo estudo de $^{68}\text{Ga}$ em 11 pacientes com estudos concordantes ( $^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}+$ ). A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	78
<b>Tabela 12</b>	Dados descritivos da categorização para orientação de conduta e os respectivos impactos na mudança de conduta e o número de pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	79

<b>Tabela 13</b>	Dados descritivos das lesões adicionais ao estudo de <sup>68</sup> Ga-DOTATATE, respectiva conduta e o número de pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.....	85
------------------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	<sup>18</sup> F-2-Fluoro2-Deoxiglicose
<b>CBR</b>	Colégio Brasileiro de Radiologia
<b>CCAS</b>	Cintilografia Convencional com Análogos da Somatostatina Radiomarcados com <sup>111</sup> In-DTPA-octreotide
<b>CNEN</b>	Comissão Nacional de Energia Nuclear
<b>CT</b>	Tomografia Computadorizada
<b>DTPA</b>	Ácido Dietilenotriamino-Pentacético
<b>E</b>	Especificidade
<b>EAH</b>	Embolização Arterial Hepática
<b>GEP</b>	Gastro-enteropancreáticos
<b>IPEN</b>	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
<b>MIBG</b>	meta-Iodobenzilguanidina
<b>mTOR</b>	Receptor Alvo da Rapamicina nos Mamíferos
<b>NEM</b>	Neoplasia Endócrina Múltipla
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PET</b>	Tomografia por Emissão de Pósitrons
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>RX</b>	Raio X
<b>S</b>	Sensibilidade
<b>SPECT</b>	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
<b>SSTR</b>	Receptores de Somatostatina
<b>SUV</b>	Valor Padrão de Captação
<b>TNE</b>	Tumores Neuroendócrinos
<b>US</b>	Ultrassom
<b>USE</b>	Ultrassom Endoscópico

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	Tumores neuroendócrinos.....	1
1.2	Biologia celular e patologia dos tumores neuroendócrinos .....	3
1.3	Aspectos clínicos dos tumores neuroendócrinos.....	5
1.4	Bioquímica e marcadores teciduais dos tumores neuroendócrinos.....	6
1.5	Modalidades diagnósticas nos tumores neuroendócrinos .....	8
1.6	Tratamento dos tumores neuroendócrinos .....	14
1.6.1	Cirurgia dos tumores neuroendócrinos.....	15
1.6.2	Terapias direcionadas hepáticas nos tumores neuroendócrinos.....	17
1.6.3	Tratamento clínico dos tumores neuroendócrinos.....	20
1.7	Imagens moleculares dos tumores neuroendócrinos na medicina nuclear.....	28
1.7.1	Cintilografia com Peptídeos Sintéticos Análogos da Somatostatina..	28
1.7.2	PET-CT com 18F-FDG nos TNE .....	33
1.8	Desempenho da cintilografia convencional com análogos da somatostatina nos tumores neuroendócrinos .....	34
1.9	Desempenho do PET-CT com <sup>68</sup> Ga-DOTATATE e similares nos tumores neuroendócrinos .....	36
1.9.1	Estudos Preliminares.....	38
1.9.2	Estudos Prospectivos .....	39
1.9.3	Estudos Retrospectivos.....	50
1.9.4	Estudos de Revisão e Meta-análises.....	56
<b>2</b>	<b>A MOTIVAÇÃO PARA A EXECUÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>62</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>64</b>
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>65</b>
4.1	Desenho do estudo .....	65

4.2	População do estudo .....	65
4.3	Critérios de inclusão .....	66
4.4	Critérios de exclusão .....	66
4.5	Aspectos Éticos .....	66
4.6	Metodologia .....	67
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>71</b>
5.1	Caracterização da Amostra .....	71
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>99</b>

## **ANEXO**

**Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

## **APÊNDICE**

**Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Os tumores neuroendócrinos (TNE) constituem um grupo heterogêneo e raro de tumores que têm em comum suas células originárias da crista neural e a característica de superexpressarem receptores de somatostatina (SSTR) (BARAKAT et al. 2004). Correspondem a cerca de 1,25% de todos os tumores humanos e geralmente apresentam comportamento indolente e crescimento lento (MODLIN et al. 2003).

Os TNE gastro-enteropancreáticos (GEP) são substancialmente raros comparados com adenocarcinoma, com incidência de cerca de dois a cinco casos por 100.000. Cerca de 0,46% de todas os cânceres são chamados TNE de origem broncopulmonar ou gastrointestinal (MODLIN et al. 2003).

A incidência e a prevalência dos TNE têm aumentado substancialmente, particularmente pelo reflexo do aumento diagnóstico dos incidentalomas e lesões benignas e pela maior disponibilidade de acesso aos métodos diagnósticos endoscópicos, radiológicos e cintilográficos (MODLIN et al. 2003).

O comportamento clínico dos TNE é extremamente variável, diferindo de acordo com o sítio primário, com sintomas variando de um diagnóstico incidental até efeitos de massa com obstrução e síndromes sintomáticas pela secreção de aminas bioativas, muitas vezes ocasionando um

significativo atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Há também diferenças significativas em termos de prognóstico, com sobrevida global referente aos insulinomas da ordem de 97% em cinco anos e de 30% para os TNE pancreáticos não funcionantes e clinicamente silenciosos (REHFELD 1998; MODLIN et al. 2005).

Embora alguns centros especializados tenham reportado aumento da sobrevida ao longo do tempo para os TNE GEP, dados levantados nos Estados Unidos revelam que a incidência dos carcinóides do intestino delgado e do sistema digestivo ajustada à idade aumentou 460% e 720%, respectivamente, ao longo de 30 anos (1973 a 2003) e que a sobrevida global em cinco anos (em torno de 60%) não se modificou substancialmente para os tumores de intestino delgado desde 1973, achado decepcionante e explicado, em parte, pela dificuldade diagnóstica até então e a falta de investimento para estudos deste tipo tumoral (MODLIN et al. 2003).

A localização dos tumores primários e detecção de metástases são pontos cruciais para elaboração, planejamento e otimização de estratégias terapêuticas (MODLIN et al. 2008).

Os TNE de crescimento insidioso são melhores tratados cirurgicamente, mas a presença de metástases ou doença irrissecável pode poupar o paciente de cirurgias desnecessárias. Os TNE são frequentemente de difícil localização devido ao pequeno tamanho, multiplicidade e presença em órgãos ocultos além de mudanças morfológicas causadas por cirurgias pregressas, apresentando taxas de detecção de 22 a 45% para gastrinomas e tumores de intestino delgado, mesmo contando com todo arsenal



diagnóstico morfológico como raio X (RX), tomografia computadorizada (CT) e ressonância nuclear magnética (RNM) (OBERG e ERIKSSON 2005a; MODLIN et al. 2008).

Quando diagnosticados precocemente, seu tratamento é efetivo, e principalmente cirúrgico, sendo raras as apresentações metastáticas nessas situações (FERNANDES et al. 2002).

A suspeita diagnóstica pode ser levantada devido aos sintomas de diarreia, perda de peso e erupções cutâneas associados à produção hormonal (FERNANDES et al. 2002).

Entretanto, especialmente nos pacientes oligossintomáticos, algumas vezes o diagnóstico é obtido apenas em estádios avançados, quando o tumor é irressecável ou o quadro metastático se faz presente (FERNANDES et al. 2002).

## **1.2 BIOLOGIA CELULAR E PATOLOGIA DOS TNE**

As células neuroendócrinas estão distribuídas através do trato gastrointestinal, células das ilhotas pancreáticas, células neuroendócrinas dentro do epitélio respiratório, células de Merckel na pele e células parafoliculares tireoideanas. Essas células compartilham a capacidade distintiva comum de produção de peptídeos e aminas biogênicas como serotonina, somatostatina, histamina e gastrina, principalmente nos tumores funcionantes secretores. Esses produtos secretórios são armazenados em

vesículas e as proteínas dessas vesículas (cromogranina A e sinaptofisina) são marcadores das células neuroendócrinas (KASERER et al. 2008).

Na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2000 foram definidos os fenótipos dos TNE pelo grau de diferenciação, com características clínico-patológicas específicas de acordo com o sítio de origem tumoral, sendo esses fenótipos revisados posteriormente em 2010 e classificados em três categorias prognósticas diferentes, segundo a atividade proliferativa avaliada pela taxa mitótica ou pelo valor do Ki-67 (VELAYOUDOM-CEPHISE et al. 2013; RINDI et al. 2014) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Dados das características clínico-patológicas dos TNE em função do grau e atividade proliferativa.

GRAU	Características Clínico-Patológicas	Atividade Proliferativa
G1	TNE Bem Diferenciado, Indolentes	Ki-67 ≤ 2%
G2	TNE Neuroendócrino bem Diferenciado, Heterogêneos	Ki-67 entre 3% e 20%
G3	Carcinoma Neuroendócrino pouco Diferenciado, Agressivos	Ki-67 > 20%

Isto permitiu dar maior uniformidade e reprodutibilidade de diagnóstico entre patologistas e instituições, até então dificultadas principalmente pela falta de aderência à classificação anterior (MODLIN et al. 2008).

O desenvolvimento de melhores marcadores para estadios individuais da tumorigênese dos TNE GEP são necessários para identificar tecidos específicos ou marcadores que se integrem à característica do padrão

histológico, que num futuro próximo poderão ser alcançados pelas análises genômica e proteômica emergentes (MODLIN et al. 2008).

### **1.3 ASPECTOS CLÍNICOS DOS TNE**

Devido à sua rara ocorrência, o diagnóstico necessita de alto grau de suspeita. Estes tumores sintetizam, armazenam e secretam vários tipos de peptídeos e neuroaminas capazes de produzir síndromes distintas que podem ser indicativas para o diagnóstico.

A maior parte dos TNE é esporádica, mas podem ser múltiplos e também parte de síndromes familiares como neoplasia endócrina múltipla (NEM1), neurofibromatose tipo 1, doença de von Hippel Lindau e Zollinger-Ellisson tipo 2 (KALTSAS et al. 2004; MODLIN et al. 2005).

A apresentação clínica depende do sítio tumoral primário e, quando produzem sintomas por atuação dos peptídeos secretores, são considerados funcionantes (KALTSAS et al. 2004; MODLIN et al. 2005).

A maior parte dos TNE são não-funcionantes e se apresentam tardiamente, com sintomas de efeito de massa ou metástases à distância (usualmente hepática) ou mesmo ambos. O diagnóstico é tipicamente tardio (cinco a sete anos em média), aumentando a probabilidade de ocorrência de doença metastática (MODLIN et al. 2008).

Os TNE pancreáticos funcionantes podem secretar vários hormônios peptídeos e produzir sintomatologia clínica como a hipoglicemia nos insulinomas, o diabetes no glucagonoma, a diarreia profusa nos vipomas;

além das sintomatologias diversas associadas aos TNE que secretam hormônio adrenocorticotrópico, hormônio liberador do hormônio de crescimento e somatostatina (KALTSAS et al. 2004; OBERG e ERIKSSON 2005a).

O intestino delgado e o apêndice são os sítios primários mais comuns e os colônicos apresentam o pior prognóstico dentre os TNE GEP (MODLIN et al. 2005).

Os tumores que se originam no jejuno distal e íleo comumente metastatizam para o fígado, ocasionando a síndrome carcinóide, caracterizada por rubor, calor facial, diarreia e dor abdominal e, em menor frequência, broncoespasmo e doença valvar cardíaca. A serotonina, taquicinas e outras substâncias bioativas podem alcançar a circulação sistêmica e ocasionar a síndrome típica, caracterizada por erupção cutânea, diarreia profusa e dor abdominal (KALTSAS et al. 2004; MODLIN et al. 2005).

#### **1.4 BIOQUÍMICA E MARCADORES TECIDUAIS DOS TNE**

Alguns marcadores bioquímicos identificados nos fluidos corporais sugerem tumores específicos, enquanto outros são comuns a vários TNE GEP. A correlação dos marcadores séricos com a sintomatologia e localização das lesões é importante para facilitar o diagnóstico acurado (KALTSAS et al. 2004).

Para os TNE do trato gastro-intestinal o produto final da quebra da serotonina, o 5-ácido hidroxindolacético, pode ser mensurado na amostra urinária obtida no período de 24 horas (BERNA et al. 2006).

Para os TNE pancreáticos, os marcadores séricos relacionam-se a síndromes clínicas específicas. No caso dos insulinomas, estes marcadores incluem a insulina e o peptídeo C pró-insulina, enquanto níveis elevados de gastrina plasmática estão presentes na maioria dos gastrinomas (BERNA et al. 2006).

Marcadores comuns a muitos tipos de TNE GEP incluem a cromogranina A, uma glicoproteína secretora solúvel normalmente encontrada nas vesículas das células neuroendócrinas. Ensaios plasmáticos para cromogranina A intacta e produtos de clivagem liberados por TNE são disponíveis. Níveis de cromogranina A circulantes são elevados em 60-80% dos TNE GEP e, especialmente, úteis no diagnóstico de tumores não-funcionantes (BERNA et al. 2006).

Outros marcadores séricos frequentemente elevados nos TNE incluem enolase neuronal específica e gonadotrofina coriônica (essa última sugestiva de fenótipo mais maligno) (BERNA et al. 2006).

Polipeptídeos pancreáticos produzidos pelas ilhotas pancreáticas normais, por TNE pancreáticos e algumas vezes por TNE gastro-intestinais estão elevados em 40 a 80% dos tumores pancreáticos (KALTSAS et al. 2004).

Marcadores teciduais tumorais imunohistoquimicamente úteis incluem muitos peptídeos séricos e outros que podem ser identificados apenas nos

tumores como, por exemplo, sinaptofisina, molécula de adesão da célula neural e receptores de peptídeo hormonal (KLÖPPEL et al. 2004).

O antígeno marcador de proliferação tumoral Ki-67 ajuda a determinar o grau tumoral e o prognóstico. A sinaptofisina é expressa independentemente de outros marcadores neuroendócrinos nos TNE pouco diferenciados, e o fator 1 de terminação transcripcional que ativa a produção de surfactante pulmonar é um marcador para TNE pulmonares agressivos (SAQI et al. 2005).

Embora existam marcadores para os TNE, marcadores mais sensíveis e específicos capazes de prever crescimento e comportamento ainda não se encontram disponíveis. Idealmente tais marcadores seriam capazes de proporcionar detecção de células tumorais circulantes e lesões menores que um milhão de células. Estudos de proteômica com painéis de transcrição de RNAm e células circulantes associadas a ensaios teciduais são ainda necessários para o desenvolvimento de novos marcadores bioquímicos e teciduais com grande papel potencial no futuro (MODLIN et al. 2008, 2016; BODEI et al. 2015).

## **1.5 MODALIDADES DIAGNÓSTICAS NOS TNE**

A avaliação da localização e extensão dos TNE GEP é crucial para a terapia. Comumente utilizadas, as modalidades de imagens morfológicas incluem ultrassom (US) abdominal e endoscópico, endoscopia convencional, CT e RNM e angiografia seletiva com ou sem dosagens hormonais.

As modalidades de imagens funcionais para TNE diferenciados incluem a cintilografia convencional com análogos da somatostatina radiomarcados com  $^{111}\text{In}$  - ácido dietilenotriamino-pentacético (DTPA) - octreotide ( $^{111}\text{In}$ -octreotide) [CCAS] e atualmente a tomografia por emissão de pósitrons associado a tomografia computadorizada (PET-CT) com análogos da somatostatina (DOTA e seus derivados) radiomarcados com emissores de pósitrons como o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide) e para TNE pouco diferenciados o PET-CT com  $^{18}\text{F}$ -2-Fluoro2-deoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) que, conjuntamente, determinam o comportamento biológico tumoral, indicando o papel para as terapias médicas específicas no manejo da doença.

Nenhuma técnica é 100% sensível e diferentes modalidades de imagens podem ser necessárias para detectar pequenos tumores bioquimicamente diagnosticados (MODLIN et al. 2008).

As modalidades de imagens anatômicas tais como CT e RNM são mais comumente utilizadas e podem determinar a extensão da doença nos TNE com vistas ao estadiamento e planejamento da terapia (TAN e TAN 2011).

A CT é o método de imagem anatômico dominante nos TNE, que exibem avidéz precoce pelo contraste, notadamente os TNE pancreáticos nas etapas bifásicas e trifásicas do CT contrastado (BASUROY et al. 2016).

Estudos não contrastados podem demonstrar uma lesão isodensa com calcificação em 20% dos TNE pancreáticos em contraste com as aparências não calcificadas dos adenocarcinomas pancreáticos (NOONE et al. 2005).

Os TNE pancreáticos tipicamente mostram atividade arterial homogênea do contraste. Os TNE não-funcionantes são tipicamente maiores que os funcionantes, e podem ser heterogêneos com necrose e degeneração cística, bem como causar efeito de massa nas estruturas adjacentes como o sistema biliar. Os TNE de delgado tipicamente causam uma reação desmoplásica na gordura mesenterial facilmente visualizada na CT. Metástases linfonodais na raiz do mesentério podem envolver vasos como a veia e a artéria mesentérica superior com sinais radiológicos de isquemia (BASUROY et al. 2016).

A fase arterial hepática da CT é útil para identificar metástases hepáticas que contrastam de forma similar ao tumor primário (PAULSON et al. 1998).

A sensibilidade (S) da CT na detecção do tumor primário, doença loco-regional e metastática aumenta com o tamanho da lesão. A RNM é uma modalidade de imagem útil por não envolver exposição à radiação ionizante em nenhum momento seja ao diagnóstico ou seguimento e vigilância (MODLIN et al. 2008).

Os TNE na RNM tipicamente exibem hiperintensidade em T2 e hipointensidade em T1 com captação moderada e difusa do contraste (SEMELKA et al. 2000; OWEN et al. 2001). Dois terços dos TNE de delgado podem ser identificados na RNM e, mais facilmente discernidos nas imagens T1 com supressão de gordura após gadolínio (BADER et al. 2001).

A RNM pode ajudar a caracterizar metástases hepáticas quando equivocadas à CT ou na esteatose hepática. Imagens de difusão são úteis



para caracterização dos TNE, particularmente pancreáticos, metástases hepáticas bem como avaliação de resposta à terapia local hepática (LIAPI et al. 2008; LEE et al. 2008).

O tumor primário não é localizado em 20 a 50% dos casos dos TNE GEP, principalmente gastrinomas e tumores de intestino delgado (MODLIN et al. 2007).

Exames de imagens convencionais para TNE pancreáticos detectam apenas 10 a 60% dos tumores primários. Geralmente, a frequência de detecção com a RNM e a CT é cerca de 22 a 45% maior que o US que é de 13 a 27% (MODLIN et al. 2007).

A angiografia detecta cerca de 40 a 75% das lesões e a CCAS tem S de 57 a 77% para não-insulinomas e 25% para insulinomas. A USE pode detectar 45 a 60% das lesões duodenais e 90 a 100% das lesões pancreáticas; variações de gradientes hormonais durante a angiografia é 80 a 100% sensível. Para a identificação das metástases hepáticas, a CCAS foi a modalidade mais sensível (81 a 96% quando comparado com 50 a 90% para angiografia, 55 a 70% para RNM e 14 a 63% para o US) (GIBRIL e JENSEN 2004).

O desenvolvimento técnico em US com contraste endovenoso têm facilitado a caracterização e detecção de metástases hepáticas e TNE primários pancreáticos. Estudos dinâmicos permitem avaliação dos padrões temporal e espacial do contraste no interior do tumor nas fases venosa, arterial e tardia (HYSLOP et al. 2005).

A RNM dinâmica com novos agentes contrastantes pode analisar perfusão precoce e captação retículo-endotelial tardia, além de avaliar linfonodos, melhorando a detecção de metástases (HYSLOP et al. 2005).

Videocápsulas e endoscopia do intestino delgado são úteis para identificar TNE primários ou metástases de primários desconhecidos após estudos de CT (YAMAGUCHI et al. 2005).

Modalidades de imagens funcionais podem adicionar informações sobre estadiamento e prognóstico comparativamente às convencionais anatômicas. Pacientes com tumores que expressam principalmente SSTR 2 podem se beneficiar da betaterapia específica como o  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato (TEUNISSEN et al. 2011).

A CCAS e PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE são modalidades úteis para avaliar TNE diferenciados, geralmente presentes nos pacientes com TNE de baixo grau (G1 ou G2). O PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE tem alta S e especificidade (E) quando comparada à CCAS (GEIJER et al. 2013).

Os TNE de alto grau (G3) e pouco diferenciados têm baixa expressão de SSTR e, conseqüente pouca avidéz pelos análogos da somatostatina radiomarcados, constituindo tumores metabolicamente mais ativos e agressivos com captação do  $^{18}\text{F}$ -FDG no PET-CT (BINDERUP et al. 2010).

Todas as modalidades podem frequentemente deixar de detectar pequenas metástases hepáticas (menores que 0,5 cm de diâmetro), subestimando a verdadeira extensão da doença. A sensibilidade da cintilografia com meta-iodobenzilguanidina marcado com  $^{131}\text{I}$ odo ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) é inferior à CCAS. Uma importante limitação de todas as modalidades de

imagem disponíveis é o fato de agregarem poucas informações prognósticas. Em geral, uma carga tumoral grande e uma CCAS negativa associa-se a um pior prognóstico (MODLIN et al. 2008).

A recente introdução dos sistemas híbridos como a tomografia por emissão de fótons únicos associada a tomografia computadorizada (SPECT-CT) e PET-CT promoveram, através da fusão de imagens, a correlação da localização anatômica com a funcional. O PET-CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG é útil para TNE apenas na detecção de tumores altamente agressivos de pior prognóstico (AMBROSINI et al. 2011).

Os TNE podem concentrar precursores da amina decarboxilase e portanto,  $^{11}\text{C}$ Carbono e  $^{18}\text{F}$ Flúor marcados com precursores de aminas tais como serotonina e levodopa podem ser usados. O PET-CT com serotonina radiomarcada é mais efetivo que a CT e a CCAS, oferecendo informação diagnóstica complementar sobre pequenos tumores e detectando possíveis recorrências e tumores ocultos (ORLEFORS et al. 2005).

Dados atuais robustecem que o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE efetivamente detecta e localiza TNE diferenciados e suas metástases, incluindo-se o estadiamento, seguimento e seleção de pacientes com tumores irressecáveis ou metastáticos com grau suficiente de captação (equivalente à expressão dos SSTR) para elegibilidade da terapia com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados com beta emissores ( $^{90}\text{Y}$  ou  $^{177}\text{Lu}$ ) (KWEKKEBOOM et al. 2009).

As imagens podem ser realizadas uma hora após a injeção do radiofármaco, tempo inferior ao observado quando comparado às 24 a 48

horas para a CCAS e demonstrando ainda, resolução espacial superior ao SPECT-CT com CCAS (KOUKOURAKI et al. 2006).

## **1.6 TRATAMENTO DOS TNE**

Terapias para TNE GEP são idealmente focados na cura, mas também focados no controle dos sintomas e efeitos anti-proliferativos. O tratamento desses tumores requerem o uso de várias terapias diferentes incluindo cirurgia, terapia alvo, quimioterapia, terapia com radiofármacos análogos da somatostatina e embolização.

Uma abordagem multidisciplinar é defendida dada a característica multifacetada da terapia destes tumores (BASUROY et al. 2012).

Pacientes com doença avançada ou recidiva podem precisar de diferentes terapias ao longo da evolução da patologia, enquanto outros podem cursar com doença mais indolente, com mínimos sintomas bem controlados por anos (BASUROY et al. 2016).

O tratamento deve ser altamente individualizado e fundamentado na diversidade da carga tumoral e sintomatologia. A melhor opção terapêutica individualizada depende se o objetivo principal é reduzir o crescimento tumoral ou melhorar a sintomatologia, inibindo-se a secreção de agentes bioativos.

A avaliação crítica de cada tratamento torna-se difícil pela raridade da doença e a inabilidade de classificar acuradamente o grupo heterogêneo de lesões. Além disso, não há claramente medidas definidas para prever

quais tumores responderão a uma modalidade particular de terapia ou para avaliar rigorosamente a eficácia terapêutica (MODLIN et al. 2008).

Estudos dirigidos por centros regionais para terapia e por dados dos bancos de tumores, bem como estudos multicêntricos que avaliem desfechos translacionais prospectivos são ainda necessários para definição de futuras estratégias terapêuticas (MODLIN et al. 2008).

### **1.6.1 Cirurgia dos TNE**

A cirurgia permanece a única opção de cura e deve ser considerada em todos os pacientes se tecnicamente exequível. Aos pacientes com TNE GEP localizados devem ser oferecidos ressecção cirúrgica curativa da lesão primária. O tratamento cirúrgico deve ser individualizado para cada paciente dadas as considerações oncológicas e técnicas, bem como as comorbidades (BASUROY et al. 2016).

Estudos não-randomizados têm demonstrado um benefício de sobrevida nos TNE pancreáticos submetidos à cirurgia (CRIPPA et al. 2016). Cirurgia curativa em pacientes com TNE pancreático metastático oferece um benefício de sobrevida após ressecção do tumor primário e doença metastática (CAPURSO et al. 2011). O papel da ressecção do primário no contexto de doença metastática irresssecável é menos clara mas pode haver algum benefício na meta-análise de estudos não-randomizados (CAPURSO et al. 2011).

A ressecção do TNE de delgado associada a linfadenectomia mesentérica melhora a sobrevida com redução do risco de obstrução por efeito de massa tumoral (SRIRAJASKANTHAN et al. 2013).

A cirurgia é essencial em muitas fases da terapia dos TNE, sendo a opção curativa aplicada na doença limitada (OBERG e ERIKSSON 2005b; MODLIN et al. 2005; NORTON 2006).

Para pacientes com doença avançada, a citoredução é recomendada para palição e aumento de sobrevida, apesar de poucas recomendações com necessidade de melhor avaliação nos estudos multicêntricos prospectivos (NORTON 2005, 2006).

Para a doença irressecável, a cirurgia pode evitar obstruções intestinais e sangramentos e, quando extensas podem ser realizadas com aceitável taxa de morbi-mortalidade (0 a 5%) (SARMIENTO et al. 2002).

A principal limitação da cirurgia deve-se ao fato de que mais de 80% dos pacientes apresentam metástases hepática e linfonodal, embora métodos intra-operatórios possam fornecer informações adicionais sobre micrometástases (MODLIN et al. 2008).

Metástases hepáticas podem ocorrerem em 50 a 75% dos TNE de delgado, 14% dos TNE de cólon e 30 a 85% dos TNE pancreáticos, das quais apenas sete a 15% são completamente ressecáveis (SARMIENTO et al. 2002; OBERG e ERIKSSON 2005a; MONTRAVERS et al. 2006). A presença de metástases hepáticas piora o prognóstico cirúrgico. Enucleações ou ressecções hepáticas extensas com ou sem ablações são

usualmente necessárias, mas em menos de 15% dos pacientes a cirurgia têm intenção curativa.

Em raros pacientes jovens com TNE metastáticos limitados ao fígado, o transplante hepático pode ser considerado como opção curativa (VAN VILSTEREN et al. 2006).

Dois objetivos principais devem ser alcançados para melhorar o prognóstico cirúrgico.

Primeiramente deve-se individualizar os métodos cirúrgicos necessários para determinar precisamente a extensão tumoral (presença de micrometástases, envolvimento linfonodal regional e metástases à distância) e os fatores prognósticos antes e durante a cirurgia (NORTON et al. 2004) e o segundo objetivo visa o desenvolvimento e aplicação de métodos para reduzir a carga de metástases hepáticas a fim de permitir que todos pacientes se tornem candidatos a cirurgia citoredutora (MODLIN et al. 2005).

### **1.6.2 Radiologia Intervencionista (terapias direcionadas hepáticas nos TNE)**

O tamanho, o número e a distribuição das metástases hepáticas são fatores que afetam a sobrevida e estratégias de tratamento (FRILLING et al. 2009; BASUROY et al. 2012). Metástases únicas podem ser ressecadas com intenção curativa e podem alcançar 100% de sobrevida em cinco anos.

Cirurgia citoredutora para doença hepática deveria ser considerada uma opção paliativa em pacientes com sintomas relacionados à síndrome

carcinóide refratária à terapia medicamentosa ou nos quais há evidências de progressão de doença clínica ou radiológica.

Citoreduções acima de 90% da carga tumoral hepática podem conduzir a maior sobrevida bem como controle da sintomatologia, apesar de revisões sugerirem dados equivocados pela falta de alta qualidade nas informações (GURUSAMY et al. 2009).

#### **a) Terapia locoablativa para metástases hepáticas de TNE**

Várias técnicas cirúrgicas e de radiologia intervencionista estão disponíveis para ablação de metástases hepáticas. Os métodos disponíveis incluem ablação por radiofrequência, ablação por microondas, crioterapia e eletroporação irreversível e podem ser realizados percutaneamente, laparoscopicamente ou em cirurgias abertas.

Uma série de ablação por radiofrequência descreve sobrevida global em cinco anos de 53% com uma taxa de recorrência hepática local de 22% e de lesões hepáticas novas em 63% dos pacientes (FRILLING et al. 2014).

#### **b) Embolização da artéria hepática (EAH)**

Embolização hepática pode resultar em necrose do tecido metastático com conseqüente redução da secreção hormonal. A EAH pode oferecer bom controle tumoral, embora com dados limitados quanto a melhora na sobrevida global (GUPTA et al. 2005).

Respostas com melhora sintomática são observadas em 40 a 80% dos casos, com resposta bioquímica para embolização hepática de sete a



75% e de 12 a 75% para a quimioembolização hepática (GUPTA et al. 2005; TOUMPANAKIS et al. 2007).

As contra-indicações para a realização da EAH incluem trombose da veia porta, insuficiência hepática e reconstrução da via biliar bem como a aplicação a pacientes com baixo *performance status*.

Complicações pós embolização incluem trombose portal, abscesso hepático, fístula hepática, encefalopatia e insuficiência renal (MODLIN et al. 2008).

### **c) Terapia seletiva interna com radiação**

Embolização hepática com  $^{90}\text{Y}$  como terapia seletiva interna com uso de radiação tem sido usada por décadas em um pequeno número de estudos em pacientes com TNE (KING et al. 2008; MURTHY et al. 2008).

Um estudo de KENNEDY et al. (2008) em 148 pacientes com TNE com metástases hepáticas irrissecáveis demonstraram doença estável em 22,7%, resposta parcial em 60,5% e resposta completa em 2,7%.

Microesferas com  $^{90}\text{Y}$  têm sido melhor toleradas que a quimioembolização nestes estudos. Uma série retrospectiva de um único centro de estudos com 40 pacientes reportou resposta tumoral objetiva e taxas de controle da doença de 54% e 94%, respectivamente, com média de sobrevida global a partir da primeira terapia com  $^{90}\text{Y}$  de cerca de 34,8 meses (BARBIER et al. 2015).

#### **d) Quimioembolização nos TNE**

A maior parte das metástases hepáticas dos TNE são hipervascularizadas e a embolização da artéria hepática por partículas ou agentes citotóxicos podem efetivamente gerar necrose. Embolização com partículas de gelatina ou microesferas são utilizadas até que haja evidência de acentuada redução do fluxo sanguíneo lesional (MODLIN et al. 2008).

Respostas clínicas parciais ou completas de longa duração (melhora da sintomatologia ou do *performance status*) têm sido observadas em cerca de 80% dos pacientes pós quimioembolização. O tempo médio de progressão é de 15 meses com 50% dos pacientes com sobrevida em cinco anos (ROCHE et al. 2004).

Não está claro se a quimioembolização é vantajosa sobre a embolização sozinha. Além disso, microesferas marcadas com radionuclídeos ou acoplamento dos análogos da somatostatina radiomarcados associados a embolização podem melhorar o prognóstico.

Em pacientes com tumores com mais de três centímetros de diâmetro, ablação com radiofrequência em conjunto com quimioembolização pode ser mais efetiva que a quimioembolização sozinha (MAZZAGLIA et al. 2007).

#### **1.6.3 Tratamento clínico dos TNE**

Várias opções terapêuticas são disponíveis para terapia dos TNE avançados ou com a doença em progressão, com benefício de sobrevida significativo (BASUROY et al. 2016).

Os objetivos do tratamento clínico podem ser definidos como melhora da sintomatologia e supressão do crescimento e disseminação tumoral. O alívio dos sintomas podem ser alcançados com análogos da somatostatina. Vários quimioterápicos sozinhos ou combinados têm sido pouco eficientes no combate à disseminação tumoral (MODLIN et al. 2008).

#### **a) Análogos da somatostatina**

Análogos da somatostatina são prescritos com base na expressão dos SSTR. O octreotide foi o primeiro análogo da somatostatina sintético desenvolvido e que reduz a secreção hormonal (LAMBERTS et al. 1996).

A preparação original tinha uma meia-vida curta requerendo dosagens venosa ou subcutânea três vezes ao dia para manutenção de níveis plasmáticos adequados (SHAH et al. 2005).

Preparações de longa ação (28 dias) têm sido desenvolvidas, demonstrando ação antiproliferativa e maior tempo livre de progressão, corroborada no estudo randomizado placebo-controlado prospectivo em pacientes com TNE de delgado metastático (RINKE et al. 2009).

O agente bioterápico pasireotide, um novo multi-ligante análogo da somatostatina, completou a fase III de um estudo para avaliar o controle de sintomas não controlados em pacientes com TNE metastáticos, sem melhora quando comparado com octreotide de longa ação; entretanto, com sobrevida livre de progressão média de 11,8 meses para o pasireotide (*versus* 6,8 meses para o octreotide) (WOLIN et al. 2015).

Análogos da somatostatina permanecem como o esteio da terapia sintomática para os TNE, os quais são largamente aceitos e controlam a sintomatologia relacionada aos tumores em cerca de 75% dos pacientes e na redução das concentrações séricas dos marcadores tumorais.

Constituem drogas bem toleradas e seguras, com poucos efeitos adversos após uso contínuo. Apesar disso, seus efeitos no crescimento tumoral são limitados: menos de 5% dos pacientes apresentam redução tumoral radiológica objetiva, embora 50% tenham estabilização do tamanho tumoral (SHOJAMANESH et al. 2002; PANZUTO et al. 2006).

## **b) Quimioterapia**

A quimioterapia tem sido largamente usada como terapia de primeira linha para TNE pouco diferenciados irressecáveis e TNE pancreáticos diferenciados. Os resultados de diferentes esquemas de quimioterapia são variáveis (BASUROY et al. 2016).

As taxas de resposta demonstradas por MOERTEL et al. (1980) há cerca de 40 anos atrás têm sido difíceis de serem reproduzidas nos estudos recentes. Muitos ensaios quimioterápicos têm sido de séries retrospectivas unicêntricas. Entretanto, um estudo prospectivo randomizado multicêntrico NET-01 reportou recentemente a adição de cisplatina à capecitabina e estreptozocina em pacientes com TNE GEP, sem benefício. A taxa de controle da doença foi de 80% com sobrevida livre de progressão de 10,2 meses (MEYER et al. 2014). Combinações baseadas na estreptozocina são aceitas como a primeira linha de quimioterapia para TNE pancreáticos bem

diferenciados G1 ou G2. Em TNE bem diferenciados, há também evidências do uso de temozolomida, como monoterapia ou em combinação com capecitabina (EKEBLAD et al. 2007).

Agentes citotóxicos são considerados tratamento de primeira linha para TNE pouco diferenciados e de progressão rápida. Etoposide associada a cisplatina têm alguma efetividade nos tumores pouco diferenciados e estreptozocina com fluorouracil ou doxorubicina beneficia pacientes com TNE pancreáticos com redução da carga tumoral em 30% em cerca de um terço dos pacientes avaliada em estudos convencionais (KOUVARAKI et al. 2004).

O aspecto crucial da avaliação rigorosa do tratamento medicamentoso é que a maioria dos estudos são retrospectivos e unicêntricos, com tumores heterogêneos, comumente sem critérios de inclusão padronizados, cujos resultados são questionáveis (MODLIN et al. 2008).

### **c) Novas drogas e alvos**

- **Everolimus**

Everolimus é o inibidor do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) que tem como alvo a quinase serina-treonina que estimula o crescimento, proliferação celular e angiogênese (YANG e GUAN 2007).

O estudo RADIANT 3 foi o que demonstrou uma significativa sobrevida livre de progressão comparada ao placebo em pacientes com TNE pancreáticos (11,0 versus 4,6 meses;  $p < 0,001$ ) (CAPDEVILA et al. 2011).

Recentemente o RADIANT 4 comparou everolimus sozinho ou em

combinação com sandostatina de longa ação em pacientes com progressão de TNE de delgado ou pulmonares com metástases irrissecáveis (YAO et al. 2015).

Os resultados demonstraram um aumento na sobrevida livre de progressão de 11 meses quando comparada com sandostatina de longa ação sozinha.

- **Sunitinibe**

Sunitinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase, incluindo receptores de fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento do endotélio vascular, KIT e RET (RAYMOND et al. 2011).

O tradicional dano ao DNA das drogas citotóxicas são de limitada eficácia nos TNE. Várias moléculas pró-angiogênicas são superexpressas nos TNE como fator de crescimento vascular endotelial e seus receptores (receptor de fator de crescimento epitelial e fator de crescimento *insulin-like* e receptor do mTOR). Novas drogas que têm como alvo estas moléculas ou receptores estão sendo utilizadas (YAO et al. 2005; KULKE et al. 2005).

O estudo RCT de fase III demonstrou um aumento da sobrevida livre de progressão, sobrevida global e resposta objetiva em pacientes com TNE pancreáticos em progressão comparado com placebo (11,4 *versus* 5,5 meses;  $p < 0,001$ ) (RAYMOND et al. 2011). Esta droga está licenciada para uso nos TNE pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados (BASUROY et al. 2016).

Embora estratégias que usam agentes biológicos terem avançado na terapia dos TNE, elas foram primeiramente desenvolvidas para outros tipos de tumores. O desenvolvimento de drogas mais efetivas para TNE serão mais eficazes a depender da melhor compreensão da sua biologia e a descoberta de alvos moleculares específicos para todos ou alguns subtipos de TNE. O uso combinado de drogas citotóxicas ativas fisicamente ligadas a drogas alvo para os SSTR têm potencial (MODLIN et al. 2008).

#### **d) Terapia com análogos da somatostatina radiomarcados**

A terapia sistêmica se utiliza dos análogos da somatostatina radiomarcados que se ligam aos SSTR superexpressos nos TNE GEP e são internalizados causando morte celular induzida pela radiação.

Esta terapia tem sido usada na Europa desde 1990 e aprovada recentemente pela agência americana *Food and Drug Administration*. Há uma grande quantidade de informações de centros únicos europeus, com apenas um estudo fase III controlado randomizado com resultados interinos (KWEKKEBOOM et al. 2008; STROSBURG et al. 2016).

Comumente são usados nestas terapias o  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-octreotato e  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotato, com eficácias similares (KWEKKEBOOM et al. 2005; VAN ESSEN et al. 2007).

Ao longo dos estudos, melhora sintomatológica tem sido reportada em 60 a 80% dos casos. Resposta tumoral parcial maior que 50% da carga tumoral é vista em 9 a 33% dos pacientes, com doença estável reportada em dois terços dos casos (BASUROY et al. 2016).

O estudo fase III randomizado controlado (NETTER-1) para terapia com  $^{177}\text{Lu}$  - DOTATATE em TNE de delgado com síndrome carcinóide de início recente demonstrou uma melhora da sobrevida quando comparado com octreotide de longa ação com dose de 60 mg semanal (STROSBURG et al. 2016).

A taxa de resposta objetiva foi de 19% no estudo NETTER-1, maior que as taxas de resposta radiológica obtidas dos estudos retrospectivos anteriores.

Os principais efeitos adversos são o efeito cumulativo de supressão da medula óssea e déficit funcional renal. BODEI et al. (2008) reportaram queda do *clearance* de creatinina entre 5 e 10% em 20 dos 23 pacientes tratados com  $^{90}\text{Y}$  após 1 ano da terapia.

Esse tratamento tem se mostrado seguro e efetivo e tornou-se estrategicamente importante para lesões que expressam adequadas densidades de SSTR. Os TNE superexpressam estes receptores, principalmente o subtipo 2 que se internaliza após o acoplamento do ligante (MODLIN et al. 2008).

O diagnóstico com análogos da somatostatina radiomarcados com  $^{111}\text{In}$ -octreotide pode identificar tumores que expressam SSTR que são adequados para este tipo de terapia com o emissor beta  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotato (FORRER et al. 2007). Similarmente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide que tem sido usado para selecionar pacientes para terapia com octreotide e  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato, também o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE pode ser usado para as mesmas finalidades.



O benefício não é somente determinado pela captação ou não do radionuclídeo, mas a capacidade potencial de estratificar respondedores e não-respondedores à terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato, baseada no valor de captação padrão máximo (SUV max) pré-terapia, nos quais respondedores apresentariam SUV máximo maior que 17,9 (OKSUZ et al. 2014).

Além da predição da resposta à terapia, há questões como a terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato poderia afetar a captação do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em estudos de seguimento.

Diferenças quantitativas na captação do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE podem ser determinadas por comparação entre os valores de SUV max antes e após terapia. Conclusões gerais de dois estudos recentes mostraram que a terapia não parece afetar a acurácia do seguimento destes pacientes (MAXWELL e HOWE 2015).

A dose máxima tolerada é limitada pelos efeitos tóxicos na medula óssea e rins, contudo, os resultados parecem encorajadores comparados com histórico de informações terapêuticas, apesar da falta de estudos randomizados (FORRER et al. 2007).

Há a necessidade de se avaliar a eficácia da combinação dos radionuclídeos de diferentes características físicas com os agentes radiosensibilizadores como a capecitabina.

Pela maior disponibilidade atual a terapia com análogos da somatostatina radiomarcados pode ser utilizada em combinação com outras terapias nos TNE SSTR positivos (MODLIN et al. 2008).

## **1.7 IMAGENS MOLECULARES DOS TNE NA MEDICINA NUCLEAR**

### **1.7.1 Cintilografia com Peptídeos Sintéticos Análogos da Somatostatina**

A somatostatina é um peptídeo regulatório cíclico endógeno secretado pelas células neuroendócrinas bem como outras células teciduais, células imunes ativadas e células inflamatórias.

Isto determina suas funções anti-proliferativa e anti-secretória através da ligação a um dos atualmente seis subtipos diferentes de SSTR que foram caracterizados nos TNE (1, 2A, 2B, 3, 4 e 5), cuja superexpressão e densidade diferem entre os TNE, dos quais o subtipo 2A é o mais superexpresso, apesar dos SSTR 2 e SSTR 5 apresentarem-se em 70 a 90% dos casos (WECKBECKER et al. 2003; PAPOTTI et al. 2007).

Estes receptores são acoplados à proteína G e normalmente distribuídos no cérebro, pituitária, pâncreas, tireóide, baço, rins, trato gastrointestinal, sistema nervoso periférico, vasos sanguíneos e sistema imunológico (KWEKKEBOOM et al. 2009).

Devido a qualidade biológica impraticável (meia-vida biológica sérica de alguns minutos), a somatostatina natural não desempenhou papel na medicina nuclear.

O octreotide, um peptídeo sintético análogo da somatostatina de longa ação, foi inicialmente proposto e usado a partir de 1989 e desde então

tornou-se um importante agente na avaliação inicial e tratamento dos TNE usando técnicas de imagens moleculares (KRENNING et al. 1989).

Inicialmente a marcação do peptídeo sintético análogo da somatostatina denominado octreotide foi feita com o  $^{111}\text{In}$ -ácido dietilenotriamino-pentacético (DTPA), determinando o  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide ( $^{111}\text{In}$ -octreotide), que, por aumentar a afinidade de ligação pelos SSTR, tornou-se a modalidade padrão para localização, estadiamento e terapia dos TNE, detectando doença metastática com S de 67 a 100% dependente do grau de diferenciação e subtipo tumoral estudado (KALTSAS et al. 2004).

Sequencialmente, explorando a grande característica biológica dos TNE de superexpressarem SSTR, técnicas de imagens funcionais foram introduzidas como métodos de escolha para a detecção destes tumores empregando outros peptídeos análogos da somatostatina sintéticos modificados, desenvolvidos com a finalidade de melhorar e diferenciar a afinidade de ligação pelos SSTR, marcados com emissores gama como  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e posteriormente com emissores de pósitrons tais como  $^{68}\text{Ga}$  para imagens PET, utilizados para diagnóstico (KALTSAS et al. 2004).

O radiofármaco mais comumente usado é o  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide ou  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide comercialmente conhecido como Octreoscan, que se liga principalmente aos SSTR 2 e 5 (REUBI 1987; KRENNING et al. 1992; KWEKKEBOOM et al. 2000; GOTTHARDT et al. 2006).

Apesar da CCAS ter sido estabelecida como primeiro método de imagem padrão-ouro para detecção funcional dos TNE (sobrepunhando os métodos convencionais morfológicos com a possibilidade da realização de

imagens de corpo inteiro), apresenta vários fatores limitantes que reduzem a qualidade das imagens e eficácia global do estudo.

Esses incluem a baixa qualidade de imagens do isótopo  $^{111}\text{In}$  (cuja emissão energética não é totalmente adequada para a realização de imagens em câmeras de cintilação convencionais), aumento da captação fisiológica que restringe a detecção de pequenas lesões, protocolos de imagem de longa duração, relativa alta dosimetria de radiação aos pacientes e quando utilizadas imagens tomográficas, é limitado pela baixa resolução espacial da tomografia (KRENNING et al. 1992; DE JONG et al. 1997; CHOPRA 2007; AL-NAHHAS et al. 2007; KWEKKEBOOM et al. 2009; KOOPMANS et al. 2009; RAMAGE et al. 2012).

Adicionalmente, as imagens com peptídeos análogos da somatostatina marcados com  $^{111}\text{In}$  demandam uma disponibilidade maior por parte do paciente e do *staff* médico porque geralmente se fazem necessárias por um período de 24 horas, ocasionalmente se estendendo para 48 horas, a fim de permitir adequada captação tumoral e *washout* dos tecidos normais, requerendo pelo menos de 2 a 4 horas de tempo de máquina (KRAUSZ et al. 2011).

A possibilidade atual de uso de imagens híbridas com SPECT-CT, apesar da baixa resolução espacial da tomografia, permite melhora na detectabilidade diagnóstica com mapeamento das lesões anatômicas mais precisamente (KWEKKEBOOM et al. 2009).

Mais recentemente, análogos da somatostatina marcados com  $^{68}\text{Gálio}$  ( $^{68}\text{Ga}$ ), dentre os quais o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE têm sido desenvolvidos para

permitir imagens híbridas dos TNE com a técnica funcional do PET acoplada à morfológica (CT), ou seja, o PET-CT (KRAUSZ et al. 2011).

Os peptídeos análogos da somatostatina marcados com  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PLSSTR) apresentam uma estrutura comum: um isótopo emissor de pósitrons ( $^{68}\text{Ga}$ ), um quelante (DOTA) e um peptídeo ligante dos SSTR (PLSSTR), como o NOC, TOC ou TATE. Atualmente, vários componentes diferentes têm sido utilizados (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE) com variável afinidade pelos subtipos de SSTR: todos podem se ligar ao SSTR 2 e SSTR 5, mas apenas o DOTANOC apresenta boa afinidade pelos SSTR 3, 4, 5 e 6 (ANTUNES et al. 2007; REUBI 2003; REUBI e WASER 2003).

O primeiro componente usado em humanos foi o DOTATOC, seguido pelo DOTANOC e DOTATATE. Taxas de S e E global do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PLSSTR para detecção dos TNE estão entre 90 a 98% e 92 a 98%, respectivamente (GABRIEL et al. 2007; AMBROSINI et al. 2012).

Atuais *guidelines* admitem que não há nenhuma evidência que dê suporte ao uso preferencial de um análogo sobre os demais (VIRGOLINI et al. 2010) e artigos mais recentes reportam comparações com acurácia diagnóstica comparáveis (POEPPEL et al. 2011; KABASAKAL et al. 2012).

Os  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PLSSTR apresentam várias vantagens quando comparado a outros radionuclídeos PET e convencionais utilizados nas gama-câmaras. Uma das vantagens técnicas é certamente a facilidade e economia do processo de marcação e síntese: o  $^{68}\text{Ga}$  pode ser facilmente eluído de um gerador comercialmente disponível de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  e portanto, sem necessidade de um ciclotron. O  $^{68}\text{Gálio}$  tem meia-vida de 68 minutos e

apresenta 89% de emissões de pósitrons e negligenciável emissão gama de (1077 keV) de 3,2%. A meia-vida prolongada de 270,8 dias do radionuclídeo mãe denominado  $^{68}\text{Ge}$ , torna possível o uso do gerador por cerca de 9 a 12 meses dependendo da demanda, com menor custo. (AMBROSINI et al. 2011).

Como resultado, imagens acuradas dos TNE com uma alta densidade de SSTR podem ser obtidas através do PET tão breve quanto 60 a 90 minutos após a injeção do radionuclídeo, sem repetição de imagens no dia seguinte e com menor dose de radiação (KWEKKEBOOM et al. 1999; PETTINATO et al. 2008).

As vantagens das características físicas superiores dos equipamentos de PET-CT (sensibilidade, resolução espacial e quantificação) apresentam-se, respectivamente, como a habilidade de detectar maior quantidade de eventos radioativos, a melhor localização das lesões que os equipamentos convencionais como as gama câmeras (com imagens planares e SPECT) e a possibilidade de quantificar a densidade dos SSTR nos TNE diferenciados e a atividade metabólica glicolítica dos TNE desdiferenciados através das medidas do *Standard Uptake Value* (SUV). Tais características físicas desses equipamentos se somam às propriedades farmacológicas dos análogos da somatostatina marcados com o emissor de pósitrons  $^{68}\text{Ga}$ , como a mais alta afinidade pelos SSTR tipos 2 e 5 e *clearance* sanguíneo mais rápido que os correspondentes peptídeos marcados com  $^{111}\text{In}$  (ANTUNES et al. 2007).

### 1.7.2 PET-CT com $^{18}\text{F}$ -FDG nos TNE

O  $^{18}\text{F}$ -FDG é de longe o radiofármaco mais usado nas imagens PET oncológicas, expondo o aumento do metabolismo celular glicolítico das células cancerígenas relativamente às células normais e sendo capaz de distinguir clones tumorais com baixo grau de diferenciação e alta taxa proliferativa (SORSCHAG et al. 2012).

Apesar de desempenhar papel fundamental na maioria das patologias oncológicas, nos TNE, por se apresentarem bem diferenciados na sua maioria, com baixa atividade proliferativa e sem aumento significativo do metabolismo glicolítico para ser documentado pelo  $^{18}\text{F}$ -FDG, seu uso torna-se restrito à demonstração do grau de agressividade tumoral, pois sua captação está associada à desdiferenciação celular e a perda das características originais imagenológicas e clínicas da superexpressão dos SSTR, não sendo usado rotineiramente na prática clínica (SORSCHAG et al. 2012).

O aumento da captação do FDG é encontrado nos TNE pouco diferenciados com alta taxa proliferativa e tem se mostrado como fator prognóstico negativo com aumento significativo de risco de óbito, excedendo valores prognósticos dos tradicionais marcadores tais como Ki-67, cromogranina A e metástases hepáticas (BINDERUP et al. 2010).

A desdiferenciação está associada com a perda da expressão dos SSTR, indicando que o PET-CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG é de grande valia na complementação da avaliação de pacientes com achados negativos na CCAS ou com alto índice de proliferação tumoral (BINDERUP et al. 2010).

## 1.8 DESEMPENHO DA CCAS E $^{123}\text{Iodo-Tyr}^3\text{-OCTREOTIDE}$ NOS TNE

Numerosos ensaios investigaram o desempenho da CCAS nos TNE, cuja acurácia diagnóstica é geralmente boa, mas depende do tipo, tamanho tumoral e grau de diferenciação (DE HERDER et al. 2005). A primeira aquisição de imagens em pacientes utilizando os análogos da somatostatina acoplado aos SSTR usado foi o  $^{123}\text{Iodo-Tyr}^3\text{-octreotide}$ . Esse radiofármaco foi testado *in vivo* em um pequeno grupo de pacientes (n =10) em 1989, reportando identificação correta de 50% dos tumores primários decorrentes de uma variedade de sítios. Em dois pacientes, foram detectadas metástases previamente não visualizadas (KRENNING et al. 1989).

Uma série maior publicada pelo mesmo grupo em 1993 consolidou o papel do  $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe-1-octreotide}$  como o melhor ligante para imagem. Nesse estudo, 735 pacientes foram submetidos à administração do  $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe-1-octreotide}$ , mostrando taxas de detecção de 86% nos carcinóides, 89% nos neuroblastomas, 86% nos feocromocitomas, 94% nos paragangliomas e 80% nos TNE primários, com menores taxas de detecção para carcinomas medulares de tireóide e tumores da pituitária (KRENNING et al. 1992). Posteriormente, em muitos centros, com a obtenção das imagens de SPECT-CT, houve alterações no tratamento em cerca de 15% dos casos comparando-se com imagens planares de  $^{111}\text{In-octreotide}$  (KRAUSZ et al. 2003; BURAL et al. 2012). A S foi comparável à imagem planar padrão, com taxas de detecção nos tumores primários entre 35 a 80%



(SAVELLI et al. 2004; KUMBASAR et al. 2004; MAXWELL et al. 2014) e inferior a 24% nos primários desconhecidos (CHITI et al. 1998), limitada pelo tamanho do tumor primário (menor que 2 cm) e não pela expressão dos SSTR (MAXWELL et al. 2014). O  $^{111}\text{In}$ -octreotide teve melhor desempenho na detecção de metástases hepáticas comparativamente ao tumor primário, com taxas de S que variaram entre 49 a 91% (CHITI et al. 1998; SHI et al. 1998; KUMBASAR et al. 2004; DROMAIN et al. 2005; DAHDALEH et al. 2013). Devido à informação adicional funcional, a pesquisa de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide identificou lesões não visualizadas pela CT ou RNM. CHITI et al. (1998) mostraram que o  $^{111}\text{In}$ -octreotide identificou novas lesões em 28% dos pacientes. Em outros dois estudos focados na identificação de metástases de TNE, o  $^{111}\text{In}$ -octreotide identificou novas lesões em 47% (SHI et al. 1998) e 4,6% (DROMAIN et al. 2005) dos pacientes, respectivamente, cujas lesões não foram visualizadas à CT ou RNM. Um estudo com 31 pacientes com carcinóide brônquico mostrou resultados comparáveis. Em 22 casos, os resultados do estudo com  $^{111}\text{In}$ -octreotide foram idênticos aos estudos com imagens convencionais. Lesões previamente não visualizadas foram detectadas pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide em 6 dos 31 casos, e, em 2 casos, o  $^{111}\text{In}$ -octreotide foi a única modalidade a detectar estas lesões (FANTI et al. 2003).

O  $^{111}\text{In}$ -octreotide demonstrou moderada S como estudo único, mas excelente E e esteve na vanguarda por ter sido o estudo funcional mais disponível e com papel fundamental na detecção da maioria dos TNE, apesar das limitações de desempenho na detecção de sítios primários e

pequenas metástases hepáticas, com taxa ainda significativa de excreção no lúmen do trato gastro-intestinal e baixo detalhamento anatômico que limitou seu uso no planejamento cirúrgico (MAXWELL e HOWE 2015).

KRENNING et al. (1992) mostraram em um ensaio com mais de 1000 pacientes o potencial da CCAS de visualizar TNE primários e suas metástases com uma mudança no estadiamento tumoral e conduta em 33% dos pacientes em avaliação pré-operatória. Em geral a S diagnóstica variou entre 86 a 95% para tumores carcinóides, 75 a 100% para gastrinomas, glucagonomas e tumores secretores de peptídeo intestinal vasoativo, bem como para lesões clinicamente não funcionantes, porém apenas entre 50 a 60% nos insulinomas (DE HERDER et al. 2005).

## **1.9 DESEMPENHO DO PET-CT COM $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE E SIMILARES NOS TNE**

O mais novo avanço nas imagens dos TNE são os peptídeos análogos da somatostatina marcados com emissores de pósitrons como o  $^{68}\text{Ga}$ . Estes peptídeos são mais fáceis e baratos para sintetizar comparado aos ligantes padrão emissores de fóton único como o  $^{111}\text{In}$ -octreotide, além de permitir captações intra-lesionais através de uma medida do SUV. Sua resolução espacial superior deriva do fato de que a radiação é medida a partir de dois fótons coincidentes. O SPECT, em comparação, mede a radiação gama emitida por um fóton diretamente. Isto resulta em diferentes limitações de detecção - milímetros para o  $^{68}\text{Ga}$ -PET comparado com 1 cm

ou mais para o SPECT (ZANZONICO et al. 2012). Há algumas escolhas de peptídeos desenvolvidos também para a tecnologia PET, cujas diferenças primariamente residem nas afinidades pelos SSTR - todos com grande afinidade para os SSTR 2 e SSTR 5.

O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC também se liga ao SSTR 3 e é o único que tem alta afinidade pelo SSTR5. Apesar dessas diferenças, nenhum destes peptídeos se destacou como melhor escolha para uso nos TNE (AMBROSINI et al. 2012; DERROOSE et al. 2016). Como na CCAS com SPECT-CT, imagens de estudos com  $^{68}\text{Ga}$ -PET são fundidas com CT para definir a localização anatômica.

Baseado nos princípios da CCAS, muito esforço foi demandado para o desenvolvimento dos radiofármacos PET ligados aos peptídeos análogos da somatostatina. Como mencionado, os peptídeos análogos da somatostatina sintéticos podem ser marcados (usando o quelante DOTA) com emissores de pósitrons tais como  $^{68}\text{Ga}$  em componentes estáveis para uso posterior em imagens PET. O primeiro radiofármaco usado para imagens PET de pacientes com TNE há mais de uma década atrás foi o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC com resultados encorajadores, mostrando altas taxas de detecção quando comparado com CCAS com excelente relação alvo-irradiação de fundo (HOFMANN et al. 2001).

Atualmente análogos da somatostatina mais sofisticados marcados com  $^{68}\text{Ga}$  com diferentes perfis de afinidade pelos SSTR com melhor S como o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC têm sido introduzidos. Todos podem se ligar aos SSTR 2 e 5, mas apenas o DOTANOC tem boa afinidade

também pelo SSTR 3, sem evidências de que tal diferença no perfil de ligação esteja associada a vantagens na prática clínica (AMBROSINI et al. 2010).

Numerosos ensaios comparando o desempenho do PET com análogos da somatostatina marcados com  $^{68}\text{Ga}$  *versus* CCAS (e outras modalidades de imagem) têm sido publicadas com achados comparáveis a superiores para o radionuclídeo PET  $^{68}\text{Ga}$  (HOFMANN et al. 2001; BUCHMANN et al. 2007; AMBROSINI et al. 2010; KRAUSZ et al. 2011).

### 1.9.1 Estudos Preliminares

HOFMAN et al. (2001) num primeiro estudo preliminar em 2001, estudaram 8 pacientes com tumores carcinóides histologicamente confirmados com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (imagens dinâmicas e de corpo inteiro) e  $^{111}\text{In}$ -octreotide (imagens planares e SPECT) e pré-tratados com quimioterapia e radioterapia. Das 40 lesões pré-definidas pela CT e/ou RNM, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET identificou 100%, enquanto imagens planares e SPECT com  $^{111}\text{In}$ -octreotide identificaram apenas 85%, além de o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectar mais de 30% de lesões adicionais comparado ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide.

Num outro estudo de 2003, KOWALSKI et al. estudaram 4 pacientes com TNE a fim de comparar a cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET, demonstrando superioridade de detecção para o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET. O primeiro paciente teve o gastrinoma detectado apenas no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET. No quarto paciente,

mais achados foram revelados pelo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET comparativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET pareceu superior especialmente considerando pequenas lesões com baixa captação. Além disso, no quarto paciente, os principais achados mostraram maiores captações no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC quando comparado ao  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, pelo alto grau de diferenciação e baixa taxa de glicólise anaeróbia. Ambos os métodos mostraram-se menos sensíveis na detecção de metástases hepáticas comparativamente ao US e CT, mostrando uma menor captação que o tecido hepático adjacente, achados possivelmente explicados pela necrose evidenciada nas imagens morfológicas (KOWALSKI et al. 2003).

### 1.9.2 Estudos Prospectivos

BUCHMANN et al. (2007) num estudo prospectivo com 27 pacientes com TNE pré-tratados, reportaram que o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectou mais de 279 lesões (número absoluto não calculado pelas lesões confluentes), sendo no fígado ( $n > 152$ ), osso ( $n > 80$ ) e linfonodos ( $n > 28$ ) de TNE em 27 pacientes com TNE histologicamente comprovados e pré-tratados, enquanto a CCAS com SPECT-CT detectou mais de 157, sendo fígado ( $n > 105$ ), linfonodos ( $n > 21$ ) e osso ( $n > 20$ ); a maioria das lesões detectadas no fígado, região com 66% de concordância positiva. Em todos os pacientes, um total de 31 regiões foram discordantes, mais frequentemente no sistema músculo-esquelético, com achados discrepantes em torno de 93,5% ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC positivo e  $^{111}\text{In}$ -octreotide SPECT negativo) (BUCHMANN et al. 2007).

A concordância para linfonodos abdominais foi inferior, de 40,1%.

Quanto à mudança na terapia, neste conjunto de pacientes, a maior S do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC resultou em alteração do plano cirúrgico em um paciente, com o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectando sete linfonodos abdominais e pélvicos enquanto o  $^{111}\text{In}$ -octreotide SPECT-CT foi positivo em apenas um, com extensão do plano cirúrgico pelos achados do PET. No total, 21 dos 27 pacientes estudados foram subsequentemente tratados com  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e os outros seis não devido a insuficiente captação do DOTATOC (n = 4), óbito (n = 1) e cirurgia (n = 1) (BUCHMANN et al. 2007).

GABRIEL et al. (2007) reportaram conclusões similares a BUCHMANN et al. (2007) no estudo de comparação de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC e  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC com SPECT e CT em 84 pacientes divididos em três grupos:

- a) TNE suspeitos e potencial metástases na presença de suspeita clínica e bioquímica;
- b) estadiamento de TNE e
- c) seguimento pós terapia para averiguar recorrência.

A sensibilidade e E do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC foram de 97% e 92%, respectivamente. Para o  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC com SPECT, a S foi de 52% e a E de 92%, com diferenças estatísticas significativas de S ( $p < 0,001$ ). Todas as três modalidades (PET, SPECT e CT) mostraram resultados concordantes em 39 pacientes (46,4%), incluindo 27 verdadeiros positivos e 12 verdadeiros negativos. Discrepâncias entre PET e SPECT foram

encontradas em 32 pacientes (38%), com metástases hepáticas não detectadas em 10 casos.

Comparado ao  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, mostrou informação adicional clínica significativa em 21,4% dos pacientes, que resultou em alteração do plano cirúrgico em três pacientes (cirurgias desmarcadas devido à metástases disseminadas previamente desconhecidas) (GABRIEL et al. 2007).

KRAUSZ et al. (2011) estudaram 19 pacientes com TNE (oito carcinóides, nove pancreáticos e dois de origem desconhecida) a fim de comparar o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC com  $^{111}\text{In}$ -octreotide SPECT ou SPECT-CT no contexto de estadiamento, detecção de receptores de somatostatina para avaliar elegibilidade para terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato e avaliação de resposta a terapia. Todos os pacientes tinham achados prévios positivos detectados através do  $^{111}\text{In}$ -octreotide, pois o objetivo foi comparar os achados positivos das duas modalidades. No geral, achados do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC foram mais numerosos e mais distintos que o  $^{111}\text{In}$ -octreotide (além de geralmente apresentarem captação mais intensa e com localização mais precisa), com duas lesões não visualizadas ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC e que foram detectadas pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide (uma lesão hepática vista à CT e uma imagem de captação óssea sem anormalidade anatômica correspondente ao CT). Sítios tumorais patológicos concordantes foram detectados por ambas as modalidades num total de 41 regiões de todos os 19 pacientes, com focos adicionais de captação patológica visualizadas em 21 regiões de 14

pacientes ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC comparativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (KRAUSZ et al. 2011).

NASWA et al. (2011) avaliaram num estudo prospectivo, 109 pacientes com TNE GEP conhecidos ou suspeitos através do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC com a finalidade de estadiamento, detectar sítios de recorrência, diagnosticar TNE suspeitos, selecionar candidatos à terapia com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados, comparar os achados do PET-CT com estudos anatômicos de referência (CT ou RNM) e estabelecer o impacto deste estudo na terapia.

O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC detectou tumor primário em 57 de 72 pacientes que tinham tumor primário de acordo com o padrão de referência. Um total de 67 tumores primários foram detectados em 57 pacientes (sítio mais comum pancreático seguido pelo duodenal). Os sítios metastáticos foram detectados em 75 dos 77 pacientes, o mais comum hepático, seguido por linfonodos. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC detectou mais sítios primários e metastáticos comparativamente às imagens convencionais ( $p < 0,001$ ) e apresentou achados falso positivos para metástases hepáticas em dois pacientes.

O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC apresentou S de 78,3% e E de 92,5% para detecção do tumor primário e S de 97,4% e E de 100% para detecção de sítios metastáticos e comparativamente às imagens de referência convencionais apresentou maior acurácia para ambos os sítios primário (83,4% *versus* 74,3%) e metastáticos (98,2% *versus* 87,2%).

Quanto ao impacto, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC, apresentou mudança na terapia em (21/109) ou 19% dos pacientes. Seis pacientes (5,5%) sofreram



cirurgia do tumor primário não detectado por outros métodos, 8 pacientes (6,4%) apresentaram extensão do plano cirúrgico e 4 pacientes (3,6%) foram poupados de cirurgias desnecessárias por apresentarem-se com evidências de doença avançada. Dois pacientes com metástases hepáticas tiveram suas terapias modificadas e em um paciente foi descartada metástase hepática. Adicionalmente, a detecção da expressão de SSTR nestes pacientes conduziram à continuação das terapias baseadas no octreotídeo (32 pacientes), incluindo-se 11 pacientes com progressão de doença sofrendo terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato, com apoio à manutenção da terapia em 29% e totalizando uma influência global do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC em quase metade dos pacientes (48%), considerando mudança de conduta (19%) e apoio na manutenção da conduta (29%) (NASWA et al. 2011).

HAUG et al. (2012) elaboraram o primeiro estudo que avaliou o papel do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em 104 pacientes com TNE suspeitos e correlacionaram com dados anátomo-patológicos, identificando TNE em 29 dos 36 pacientes e excluindo a presença de TNE em 61 dos 68 pacientes, com S e E de 81% e 90%, respectivamente.

Em outro estudo, HAUG et al. (2014) investigaram o papel do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE na detecção de lesões metastáticas em pacientes com TNE e compararam com os dados anátomo-patológicos. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE identificou recorrência dos TNE em 26 dos 29 pacientes (S de 90%) e excluíram em 28 dos 34 pacientes, com E de 82% e acurácia de 86%. No grupo específico de 45 pacientes com TNE GEP, a S e E foi maior, em torno de 94% e 89%, respectivamente (HAUG et al. 2014).

KANG et al. (2015) avaliaram prospectivamente 13 pacientes com TNE suspeitos ou diagnosticados comparando PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC e  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT dentro do intervalo de um mês, detectando-se um total de 35 lesões positivas em 10 pacientes ou no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ou no  $^{111}\text{In}$ -octreotide: 14 hepáticas, 14 no pâncreas, três no baço, dois no cérebro, um na coluna (T8) e um no linfonodo torácico.

Um total de 16 lesões foram detectadas adicionalmente no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC comparativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (seis hepáticas, nove pancreáticas e uma no baço). Notavelmente, 64% (9/14) das lesões positivas no pâncreas foram detectadas apenas no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Em contraste, nenhuma lesão foi detectada exclusivamente pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide, de modo que a S do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC foi significativamente maior que a do  $^{111}\text{In}$ -octreotide (100 *versus* 54%;  $p < 0,001$ ). O SUV máximo medido no estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC foi de 32,0 e o SUV médio de 23,4 (KANG et al. 2015).

HERRMANN et al. (2015) através de um conjunto de dois questionários (pré e pós PET) enviados a 18 médicos requisitantes avaliaram 100 pacientes consecutivos com TNE conhecido ou suspeito com PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, obtendo dados avaliáveis em 88 deles. Desses, 12 (13,6%) não apresentaram terapia pregressa. Os dados dos estudos reportados foram negativos em 28 (31,8%), positivo em 55 (62,5%) e equívocos em cinco (5,7%), com detecção de metástases desconhecidas em 38 (43,2%) pacientes. Médicos respondedores reportaram baixa suspeita de doença metastática pré-PET em 24 (27,3%) dos pacientes, intermediária

em 13 (14,8%) e alta em 51 (58%) pacientes. Após o PET, o nível de suspeita permaneceu inalterado em 67 pacientes (76,1%), reduziu em 12 (13,6%) e aumentou em nove (10,2%) pacientes.

O nível de suspeita para doença metastática, portanto, alterou-se em 23,9% dos pacientes. Na avaliação clínica pós PET não houve evidência de doença em 25 (28,4%) pacientes, evidência de tumor primário sem doença loco-regional e à distância em seis (6,8%) pacientes, envolvimento linfonodal em três (3,4%) pacientes e metástases à distância em 54 (61,4%) pacientes.

A estratégia de tratamento mais frequentemente pretendida antes do PET incluiu *watch and wait* (20/88; 23%), octreotide (9/88; 10%), cirurgia (7/88; 8%) e quimioterapia mais octreotide (11/88; 13%).

Houve impacto na mudança de terapia pretendida em 53 dos 88 (60,2%) pacientes. Vinte pacientes (22,7%) agendados para realização de quimioterapia foram transferidos para tratamento sem quimioterapia, enquanto três foram transferidos para planos de tratamento incluindo quimioterapia. Em seis (6,8%) pacientes, *watch and wait* foi modificado para outras estratégias de tratamento e de modo inverso em cinco (5,7%) pacientes a estratégia inicial de tratamento foi substituída pelo *watch and wait*. Três pacientes inicialmente planejados para sofrerem apenas intervenção cirúrgica tiveram condutas modificadas para cirurgia mais octreotide (2/88) ou *watch and wait* (1/88). Em contraste, um paciente (1/88) foi transferido de uma abordagem multimodalidade para cirurgia sozinha.

Mudanças de conduta pretendidas foram reportadas em 53/88 (60%) dos pacientes (HERRMANN et al. 2015).

Um estudo prospectivo realizado por SADOWSKI et al. (2016) em 131 pacientes confirmaram a superioridade do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE sobre o  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT e outras modalidades morfológicas. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou 95,1% (847/891) das lesões, enquanto o  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT detectou 30,9% (275/891). Em 37 pacientes (28,2%), os resultados das imagens foram discordantes:  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT (n = 36) e CT (n = 12) foram negativos e PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi positivo e em um paciente, duas lesões duodenais foram visualizadas usando apenas  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT. Quatrocentos e vinte e duas lesões foram detectadas pelo PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mas não foram detectadas tanto pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT quanto pelas CT e RNM. Ressecções cirúrgicas de tumores primários e/ou metástases foram recomendadas em 34 de 131 pacientes (26%). Desses, 25 pacientes sofreram cirurgia durante o tempo da análise dos dados. Dados de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE comparados com a histopatologia cirúrgica em uma análise por lesão, demonstraram lesões verdadeiramente positivas em 72 de 113 lesões (63,7%), comparadas com 25 de 113 lesões (22,1%) com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT e 44 de 113 lesões (38,9%) com CT/RNM. Todas as demais 38 lesões não detectadas por nenhum dos exames de imagem mas provadas histopatologicamente representaram metástases linfonodais. Em 97 pacientes, foram recomendados tratamentos não-cirúrgicos que incluíram seguimento clínico e radiológico por seis meses a um ano (63 pacientes), terapia direcionada hepática (quatro pacientes) e terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato (11 pacientes) ou terapia sistêmica com

everolimus ou sunitinibe (19 pacientes). Comparando os diferentes achados de imagem e avaliando os impactos na conduta clínica, ficou demonstrado que comparado com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT, o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou lesões adicionais em 93 de 131 pacientes (71%) e em 69 de 131 pacientes (52,7%) comparado com CT. Em 44 de 93 pacientes (47,3%) e em 34 de 69 pacientes (49,2%), estas lesões adicionais consistiram de sítios metastáticos detectados pelo PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Com base nos achados do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, mudanças de decisões terapêuticas foram recomendadas em um terço dos pacientes (SADOWSKI et al. 2016).

DEROOSE et al. (2016) estudaram 53 pacientes com TNE metastático com a finalidade de comparar a acurácia diagnóstica do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC com  $^{111}\text{In}$ -octreotide em pacientes agendados para realização de terapia com  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectou 1098 lesões, enquanto o  $^{111}\text{In}$ -octreotide detectou 660 lesões. Uma única lesão adicional em um paciente dentre os 53 (2%) foi visualizada somente no  $^{111}\text{In}$ -octreotide. Em 11 pacientes (21%), SPECT e PET mostraram as mesmas taxas de detecção (com maior ocorrência de lesões no fígado seguida por ossos e linfonodos) e nos restantes 42 dos 53 pacientes (79%), 439 lesões foram detectadas exclusivamente no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. A S do PET foi de 99,9% e a do SPECT foi de 60,1%, assumindo que todas as lesões identificadas são realmente metastáticas. Baseada apenas nos dados de SPECT, outro tratamento ao invés da terapia com  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC poderia ter sido escolhida em sete dos 53 pacientes (13%):

- a) terapia direta hepática em dois pacientes sem doença extra-hepática no SPECT;
- b) nenhuma terapia com  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC em dois pacientes sem qualquer lesão positiva ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide;
- c) cirurgia hepática em três pacientes com uma clara diferença no número total de metástases hepáticas entre o PET e o SPECT.

Finalmente o impacto clínico deste estudo foi difícil de ser analisado pela população metastática estudada e com planejamento de terapia com  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Possíveis mudanças na conduta terapêutica do uso do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC comparativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide poderia ser assumido em sete dos 53 pacientes (13%), um tanto subestimado na população estudada dada a alta carga tumoral dos pacientes, com limitado impacto da adição de lesões visualizadas ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (DEROOSE et al. 2016).

Um dos estudos de DEPPEN et al. (2016) contou com 97 pacientes com TNE (45% de intestino delgado), dos quais foram obtidos 98 estudos prospectivos com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE para avaliar a eficácia do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE comparado com  $^{111}\text{In}$ -octreotide (com diferença de mais de 180 dias entre os estudos em 39 dos 78 pacientes efetivamente incluídos) e imagens convencionais e relata detalhes dos componentes e informações de segurança baseadas em danos reportados observados com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, a fim de determinar se informações suficientes estão presentes para garantir a aprovação regulatória.

DEPPEN et al. (2016) obtiveram resultados equivalentes em 61 estudos dos 78 (78%) entre PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e  $^{111}\text{In}$ -octreotide

com SPECT. Um indivíduo foi falso positivo nos dois estudos, confirmado por biópsia, e um falso negativo por outros métodos. Discrepâncias ocorreram em 17 pacientes;  $^{111}\text{In}$ -octreotide foi falso positivo em dois e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em um paciente. Nove metástases hepáticas foram demonstradas ao PET-CT, resultando em mudança no plano cirúrgico. Os achados foram confirmados na cirurgia. Imagens do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foram comparadas com imagens de  $^{111}\text{In}$ -octreotide planares (4%), SPECT (33%) e SPECT-CT (62%).

Embora metade dos estudos de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE tenham ocorrido com intervalo maior que 180 dias após  $^{111}\text{In}$ -octreotide, nenhuma diferença foi encontrada na mudança de nível de terapia considerando-se a diferença de tempo dos dois estudos, apesar da maior proporção de impacto ter ocorrido com intervalo entre os estudos na categoria entre 0 e 90 dias (44%) (DEPPEN et al. 2016).

DEPPEN et al. (2016) tiveram 4 achados importantes:

- a) O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi significativamente mais acurado (0,94; 95% IC, 0,89-1,00) que o  $^{111}\text{In}$ -octreotide (0,82; 95% IC, 0,74-0,90; p de 0,02).
- b) A adição das imagens do estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE não resultou em impacto no plano de tratamento em 50 dos 78 pacientes (64%), resultou em uma mudança mínima intramodalidade em nove de 78 (12%) e uma mudança maior intermodalidade em 19 de 78 (24%). Dos 19 pacientes com maior mudança intermodalidade, oito tiveram

cirurgias canceladas ou uma mudança radical no plano cirúrgico e 12 foram elegíveis para terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato.

- c) Não houve eventos adversos que requereram terapia.
- d) O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi equivalente ou superior ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide em todos os 78 pacientes (DEPPEN et al. 2016).

### 1.9.3 Estudos Retrospectivos

SRIRAJASKANTHAN et al. (2010) reportaram achados do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em 51 pacientes portadores de TNE em seguimento, selecionados dentre 312 pacientes, com achados de  $^{111}\text{In}$ -octreotide negativos (35 casos) ou equívocos [com *score* de Krenning (KWEKKEBOOM et al. 2005)] menor que 2 (captação menor que o fígado normal) nos 16 casos restantes (KWEKKEBOOM et al. 2005). A verificação foi via CT de 3 fases ou RNM. Quarenta e sete (92%) dos pacientes tiveram evidências bioquímicas do tumor ou através de imagens convencionais. Análogos da somatostatina foram retirados em 27 pacientes recebendo estas medicações. Os sítios de tumores primários foram: pulmão (2), tireóide (2), timo (2), pâncreas (13), intestino grosso (22), intestino delgado (2), paragangliomas (2) e primários ocultos (6). Tratamentos pregressos incluíram cirurgia (9) e quimioterapia (10).

Eles mostraram que o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi positivo em 41 dos 47 pacientes, (87,2%), sem lesões falso-positivas identificadas. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE identificou 168 (74,3%) das 226 lesões comparativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (168 *versus* 27) (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010). O  $^{68}\text{Ga}$ -



DOTATATE foi falso negativo em um caso que se apresentou como tumor pancreático não-funcionante de grau intermediário, com S de 87,2% e E de 100%. A S do  $^{111}\text{In}$ -octreotide não foi determinada por viés na amostra populacional, mas a E foi de 98%, com apenas um falso positivo determinada pela captação mediastinal secundária à ressecção progressa recente de um tumor medular de tireóide.

O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrou significância estatística na detecção dos tumores de baixo e médio grau histológico quando comparado com  $^{111}\text{In}$ -octreotide, porém sem significância estatística nos tumores de alto grau.

O impacto no tratamento avaliado retrospectivamente demonstrou que o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE teve um maior impacto em 36 (71%) pacientes. Quatro pacientes com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e  $^{111}\text{In}$ -octreotide negativos foram excluídos da terapia com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados. Sete dos 51 pacientes (14%) com tumores detectados no  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mas assintomáticos iniciaram tratamento com análogos da somatostatina. A cirurgia foi sugerida em 4/51 (8%) dos pacientes baseados na doença potencialmente ressecável confirmada com imagem convencional, mas não visualizada com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT, embora um paciente tenha recusado cirurgia. Em 47 pacientes com evidências de tumor pela RNM, CT ou bioquimicamente, o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE demonstrou doença em 41 (87,2%), com 39% sendo referido para terapia com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados pela presença de forte captação do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE apesar de serem erroneamente classificados no  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010).

RUF et al. (2010) avaliaram retrospectivamente 66 pacientes consecutivos com TNE conhecido ou suspeito com PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Todos os pacientes foram avaliados também com modalidades de imagem morfológica como CT (trifásico), RNM e/ou US. Dos TNE, 73% eram GEP, 8% pulmonares e 5% originários de outros órgãos como rim e ovário e 14% com tumores primários que continuaram desconhecidos.

Dos 64 pacientes confirmados com TNE, os resultados do PET-CT tiveram um impacto adicional na conduta terapêutica em 24 (38%) pacientes [ressecção do primário desconhecido (n=5), ressecção de linfonodo curativo (n=1), início de quimioterapia devido progressão de doença (n=9), mudança na quimioterapia devido progressão de doença (n=1), substituição da quimioterapia por terapia com peptídeo análogo da somatostatina radiomarcado (n=1), substituição da cirurgia por quimioterapia devido doença sistêmica recém-diagnosticada (n=2), adição de bifosfonato devido a metástases ósseas recém-diagnosticadas (n=4) e terapia de metástases hepáticas (n=1)].

Em 26/64 (40%) pacientes, a detecção dos TNE através do PET-CT não influenciaram a estratégia terapêutica escolhida. Nos restantes 14/64 (22%), o PET-CT apresentou-se negativo e foi indicado seguimento, de modo que estes pacientes foram considerados livres de doença (RUF et al. 2010).

FRILLING et al. (2010) avaliaram retrospectivamente 52 pacientes consecutivos com TNE com PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, referidos para cirurgia das lesões detectadas ao CT e/ou RNM. Cinquenta e um pacientes

foram classificados histopatologicamente como doença bem diferenciada, 35 eram assintomáticos e 40 deles foram submetidos à cirurgia do sítio primário ou metastático. O propósito do estudo foi primeiramente estadiar 13 pacientes previamente não tratados e reestadiar 39 pacientes pós terapia com suspeita de recorrência tumoral durante o seguimento. Foi também avaliado a decisão final da terapia e o impacto do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC na mudança de conduta. Pacientes referidos para cirurgia tiveram ressecados tumores primários e sítios metastáticos. Nos 52 pacientes o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectou pelo menos uma lesão por paciente confirmadas por anormalidades morfológicas. Metástases hepáticas foram detectadas morfológicamente em 33 dos 52 pacientes (metodologia convencional), todas confirmadas pelo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC que ainda revelou sítios adicionais hepáticos e/ou extra-hepáticos em 22 deles. Dos 7 pacientes com imagens padrão inconclusivas consideradas metástases hepáticas, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC apresentou taxa de detecção de 77%. Globalmente, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC detectou tumor primário, recorrência e metástases com uma taxa significativamente maior que a CT e/ou a RNM, com mudanças na decisão da terapia inicial em 31/52 (59,6%) dos pacientes, dos quais 14/52 (27%) com mudança na estratégia cirúrgica (FRILLING et al. 2010).

HOFMAN et al. (2012) em um estudo retrospectivo e cego, reviu 59 pacientes (52 com ou suspeito para TNE brônquico e/ou do tipo GEP e 7 tumores mesenquimais ou da crista neural) e determinaram o impacto no manejo do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE comparado com  $^{111}\text{In}$ -octreotide e imagem convencional. Dados de imagens convencionais prévias (CT contrastado,

RNM, US, RX e cintilografia óssea) foram revistas separadamente. O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi o que melhor demonstrou extensão da doença (100%) relativamente ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (83%) e imagens convencionais (68%). Comparado com imagem convencional, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou informação clinicamente importante em 40 pacientes (56%), tipicamente identificando grande extensão da doença. Comparado com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT-CT, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou informação adicional significativa em 33 dos 40 (83%) pacientes. Na análise de base por lesão, o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE revelou 90 focos tumorais adicionais (18 ósseos, 17 hepáticos, 15 pancreáticos, 13 linfonodos loco-regionais, 11 linfonodos à distância, 8 focos no intestino delgado, 4 no peritônio e 4 na pleura). O PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE teve um alto impacto clínico comparado com imagens convencionais e  $^{111}\text{In}$ -octreotide (HOFMAN et al. 2012).

A consequência mais frequente do estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi detectar um número maior de lesões, além de muitos pacientes terem recebido terapia sistêmica ao invés do procedimento cirúrgico previamente determinado pelos achados do  $^{111}\text{In}$ -octreotide.

O impacto na mudança de tratamento medida pela mudança no tratamento pretendido antes *versus* após a cintilografia com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi alta (intermodalidade em 47%), moderada na intramodalidade em 10%, baixa em 41% e não avaliável em 2%. Mudança de alto impacto incluiu candidatos identificados para cirurgia potencialmente curativa, candidatos a não cirurgia e mudança no tipo de tratamento

sistêmico. Dentre os casos que sofreram mudança de conduta de alto impacto, foram incluídos pacientes direcionados para a cirurgia curativa pela identificação de tumor oculto e pacientes com múltiplas metástases direcionados para a terapia sistêmica (HOFMAN et al. 2012).

SKOURA et al. (2016) retrospectivamente avaliaram 1258 exames com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em 728 pacientes com TNE ou com suspeita de TNE (bioquímica, clínica ou imagem) realizados num período de 8 anos e 3 meses, predominantemente GEP, com idade média de 57 anos, sempre realizados após estudos anteriores negativos ou equívocos, com 260 TNE G1, 89 G2 e 63 G3. Deste total, 952 estudos foram positivos (75,7%) e 306 (24,3%) negativos. Os sítios metastáticos mais comumente detectados foram linfonodos, fígado e ossos em (25,3%, 23,8% e 16,6%, respectivamente). Estudos positivos foram mais frequentes no trato gastrointestinal (80,5%) e os negativos nos sítios primários ocultos (33%) e pulmão (31,4%).

Na análise dos resultados, 941 foram verdadeiros positivos, 274 verdadeiros negativos, 29 falso-negativos (a maioria G2 e G3 e lesão menor que um centímetro) e 14 falso-positivos [cinco casos inflamatórios, seis captações fisiológicas (pancreáticas, adrenal e intestinal)] e três em outras neoplasias neuroendócrinas. A S, E, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi de 97%, 95,1%, 96,6%, 98,5% e 90,4%, respectivamente.

O PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE conduziu a uma mudança no plano de tratamento agendado em 40,9% dos pacientes, mais frequentemente

observados em portadores de carcinoma medular tireoideano (50%) e TNE pulmonares (45,8%) e baixo em pacientes com TNE de primário oculto (38,9%), sendo mais frequentemente assumidas a quimioterapia ou a terapia com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados com beta emissores como o  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato em substituição à cirurgia (SKOURA et al. 2016).

#### 1.9.4 Estudos de Revisão e Meta-Análises

MOJTAHEDI et al. (2014) mostraram numa revisão da literatura que a S do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE no diagnóstico do tumor primário e lesões metastáticas dos TNE variaram entre 80% e 100%, com E de 82% a 90% comparado com padrão-ouro (patologia).

MOJTAHEDI et al. (2014) revisaram 3 estudos (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; LAPINSKA et al. 2011; HOFMAN et al. 2012) que compararam  $^{111}\text{In}$ -octreotide *versus*  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE após criteriosa análise, totalizando 207 pacientes, com S de 83 a 88% e E de 80 a 100% atribuídos ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

A E do  $^{111}\text{In}$ -octreotide mencionado em apenas um estudo foi de 98%, mas nenhum valor de S foi reportado nestes 3 estudos (MOJTAHEDI et al. 2014).

Dois dos 3 estudos (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; HOFMAN et al. 2012) acima reportaram informações adicionais do estudo de PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE que resultaram em mudanças na conduta clínica em 70,6% e 81% dos pacientes com TNE (MOJTAHEDI et al. 2014).

A compilação de dados de uma meta-análise (com 17 artigos selecionados) realizada por GRAHAM et al. (2017) que reportaram resultados verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC num universo de 432 pacientes, mostraram achados de S e E global de 92% (entre 85 e 96%) e 82% (entre 69 e 90%), respectivamente em 7 artigos analisados (GABRIEL et al. 2007; VERSARI et al. 2010; RUF et al. 2011; MAYERHOEFER et al. 2012; BEIDERWELLEN et al. 2013; SCHRAML et al. 2013; VENKITARAMAN et al. 2014).

Quatro estudos retrospectivos (RUF et al. 2010; FRILLING et al. 2010; FROELING et al. 2012; SCHRAML et al. 2013) reportaram mudanças na conduta em 51% (entre 39 e 62%) dos pacientes de um total de 188 com TNE suspeitos ou histologicamente confirmados, que realizaram imagens com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC quando comparado com imagens convencionais.

Dois estudos reportaram comparação entre PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC e  $^{111}\text{In}$ -octreotide com SPECT (HOFMANN et al. 2001; BUCHMANN et al. 2007), e numa análise com base em lesão por lesão, apresentou S de 100% no  $^{68}\text{Ga}$  e 78% para o  $^{111}\text{In}$ -octreotide (GRAHAM et al. 2017).

Na revisão sistemática e meta-análise de DEPPEN et al. (2016) foram selecionados 17 estudos com 971 pacientes. Três destes estudos (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; HOFMAN et al. 2012; DEPPEN et al. 2016) elegíveis por comparação direta entre  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com  $^{111}\text{In}$ -octreotide e imagens morfológicas convencionais (já mencionados e descritos anteriormente); 9 estudos comparando  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com

imagens convencionais (KAYANI et al. 2008; HAUG et al. 2009; POEPEL et al. 2011; HAUG et al. 2012; WILD et al. 2013; ALONSO et al. 2014; ETCHEBEHERE et al. 2014; HAUG et al. 2014; LASTORIA et al. 2016) e 5 estudos (LAPINSKA et al. 2011; BROGSITTER et al. 2014; KUNIKOWSKA et al. 2014; HAS SIMSEK et al. 2014; ILHAN et al. 2015) comparando  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com outros radiofármacos sem outros comparadores de imagens direta, mas que foram triados por dados sobre características de síntese e administração, além de segurança e toxicidade (DEPPEN et al. 2016).

BARRIO et al. (2017) numa revisão sistemática e meta-análise selecionaram 14 de 190 estudos que foram considerados adequados baseados nos critérios de inclusão: pesquisa original, estudo de coorte, número de pacientes  $\geq 10$  e mudanças de conduta após PET-CT com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados com  $^{68}\text{Ga}$  (DOTATATE, DOTATOC e DOTANOC).

Um total de 1.561 participantes (737 masculinos, 824 femininos; idade média de 54 anos (variação: 15-86 anos) foram incluídos. Globalmente, a mudança na terapia ocorreu em 44% (variação: 16-71%) dos pacientes com TNE após PET-CT com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados com  $^{68}\text{Ga}$  (DOTATATE, DOTATOC e DOTANOC)(BARRIO et al. 2017).

Em 4 dos 14 estudos o PET-CT foi realizado após o estudo com  $^{111}\text{In}$ -octreotide (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; KRAUSZ et al. 2011; SADOWSKI et al. 2016; DEPPEN et al. 2016). Neste subgrupo, a informação



adicional do PET-CT conduziu a uma mudança na terapia em 39% (variação: 16-71%) dos pacientes.

Sete estudos (FRILLING et al. 2010; FROELING et al. 2012; HOFMAN et al. 2012; HAS SIMSEK et al. 2014; ILHAN et al. 2015; HERRMANN et al. 2015; DEPPEN et al. 2016) de 14 diferenciaram entre mudanças inter e intramodalidade com a maioria das mudanças ocorrendo intermodalidade (77%), sendo de 23% intramodalidade. A mudança de intermodalidade foi definida como mudança no tipo de terapia (por exemplo, de cirurgia para quimioterapia). Uma mudança intramodalidade foi definida como uma mudança na dose, abordagem ou técnica dentro da modalidade de tratamento sugerida (por exemplo, mudança na estratégia cirúrgica)(BARRIO et al. 2017).

Dos 14 estudos incluídos, 9 (64%) foram retrospectivos (FRILLING et al. 2010; AMBROSINI et al. 2010; RUF et al. 2010; SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; FROELING et al. 2012; HOFMAN et al. 2012; ILHAN et al. 2015; SKOURA et al. 2016; DEPPEN et al. 2016) e 5 (36%) foram prospectivos (NASWA et al. 2011; KRAUSZ et al. 2011; HAS SIMSEK et al. 2014; HERRMANN et al. 2015; SADOWSKI et al. 2016). O  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi usado em 8/14 (57%) dos estudos (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; HOFMAN et al. 2012; HAS SIMSEK et al. 2014; HERRMANN et al. 2015; ILHAN et al. 2015; DEPPEN et al. 2016; SADOWSKI et al. 2016; SKOURA et al. 2016),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC usado em 3/14 (21%) dos estudos (FRILLING et al. 2010; RUF et al. 2010; FROELING et al. 2012) e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC em

3/14 (21%) (AMBROSINI et al. 2010; NASWA et al. 2011; KRAUSZ et al. 2011) dos estudos (BARRIO et al. 2017).

A maior base de dados foi atribuída ao estudo de SKOURA et al. (2016) que analisou 728 pacientes retrospectivamente. O maior estudo prospectivo de SADOWSKI et al. (2016) incluiu 230 pacientes. Os demais 12 estudos incluíram 53% de todos os pacientes (média de 4% por estudo) (BARRIO et al. 2017).

Os achados do PET-CT resultaram em mudanças na terapia em 44% dos pacientes (CI: 36-51%; variação: 16-71%). Estudos de terapias implementadas (FRILLING et al. 2010; AMBROSINI et al. 2010; RUF et al. 2010; SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; NASWA et al. 2011; FROELING et al. 2012; HOFMAN et al. 2012; ILHAN et al. 2015; SKOURA et al. 2016) reportaram mudanças em 44% (CI: 35-55%, variação: 19-71%), estudos nas pretensões de terapia (KRAUSZ et al. 2011; HAS SIMSEK et al. 2014; HERRMANN et al. 2015; SADOWSKI et al. 2015; DEPPEN et al. 2016) reportaram mudanças em 41% (CI: 28-57%, variação: 16-60%) dos pacientes.

Quatro estudos com 278 pacientes executaram PET-CT com peptídeos análogos da somatostatina radiomarcados com  $^{68}\text{Ga}$  após  $^{111}\text{In}$ -octreotide progresso (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; KRAUSZ et al. 2011; SADOWSKI et al. 2016; DEPPEN et al. 2016). Neste subgrupo uma média de 39% dos pacientes (CI: 0,22-0,59%, variação: 16-71%) experimentaram mudança na estratégia de tratamento.

Mudanças de tipo de terapia (inter *versus* intramodalidade) foi documentado em 7/14 (50%) dos estudos. Globalmente, mudanças intermodalidade (77%) ocorreram mais de 3 vezes a frequência das mudanças intramodalidade (23%) (BARRIO et al. 2017).

Várias revisões descrevem imagens com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE dos TNE (AMBROSINI et al. 2012; TREGLIA et al. 2012; GEIJER et al. 2013; YANG et al. 2014; MOJTAHEDI et al. 2014) mas não limitam suas revisões a comparar  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com  $^{111}\text{In}$ -octreotide, combinando resultados com outros análogos da somatostatina sintéticos. A falta de comparação direta do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com  $^{111}\text{In}$ -octreotide limita a avaliação da eficácia diferencial entre os 2 radiofármacos (DEPPEN et al. 2016).

## 2 A MOTIVAÇÃO PARA A EXECUÇÃO DO ESTUDO

Conhecedores destes aspectos e da urgente necessidade de melhorar o diagnóstico desta patologia, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), órgão da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), através do seu setor de radiofarmácia, desenvolveu e habilitou para administração humana segura o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em nosso meio.

No contexto desta disponibilidade, somam-se as seguintes considerações:

- a) a atual casuística e necessidade diagnóstica acurada e constante imposta pelo tratamento de nossos pacientes com  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotato;
- b) a existência da análise pregressa de dados epidemiológicos, clínicos, anátomo-patológicos, laboratoriais e imagenológicos de pacientes tratados na nossa instituição no período de 2005 a 2013;
- c) a introdução do conceito e prática do “*Tumor Board*” (reunião para análise multidisciplinar de manejo e conduta de pacientes dentro de um *Cancer Center*);
- d) o crescente aumento do atendimento ambulatorial a pacientes portadores de TNE e à melhora sistemática e permanente da atualização do corpo clínico no conhecimento da patologia em questão;

- e) a necessidade de um estudo prospectivo que pudesse avaliar em nosso meio, dados similares aos já obtidos por estudos progressos europeus, a fim de facilitar a obtenção de autorização e regulação aprovatória por parte da ANVISA para o uso do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em escala comercial.

Assim, estes pressupostos foram pilares fundamentais para o desenho e execução do estudo visando a compreensão da utilização diagnóstica do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, quando comparado aos atuais métodos cintilográficos aplicados. Além disso, permitiu determinar o impacto na mudança de conduta e os efeitos atribuídos às lesões adicionais detectadas no apoio decisório com o advento desta nova tecnologia em nossa instituição oncológica especializada.

### 3 OBJETIVO

Comparar o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE à cintilografia de  $^{111}\text{In}$ -octreotide em gama-camera nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos e avaliar o impacto na mudança de conduta.

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo transversal descritivo com coleta prospectiva, unicêntrico, desenvolvido no Setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

### **4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Foram estudados prospectivamente e consecutivamente, no período de março de 2014 a outubro de 2015, 41 pacientes maiores de 18 anos e com diagnóstico anátomo-patológico estabelecido de tumores neuroendócrinos e que se encontravam em seguimento terapêutico no A.C.Camargo Cancer Center e que realizaram rotineiramente a cintilografia com  $^{111}\text{In}$ -octreotide como instrumento de diagnóstico e controle da sua patologia e concordaram (após assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - vide apêndice 1) em participar deste estudo.

Esses pacientes representaram as diversas situações clínico-patológicas encontradas na prática diária, em termos de localização do tumor, grau e estadiamento TNM de tumores neuroendócrinos.

### **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com diagnóstico anátomo-patológico estabelecido de tumor neuroendócrino, que se encontravam em acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center e realizam cintilografia com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com finalidade de estadiamento, reestadiamento e avaliação pós terapêutica.

### **4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- a) gravidez
- b) amamentação
- c) intervalo de tempo maior que quinze dias entre a cintilografia com  $^{111}\text{In}$ -octreotide e o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.
- d) pacientes em terapia com somatostatina oral ou parenteral que não suspenderam a medicação no prazo de pelo menos 10 dias e 30 dias, respectivamente, antes da data dos estudos.

### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente sob o número de protocolo 1820/13 (vide anexo1), sendo iniciado apenas após a completa aprovação. Todos os pacientes incluídos no estudo foram



esclarecidos quanto aos objetivos e métodos utilizados na pesquisa e foram incluídos somente após concordância e assinatura do TCLE.

#### **4.6 METODOLOGIA**

Todos os pacientes realizaram a pesquisa de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide seguida pelo PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE num intervalo máximo de 15 dias. Todos os pacientes submetidos ao PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e cintilografia com  $^{111}\text{In}$ -octreotide não apresentaram nenhuma reação durante e após a injeção venosa.

As imagens de corpo inteiro e SPECT-CT (da região de interesse quando necessário) com  $^{111}\text{In}$ -octreotide foram adquiridas no equipamento *Optima NM/CT 640 da General Electric Healthcare* aproximadamente 3 horas e 24 horas (quando necessário) após a injeção venosa de 5 mCi de dose de  $^{111}\text{In}$ -octreotide.

Os pacientes foram posicionados na mesa da gama-câmara em decúbito dorsal com os membros superiores abaixados ao lado do corpo.

As imagens de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior foram adquiridas pelo tempo de 30 minutos. Imagens planares tardias adicionais de 3 e 24 horas adquiridas em matrizes 256x256 foram realizadas em áreas de interesse para dirimir dúvidas quanto a presença de material em alça intestinal e/ou implantes e posteriormente melhor esclarecidas com imagens tomográficas geradas com emissão de fóton único (SPECT) hibridizadas

com imagens de CT (SPECT-CT) para melhor correlação anatômica dos achados.

As imagens foram processadas e fundidas na estação de trabalho de *Xeleris da General Electric* e posteriormente interpretadas.

Através das imagens arquivadas destes 41 pacientes determinaram-se as captações anormais das lesões detectadas pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide nas imagens de corpo inteiro e planares e interpretadas como sítios primários e/ou metastáticos.

A aquisição de imagens do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi realizada num PET-CT dedicado *Philips* aproximadamente 50 minutos após a injeção venosa de 2 a 5 mCi de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, a partir da qual os pacientes permaneceram em repouso durante o período de captação.

Os pacientes foram posicionados na mesa do aparelho de PET-CT em decúbito dorsal com os membros superiores abaixados ao lado do corpo.

A CT foi adquirida pelo tempo de 90 segundos antes da aquisição do PET, estendendo-se da porção superior da calota craniana à raiz das coxas.

A aquisição PET foi realizada durante 30 minutos, na mesma ordem, sendo com 3 minutos de duração para cada *bed position* de 15 cm, para a mesma extensão axial. As informações do PET foram reconstruídas pela aplicação do algoritmo da correção de atenuação baseada no CT.

As imagens foram processadas e fundidas na estação de trabalho de PET-CT SYNTEGRA (EBW) e posteriormente interpretadas.

Através das imagens arquivadas desses 41 pacientes determinaram-se as captações anormais das lesões detectadas pelo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE nos

diversos segmentos corporais e interpretadas como sítios primários e/ou metastáticos.

Como forma de avaliar quantitativamente estas lesões, foram realizadas quantificações dos maiores valores de SUV para cada lesão, salvo casos em que se determinaram algumas lesões-alvo pela existência de múltiplas lesões num só órgão.

Foram utilizados apenas os radiofármacos fornecidos e produzidos pelo Instituto de Pesquisas Energética e Nucleares (IPEN) - Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) para esta finalidade.

Os dois grupos de exames de imagem foram isoladamente interpretados e registrados em relatórios específicos de forma independente por pelo menos dois médicos nucleares especialistas pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e com larga experiência na área convencional bem como na de PET-CT.

A interpretação das imagens obtidas por ambos os métodos foi realizada sem que a identificação do paciente, sua história clínica evolutiva ou os resultados dos exames a serem comparados fossem por eles conhecidos. Em caso de divergência, um terceiro médico com igual experiência decidia.

Para avaliar o impacto da mudança de conduta, categorizamos a orientação da conduta nos seguintes itens: a) mudança da indicação cirúrgica; b) aumento da extensão cirúrgica; c) localização do sítio primário; d) mudança no tratamento sistêmico; e) diagnóstico de recidiva; f)

localização de metástases ósseas e g) introdução de terapia adicional paliativa.

Segundo a orientação de conduta (nestes casos planejada), procedemos a determinar em qual modalidade a mesma se aplicaria (intra ou intermodal) e o impacto dessa mudança de conduta para cada categorização.

Os inventários desses achados foram registrados em planilhas próprias e distintas com dados do paciente, sítio primário, motivo do pedido dos estudos, positividade dos estudos, localizações topográficas das lesões, grau de diferenciação, terapias realizadas, condutas planejadas, impactos e efeitos contributivos das mudanças de conduta além dos registros dos Valores Padrão de Captação (SUV) de cada área observada aplicável aos estudos de PET-CT de corpo total com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

Todos os dados obtidos foram armazenados em uma planilha de banco de dados Excel para análise descritiva dos dados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra deste estudo foi composta por 41 pacientes, 25 (61%) do sexo masculino e 16 (39%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 24 a 86 anos, com média de 55,4 anos e mediana de 58 anos.

Com relação à origem dos sítios tumorais, 31 pacientes apresentaram tumores de origem gastroentero-pancreáticos (75,6%) representados na sua maioria por 15 tumores pancreáticos (12 não funcionantes e três funcionantes compreendendo dois insulinomas e um gastrinoma) (36,6%); os demais compõem sete em investigação de sítios primários ocultos (17,1%), dois de origem pulmonar (4,9%) e um de origem das vias biliares (2,4%) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Dados descritivos da origem dos sítios tumorais e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

SÍTIOS TUMORAIS		PACIENTES (N)	(%)
Trato Gastro Intestinal	Gástrico	2	4,9%
	Intestino Delgado	10	24,4%
	Cólon	2	4,9%
	Reto	2	4,9%
Pancreáticos	Não Funcionantes	12	29,2%
	Funcionantes	3	7,3%
Primário	Detectado	2	4,9%
Oculto	Não Detectado	5	12,2%
Outros	Pulmonar	2	4,9%
Sítios	Vesícula Biliar	1	2,4%
TOTAL		41	100%

Em relação ao grau de diferenciação, houve predomínio dos tumores bem diferenciados (90,2%), especialmente G1 com 70,7% (Tabela 3).

**Tabela 3** - Dados descritivos do grau de diferenciação tumoral e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	PACIENTES (N)	(%)
GRAU I	29	70,7%
GRAU II	8	19,5%
GRAU III	4	9,8%
TOTAL	41	100%

Entre as indicações dos exames, há predomínio de estudos de reestadiamento (61%) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Dados descritivos da indicação dos estudos e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

INDICAÇÃO	PACIENTES (N)	(%)
Estadiamento	14	34,1%
Reestadiamento	25	61,0%
Avaliação de Resposta	2	4,9%
TOTAL	41	100%

A maior parte dos pacientes (65,9%) receberam algum tipo de tratamento (Tabela 5).

**Tabela 5** - Dados descritivos dos pacientes tratados e não tratados e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

TRATAMENTO	PACIENTES (N)	(%)
Tratados	27	65,9%
Não Tratados	14	34,1%
TOTAL	41	100%

**Tabela 6** - Dados descritivos dos tipos de tratamentos progressivos realizados e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

TIPOS DE TRATAMENTO		Número de Tratamentos Realizados (N)	(%)		
T R A T A M E N T O S	CIRURGICO	Cirurgia do Primário	22	34,4%	
	LOCO- REGIONAL	Embolização e Quimioembolização	8	12,5%	
	SISTÊMICO		Terapia Alvo	5	7,8%
			Análogo da Somatostatina	19	29,7%
			Quimioterapia	4	6,2%
			Terapia com Peptídeos Análogos da Somatostatina Radiomarcados	6	9,4%
TOTAL			64	100%	

Dentre os tratamentos realizados aos pacientes, a maioria (34,4%) foi submetida a cirurgia do tumor primário, seguida da terapia com análogos da somatostatina em 29,7% (Tabela 5).

Cerca de 10 pacientes (24,4%) apresentaram pelo menos três terapias ao longo da evolução da doença, sendo pelo menos um procedimento cirúrgico e duas terapias intermodais.



O valor médio do SUV máximo variou nas diversas lesões, sendo maior no pâncreas e fígado e menor nos sítios linfonodal, ósseo e primário oculto detectados (Tabela 7).

Para todos os sítios de acometimento primário ou secundário pela patologia de base, a taxa de detecção de lesões positivas ao estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi superior ao demonstrado pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide, com a maior diferença a favor do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE evidenciada na detecção dos linfonodos.

**Tabela 7** - Dados descritivos dos sítios detectados e seus respectivos valores médio de SUV máx. para o total de 41 pacientes submetidos ao estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Hospital A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

SÍTIOS	VALOR MÉDIO DO SUV MÁX.
Pancreático	30,4
Hepático	29,7
Implantes em Alças (Intestino Delgado, Cólon e Reto)	23,2
Linfonodal	16,2
Ósseo	14,3
Primário Oculito Detectado	12,2

A comparação entre os dois estudos mostrou superioridade da detecção do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em todos os sítios tumorais, destacando-se o predomínio das lesões hepáticas seguida dos sítios linfonodais (Tabela 8).

**Tabela 8** - Dados descritivos do número de pacientes com positividade em ambos os estudos para cada sítio de acometimento tumoral detectado. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

Sítios de Acometimento Tumoral	Número de Pacientes (N) com Positividade ao $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE	Número de Pacientes (N) com Positividade ao $^{111}\text{In}$ -Octreotide (N)
Hepático	26	23
Implantes em Alças (Intestino Delgado, Colon e Reto)	13	9
Linfonodal	14	9
Ósseo	9	7
Pâncreas	9	6

Houve concordância positiva dos métodos na detecção dos tumores em 80,5% e negativa em 7,3% dos pacientes.

O estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE foi positivo em 38 pacientes (92,7%).

Cinco pacientes (12,2%) apresentaram resultados discordantes com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE positivo e  $^{111}\text{In}$ -octreotide negativo.

Nenhum paciente apresentou o resultado discordante de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE negativo e  $^{111}\text{In}$ -octreotide positivo (Tabela 9).

**Tabela 9** - Dados descritivos da positividade e negatividade de ambos os estudos e suas respectivas porcentagens para o total de 41 pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

ESTUDOS	PACIENTES (N)	(%)	
Concordantes	$^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}+$	33	80,5%
	$^{68}\text{Ga}-$ e $^{111}\text{In}-$	3	7,3%
Discordantes	$^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}-$	5	12,2%
	$^{68}\text{Ga}-$ e $^{111}\text{In}+$	0	0%
TOTAL	41	100%	

**Tabela 10** - Dados descritivos dos sítios com achados discordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}-$ ) e suas respectivas porcentagens para cinco pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

SÍTIOS	PACIENTES (N)	
	$^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}-$	(%)
Fígado	3	60%
Pâncreas	2	40%
TOTAL	5	100%

Da análise dos estudos com achados discordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}-$ ), 3/5 (60%) pacientes apresentaram sítios metastáticos hepáticos e (2/5) 40% pacientes tiveram detectados o segundo primário pancreático (primeiro tratava-se de um insulinoma em seguimento) e primário pancreático nos estudos de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e não visualizados ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (Tabela 10).

Quanto a positividade dos novos sítios detectados exclusivamente pelo estudo de  $^{68}\text{Ga}$  nos 11 pacientes com estudos concordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}+$ ), destacamos que os implantes estão presentes em 27,2% dos pacientes, linfonodos em 18,2% e cada um dos demais sítios (hepático, ósseo, pancreático, mamário, tireoideano e na região intra-conal) com contribuição de 9,1% por paciente (Tabela 11).

**Tabela 11** - Dados descritivos de sítios adicionais detectados exclusivamente pelo estudo de  $^{68}\text{Ga}$  em 11 pacientes com estudos concordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}+$ ). A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

NOVOS SÍTIOS DETECTADOS EXCLUSIVAMENTE PELO $^{68}\text{Ga}$	PACIENTES COM ACHADOS	
	CONCORDANTES ( $^{68}\text{Ga}+$ e $^{111}\text{In}+$ )	(%)
Implantes	3	27,2%
Linfonodos	2	18,2%
Hepático	1	9,1%
Osso	1	9,1%
Pâncreas	1	9,1%
Região Intra-Conal	1	9,1%
Mama	1	9,1%
Tireóide	1	9,1%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

Cinco pacientes em 41 (12,2%), devido aos achados adicionais do estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, foram avaliados quanto ao tipo de mudança de conduta (intramodal ou intermodal), sendo que 3/5 pacientes (60%) foram classificados apresentando mudança de conduta intermodal e os outros 2/5 pacientes (40%) apresentando mudança de conduta intramodal (Tabela 12).

**Tabela 12** - Dados descritivos da categorização para orientação de conduta e os respectivos impactos na mudança de conduta e o número de pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

CATEGORIAS	PACIENTES (N)	(%)	ORIENTAÇÃO DE CONDUTA	IMPACTO NA MUDANÇA DE CONDUTA
Mudança da Indicação Cirúrgica	0	0%	_____	_____
Aumento da Extensão Cirúrgica	2	40%	Hepatectomia Ampliada e Adição de Nodulectomia Hepática	Intramodal
Localização do Sítio Primário	1	20%	Cirurgia de Segundo Primário Pancreático	Intermodal
Mudança no Tratamento Sistêmico	0	0%	_____	_____
Diagnóstico de Recidiva	0	0%	_____	_____
Localização de Metástases Ósseas	1	20%	Adição de Bifosfonato	Intermodal
Introdução de Terapia Adicional Paliativa	1	20%	Radioterapia Intra-Conal	Intermodal
TOTAL	5	100%		

Vamos proceder à análise mais minuciosa de cada um destes cinco pacientes:

- **Paciente 1 categorizado como aumento da extensão cirúrgica:**

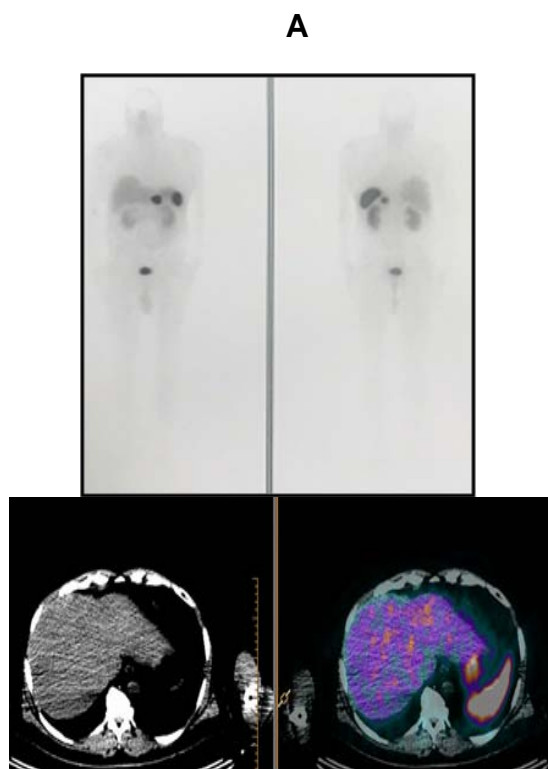
IP, 66 anos, sexo feminino, com insulinoma pancreático grau I e Ki-67 de 1%, apresentando-se com quadros convulsivos ao diagnóstico. Foi submetida a pancreatectomia corpo-caudal. Iniciou seguimento

assintomática e sem qualquer tipo de terapia. Após dois anos de seguimento iniciou novamente quadro de episódios convulsivos atribuídos à hipoglicemia. Nos estudos para avaliação de recidiva, ambos os estudos de  $^{111}\text{In}$ -octreotide e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE apresentaram-se positivos no fígado, porém com uma lesão em comum e duas adicionais em diferentes segmentos hepáticos detectadas pelo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

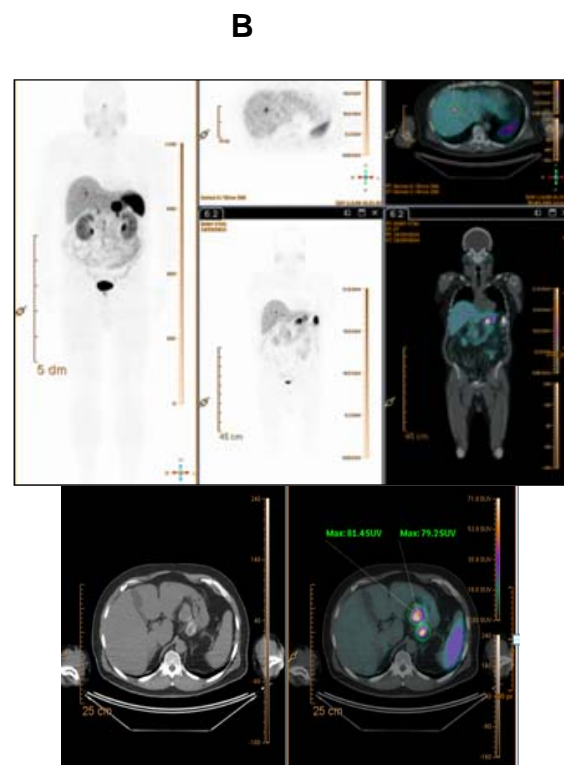
Como mudança de conduta planejada decidiu-se pela ampliação da extensão cirúrgica (trisegmentectomia hepática com intuito curativo ao invés da nodulectomia), uma mudança de conduta intramodal.

- **Paciente 2 categorizado como aumento da extensão cirúrgica:**

WN, 52 anos, sexo masculino, com TNE gástrico ressecado, grau I, Ki-67 de 1%. Nos estudos de avaliação de recidiva, foram detectadas linfonodomegalias perigástrica em ambos os estudos, porém o estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou um sítio adicional de nódulo hepático. Como conduta planejada decidiu-se pela ampliação da extensão cirúrgica (linfadenectomia adicionada de nodulectomia hepática), uma mudança de conduta intramodal (Figuras 1 e 2).



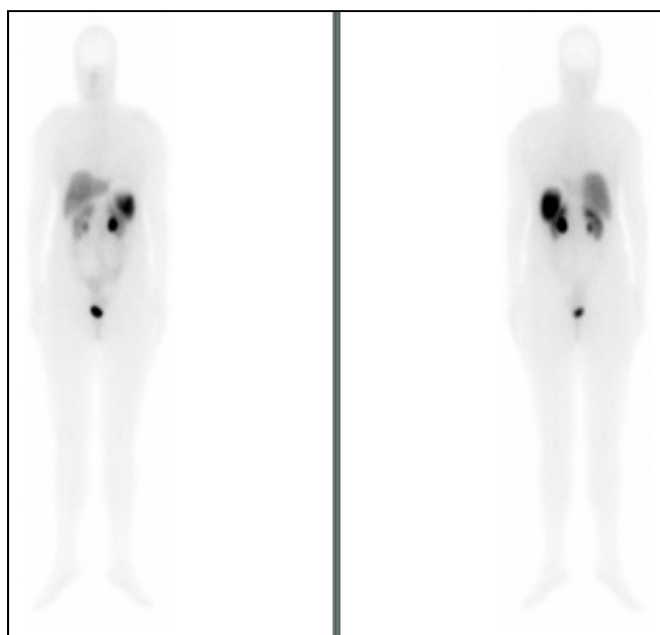
**Figura 1** - Imagens planares na projeção anterior e posterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando concentração anômala na projeção epigástrica e imagem de fusão de SPECT-CT hepático sem evidências de doença. (A)



**Figura 2** - Imagens de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando áreas de concentração anômala na projeção perigástrica correspondendo a linfonomegalias calcificadas e ainda sítio adicional no parênquima hepático correspondendo a nódulo. (B)

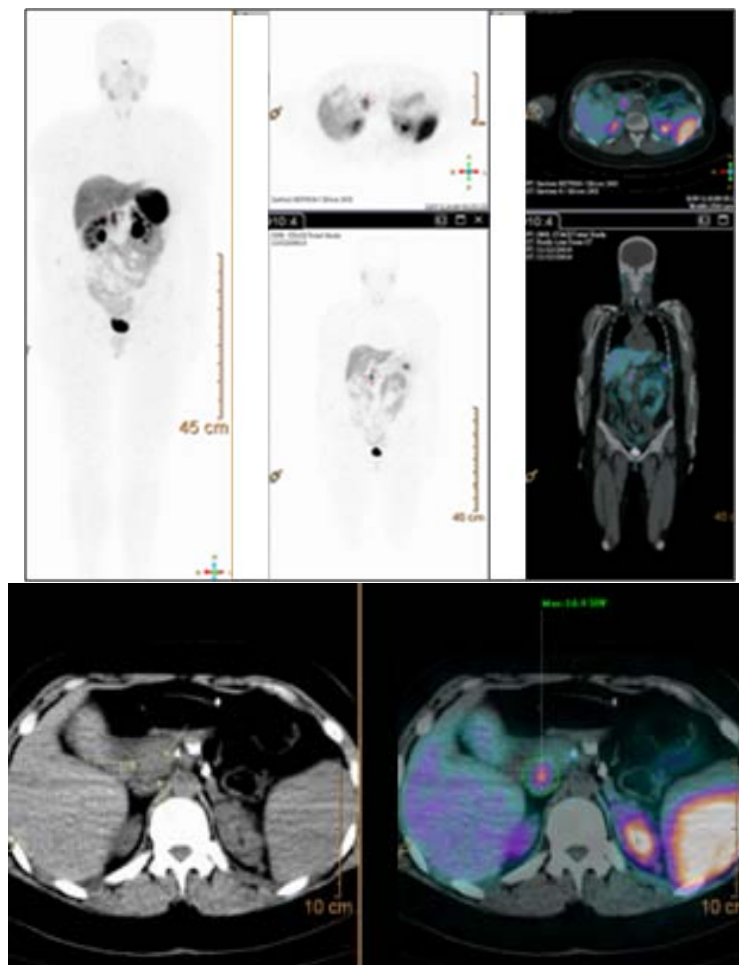
- **Paciente 3 categorizado como localização do sítio primário:**

GK, 31 anos, sexo feminino, com insulinoma de pâncreas, grau I, Ki-67 de 1%. Foi submetida a pancreatectomia corpo-caudal com intuito curativo. Iniciou seguimento assintomática, sem medicação (conduta “*watch and wait*”). Em estudo de seguimento foi detectada lesão adicional no pâncreas remanescente (confirmado como segundo primário, desta vez tumor neuroendócrino pancreático) ao estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE quando comparada ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (negativo). Como mudança de conduta planejada foi programada ressecção cirúrgica (totalização da pancreatectomia), uma mudança de conduta intermodal (Figuras 3 e 4).



**Figura 3** - Imagens planares na projeção anterior e posterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando distribuição fisiológica





**Figura 4** - Imagens metabólica e de fusão de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando área de concentração anômala na projeção cefálica pancreática remanescente retratada como formação nodular à imagem tomográfica.

- **Paciente 4 categorizado como localização de metástases ósseas:**

SB, 48 anos, sexo masculino, com TNE do intestino delgado ressecado, grau I, Ki-67 de 1%, com doença de característica indolente há oito anos, em uso de sandostatina. Durante avaliações de seguimento apresentou lesões hepáticas comuns aos dois estudos, porém com lesões adicionais detectadas pelo  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE no fígado, linfonodos e arcabouço ósseo, cuja mudança de conduta planejada intermodal foi a adição da terapia com bifosfonato.

- **Paciente 5 categorizado como introdução de terapia adicional paliativa:**

NS, 58 anos, sexo masculino, com TNE de cólon grau II e Ki-67 de 3%, metastático para fígado e oligossintomático. Foi submetido a colectomia e posterior embolização de lesões hepáticas. Iniciou terapia com sandostatina no seguimento. Durante avaliação de recidiva, apresentou acometimento ósseo nos dois estudos e metástases linfonodais pélvicas e lesão intra-conal evidenciadas somente ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, esta última determinando a radioterapia intra-conal paliativa como mudança de conduta planejada intermodal.

Também apresentamos o efeito dos achados adicionais do estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE para três pacientes (7,3%) do total de 41 de toda a amostra que resultaram em pelo menos dois novos diagnósticos (Tabela 13).

**Tabela 13** - Dados descritivos das lesões adicionais ao estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, respectiva conduta e o número de pacientes. A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2019.

LESÕES ADICIONAIS	PACIENTES (N)	(%)	CONDUTA
Detecção de Segundo Primário Tiroideano	1	33,3%	Biópsia e Tireoidectomia (Carcinoma de <i>Hurtle</i> )
Detecção de Segundo Primário (Doença Linfoproliferativa)	1	33,3%	Produto de Enterectomia (Linfoma não Hodgkin do Manto)
Detecção de Lesão Mamária Suspeita Para Segundo Primário	1	33,3%	Biópsia Confirma Metástase de TNE
TOTAL	3	100%	

Vamos proceder à análise mais minuciosa de cada um destes três pacientes:

- **Paciente 1 categorizado como detecção de segundo primário tiroideano:**

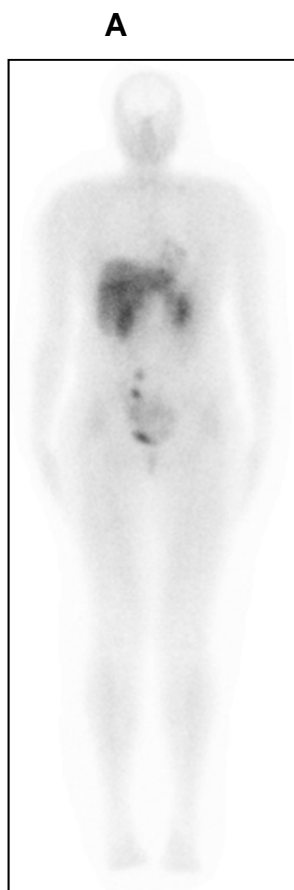
DR, 50 anos, sexo masculino, com TNE de pâncreas, grau I, Ki-67 de 1%, apresentando estudos de estadiamento com lesões no sítio primário e secundário hepático, linfonodal e nos implantes em ambos os estudos, com lesões adicionais nos sítios descritos acima e no leito tiroideano cuja biópsia e anátomo-patológico do produto da tireoidectomia resultou no segundo primário: carcinoma de células de *Hurtle*.

- **Paciente 2 categorizado como detecção de segundo primário (doença linfoproliferativa):**

JT, 60 anos, sexo masculino, com TNE de cólon, grau II, Ki-67 de 5%, submetido a colectomia. Durante seguimento apresentou evidências de recidiva em sítio único em alça intestinal mesenterial detectada por ambos os estudos. Foi submetido a nova enterectomia com intuito curativo. No anátomo-patológico da amostra ressecada foi constatado segundo primário: linfoma não Hodgkin do manto.

- **Paciente 3 categorizado como detecção de lesão mamária:**

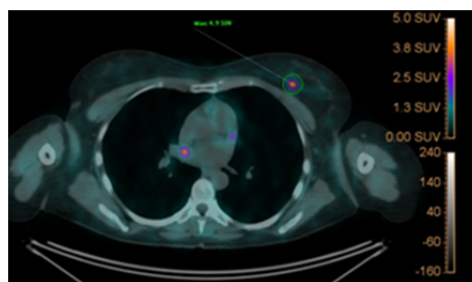
SS, 45 anos, sexo feminino, com TNE de sítio primário oculto, grau I e Ki-67 de 1%, metastático ao diagnóstico e sintomática (diarréia e cólicas abdominais). Ao estadiamento com  $^{111}\text{In}$ -octreotide apresentou lesões hepáticas, linfonodais e em implantes, inclusive no miocárdio. O estudo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detectou lesões nos mesmos sítios, além de mais implantes, linfonodos e uma lesão mamária. Para excluir um segundo primário da mama, a paciente foi submetida a biópsia cujo anátomo-patológico resultou em metástase de tumor neuroendócrino (Figuras 5, 6 e 7).



**Figura 5** - Imagem planar na projeção anterior de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide mostrando áreas de concentração anômala no mediastino, miocárdio, parênquima hepático e alças intestinais. (A).



**Figura 6** - Imagem metabólica de PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE na projeção anterior mostrando áreas de concentração anômala na região cervical à esquerda, mediastino, miocárdio, parênquima hepático, alças intestinais e mama esquerda. (B)



**Figura 7** - Imagem de fusão de PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE mostrando área adicional nodular na mama esquerda.

## 6 DISCUSSÃO

No nosso estudo procuramos abordar a comparação dos métodos metabólicos provenientes do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (nova tecnologia) e a cintilografia de corpo inteiro com  $^{111}\text{In}$ -octreotide (tecnologia convencional) nos pacientes portadores de TNE e o impacto gerado pelo advento desta nova tecnologia.

Investigamos um grupo de pacientes com TNE confirmados por biópsia, principalmente G1 e G2 (92,2%) de origem GEP (75,61% da população estudada).

Os protocolos foram instituídos prospectivamente para ambos os estudos, com os mesmos sendo adquiridos consecutivamente (portanto com diferentes indicações), não sendo limitados pela decisão de selecionar pacientes com base em alguma necessidade clínica.

Na nossa casuística, ambos os estudos foram realizados com intervalo máximo de 15 dias, iniciando-se pelo  $^{111}\text{In}$ -octreotide, com os resultados não sendo influenciados por efeitos temporais pela possibilidade de progressão da doença, praticamente inexistente nos pacientes com tumores bem diferenciados neste intervalo de tempo com suspensão dos análogos da somatostatina frios uma única vez (melhor adesão do paciente).

No processo de interpretação dos achados, a identificação do paciente, sua história clínica evolutiva ou os resultados dos exames morfológicos não foram previamente conhecidos.

Investigamos um grupo heterogêneo de pacientes em diferentes estágios de evolução da doença, acreditando que esta heterogeneidade representa o cenário clínico real para as imagens PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

Destacamos que a análise comparativa do nosso estudo foi facilitada e baseada por paciente ao invés de ser considerada por lesão, uma vez que nem todos foram submetidos a estudos de SPECT-CT e os que o foram, tiveram a região abdominal preferencialmente documentada.

A maior parte dos estudos deste tema na literatura até hoje se limitam à análises retrospectivas, muitas vezes com viés de seleção. Outro problema contextual que surge é a introdução de um novo radiofármaco (de longe melhor que qualquer teste não invasivo pré-existente), e que não pode por questões éticas (biópsias intermináveis) e impraticáveis (grande carga tumoral), ser avaliado na sua plenitude com a referência padrão dada pela histopatologia (BARRIO et al. 2017).

Nossos dados suportam a superioridade do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE sobre o  $^{111}\text{In}$ -octreotide na detecção dos TNE, notadamente pelos achados adicionais principalmente no fígado e pâncreas nos estudos discordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}-$ ) e no fígado e nos implantes em alças intestinais nos estudos concordantes ( $^{68}\text{Ga}+$  e  $^{111}\text{In}+$ ). Mesmo quando ambos os estudos reportaram a detecção das mesmas lesões, o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE demonstrou sua localização com maior precisão e geralmente com maior intensidade de captação.

A equipe de oncologia clínica através do acesso às informações dos estudos de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e  $^{111}\text{In}$ -octreotide adicionados à avaliação clínica completa do paciente e o conhecimento de todo arsenal de informações clínicas e de imagens morfológicas adquiridas anteriormente, determinava se a adição do estudo com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE levaria a uma mudança do plano terapêutico, similarmente ao observado em outros estudos (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; HOFMAN et al. 2012; HERRMANN et al. 2015).

Apesar da grande variedade dos resultados, os dados são consistentes, mostrando excelentes S e E e freqüentes mudanças de conduta atribuídas ao  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, sendo a mudança de conduta de extrema relevância para a medida prática da eficácia (BARRIO et al. 2017).

Três estudos clínicos se destacaram nos dados do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE: dois estudos demonstraram alta acurácia usando histopatologia ou seguimento clínico para verificação das lesões (HAUG et al. 2012, 2014) e um estudo demonstrou significativa mudança na terapia numa comparação por lesão com  $^{111}\text{In}$ -octreotide (DEPPEN et al. 2016).

O valor adicional do PET-CT é significativo e não é afetado pela cintilografia convencional progressiva.

Embora muitos estudos reportem a superioridade do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE comparativamente às imagens convencionais anatômicas (CT e RNM) ou com CCAS, incluindo-se o  $^{111}\text{In}$ -octreotide para avaliação dos TNE, com ênfase na alta S e acurácia na detecção, a detecção de um maior número de lesões não é necessariamente seguida por uma



modificação do estadio da doença ou plano terapêutico (AMBROSINI et al. 2010).

A detecção de sítios metastáticos não suspeitos ou recidiva local (quando comparada com imagens convencionais), identificação de primário oculto ou a confirmação ou exclusão da expressão de SSTR pelos tumores são as condições capazes de modificar o plano terapêutico (KOWALSKI et al. 2003; GABRIEL et al. 2007; AMBROSINI et al. 2009).

Mesmo nos estudos de meta-análise, os artigos incluídos são heterogêneos e com grande variedade na definição da real mudança na terapia, embora a maioria dos estudos tenha focado nas mudanças implementadas (efetivamente executadas) e não somente planejadas (BARRIO et al. 2017).

O impacto na terapia é um pré-requisito para aceitação de testes diagnósticos para a classe médica e para os planos de saúde e seguradoras recomendarem sua cobertura.

Apesar da disponibilidade do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em nosso meio, a um custo comparável ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide, o plano de saúde reembolsa ou determina a cobertura somente do  $^{111}\text{In}$ -octreotide. Portanto, o dilema consiste em executar um estudo de qualidade inferior mas custeado pelo plano de saúde ou um estudo de vasta superioridade não custeado, não reembolsado (que privilegiaria somente um pequeno número de pacientes com recursos próprios para bancar os custos).

Para não dificultar ainda mais o acesso à saúde, nossa proposta foi a execução deste projeto para obtenção de *expertise* e confecção de dados

que pudessem não somente demonstrar a superioridade de uma tecnologia sobre a outra, mas o impacto na mudança de conduta com possibilidade de redução de custos para os planos de saúde e melhor prognóstico destes pacientes.

A proporção de pacientes que experimentaram uma mudança na conduta foi similar em estudos que reportaram mudanças pretendidas (41%) e mudanças implementadas (44%). Este fato é de suma importância para que o que foi planejado seja efetivamente implementado, pois uma baixa taxa de implementação afetaria a validade das condutas pretendidas (BARRIO et al. 2017).

Avaliamos apenas mudanças na estratégia terapêutica pretendida, indo além dos nossos objetivos analisar a implementação destas medidas bem como o impacto prognóstico das condutas executadas. Na nossa análise do impacto da mudança de conduta, ocorreram mudanças na conduta em cinco dos 41 pacientes (12,2%), sendo as mudanças intermodalidade responsáveis por 7,3% e as mudanças intramodalidade por 4,9%, abaixo da maior parte dos dados de literatura cujas variações estão entre 4% do estudo prospectivo comparando  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC com  $^{111}\text{In}$ -octreotide em 27 pacientes com TNE pré-tratados (BUCHMANN et al. 2007) a 81% do estudo retrospectivo comparando  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com  $^{111}\text{In}$ -octreotide e imagens convencionais, dos quais 41 pacientes de 59 tinham TNE confirmados e em estadiamento (HOFMAN et al. 2012).

Dos dados de literatura, as principais mudanças de conduta de alto impacto envolveram extensões do plano cirúrgico, cirurgia curativa do sítio

primário (fundamental como terapia, uma vez que a falha na detecção é caracterizada por mortalidade mais alta (RABER et al. 1991) e pacientes com múltiplas metástases selecionados para terapia sistêmica (quimioterapia ou  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato) (SRIRAJASKANTHAN et al. 2010; HOFMAN et al. 2012).

Na nossa casuística, apenas um paciente se beneficiou do achado adicional do sítio primário (cirurgia de segundo primário pancreático) com significativo impacto na mudança de conduta e dois beneficiados com aumento da extensão cirúrgica (hepatectomia ampliada e adição de nodulectomia hepática).

Dos 31 (75,6%) pacientes em condição metastática pelos achados do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, 23 deles apresentaram lesões hepáticas adicionais às já previamente visualizadas ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide e que não sofreram impacto na mudança de conduta, sendo referidos ou tendo condutas mantidas após a realização de ambos os exames, sendo assim distribuídas: nove pacientes (análogos da somatostatina), cinco pacientes (cirurgia), quatro pacientes ( $^{177}\text{Lu}$ -octreotato), três pacientes (quimio/embolização hepática através da radiologia intervencionista), um paciente (quimioterapia) e um paciente (terapia alvo).

Destacamos na nossa casuística a importância da detecção de lesões adicionais que permitiram novos diagnósticos, dados pelos nossos três casos: 1) detecção de segundo sítio primário tireoideano (carcinoma de células de *Hurtle*),

2) detecção de segundo primário de doença linfoproliferativa (linfoma não Hodgkin do manto) e

3) nortear a biópsia mamária para exclusão de segundo primário, que poderia resultar num divisor de águas em termos de conduta, mas cuja biópsia resultou em metástase de TNE.

Quando analisamos globalmente os achados dos estudos que apresentaram o mesmo tipo de comparação funcional entre os dois radiofármacos como os descritos no artigo de revisão e meta-análise de Barrio e cols de 2017, nos deparamos com as seguintes limitações:

- a incluiram artigos heterogêneos;
- b a mudança na terapia variou significativamente entre os estudos (variação de 16% a 71%), média de 39%;
- c o intervalo de confiança entre 0,22 e 0,59 (demonstra tamanhos de amostras variáveis, nível de confiança longe do ideal e que por si só denota a grande variabilidade).

Quando analisamos mais detalhadamente a heterogeneidade de cada um dos quatro artigos selecionados na meta-análise destacamos:

- a. SRIRAJASKANTHAN et al. em 2010: amostra selecionada com 51 pacientes com estudo de  $^{111}\text{In}$ -octreotide negativo ou que apresentaram achados equívocos com discreta concentração ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide (viés adicional de aumento de chance de positividade com o  $^{68}\text{Ga}$ ), com presença de tumores de linhagem neuroectodérmica e com intervalo de tempo entre os estudos de 120 dias, o que geraria a

suspensão dos análogos da somatostatina frios em duas oportunidades. O impacto atribuído a esse artigo foi de 71%.

- b. KRAUSZ et al. em 2011: amostra pequena (n=19), selecionada com pacientes com estudo positivo ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide, com intervalo de tempo entre os estudos de 10 a 65 dias. O impacto atribuído a esse artigo foi de 16%.
- c. SADOWSKI et al. em 2016: amostra com 131 pacientes com TNE e suspeitos para TNE (evidência bioquímica e sintomas de TNE) e com síndrome familiar com predisposição para TNE (11% da amostra), viés também de possibilidade de falsos positivos. O impacto atribuído a esse artigo foi de 33%.
- d. DEPPEN et al. em 2016: amostra com 78 pacientes com TNE e suspeitos para TNE, 30 pacientes com Ki-67 não categorizado, mais de 50% dos pacientes não suspenderam análogos da somatostatina frios (viés adicional de preparo), intervalo de tempo entre os estudos (maioria entre 90 e 180 dias), avaliação do impacto por um único médico (se dúvida análise multidisciplinar no *Tumor Board*), além de nem todos os pacientes apresentarem CT ou RNM, com estudos morfológicos e com  $^{111}\text{In}$ -octreotide de qualidade duvidosa por terem sido realizados em outros serviços. O impacto atribuído a esse artigo foi de 36%.

Dentre as limitações do nosso estudo podemos destacar a amostra heterogênea com pacientes em diferentes estágios da doença e aproximadamente 10% composta por carcinoma neuroendócrino (G3),

análise comparativa baseada por paciente e não por lesão ou região, nem todos pacientes submetidos às imagens de SPECT-CT, não avaliamos a implementação do impacto identificado, apenas o planejamento da mudança de conduta, 87,8% pacientes da amostra eram metastáticos ao  $^{68}\text{Ga}$ , destes 66,7% apresentavam lesões hepáticas difusas sem impacto na mudança de conduta, nem todos os casos foram submetidos à *expertise* do “*Tumor Board*” e os dados foram coletados de prontuário.

Apesar disso, destacamos as vantagens da nova modalidade:

- a. acurado delineamento da extensão da doença e identificação de primário oculto;
- b. detecção de sítios metastáticos não suspeitos / equívocos às imagens morfológicas;
- c. elegibilidade de pacientes com expressão dos SSTR com potencial benefício da terapia com beta emissores associados aos peptídeos análogos da somatostatina como o  $^{177}\text{Lu}$ -octreotato;
- d. introdução terapêutica dos análogos da somatostatina frios;
- e. superioridade de detecção e análise de impacto potencialmente pode afetar a cobertura pelo plano de saúde com aumento da demanda;
- f. propiciou atualmente disponibilidade do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE com gerador próprio e a um menor custo.

Estamos em evolução de métodos desde que o PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE apresentou melhor desempenho que a cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide.

Há cerca de um ano e meio no nosso departamento são realizados somente PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em substituição à cintilografia convencional com  $^{111}\text{In}$ -octreotide com melhor qualidade, resolução de imagens e taxas de detectabilidade.

Há cerca de seis meses dispomos de um gerador próprio para a produção independente de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE em nosso meio, garantindo maior dose disponível para maior número de pacientes.

Presumimos que esta nova tecnologia, apesar de sua maior taxa de detectabilidade com menores custos, em estadios prognosticamente melhores terá índices de impacto bastante heterogêneos, a depender da população estudada e os vies de seleção atribuídos a essas populações.

A modalidade de imagem com PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE talvez tenha o potencial de otimizar a terapia de pacientes portadores de TNE e com isso melhorar o prognóstico do paciente.

## 6 CONCLUSÃO

O PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE é útil para a abordagem do paciente portador de TNE, mostrando-se clinicamente com taxas de detecção superiores ao  $^{111}\text{In}$ -octreotide, em parte traduzida na mudança de conduta terapêutica e como fator contributivo, realçando a importância da implementação do PET-CT com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE na rotina destes pacientes.



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Nahhas A, Win Z, Szyszko T, et al. What can gallium-68 PET add to receptor and molecular imaging? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:1897-901.

Alonso O, Rodríguez-Taroco M, Savio E, et al. (68)Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. **Ann Nucl Med** 2014; 28:638-45.

Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, et al. 68Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. **Nucl Med Commun** 2009; 30:281-6.

Ambrosini V, Campana D, Bodei L. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. **J Nucl Med** 2010; 51:669-73.

Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. PET-CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. **Eur J Radiol** 2011; 80:116-9.

Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. 68Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2012; 39 Suppl 1:S52-60.

Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogalliumlabelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:982-93.

Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, et al. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. **J Magn Reson Imaging** 2001; 14:261-9.

Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. **Endocr Relat Cancer** 2004; 11:1-18.

Barbier CE, Garske-Roman U, Sandstrom M, et al. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2015; 43:1425-31.

Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET-CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis. **J Nucl Med** 2017; 58:756-61.

Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases. **Int J Hepatol** 2012; 2012:819193.

Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine tumors. **Gastroenterol Clin North Am** 2016; 45:487-507.

Beiderwellen KJ, Poeppel TD, Hartung-Knemeyer V, et al. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. **Invest Radiol** 2013; 48:273-9.

Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. **Medicine (Baltimore)** 2006; 85:295-330.

Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. **J Nucl Med** 2010; 51:704-12.

Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: the role of associated risk factors. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2008; 35:1847-56.

Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2015; 43:839-51.

Brogsitter C, Zöphel K, Hartmann H, et al. Twins in spirit part II: DOTATATE and high-affinity DOTATATE - the clinical experience. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2014; 41:1158-65.

Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{111}\text{In}$ -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:1617-26.

Bural GG, Muthukrishnan A, Oborski MJ, et al. Improved benefit of SPECT/CT compared to SPECT alone for the accurate localization of endocrine and neuroendocrine tumors. **Mol Imaging Radionucl Ther** 2012; 21:91-6.

Capdevila J, Salazar R, Halperin I, et al. Innovations therapy: mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors for the treatment of neuroendocrine tumors. **Cancer Metastasis Rev** 2011; 30:27-34.

Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. **Neuroendocrinology** 2011; 93:223-9.

Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. **Eur J Nucl Med** 1998; 25:1396-403.

Chopra A.  $^{99m}\text{Tc}$ -ethylenediamine N,N'-diacetic acid/hydrazinonicotinamide-Tyr3-octreotide. In: Chopra A, editor. **Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)**. Bethesda: NIH; 2007.

Crippa S, Partelli S, Bassi C, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in neuroendocrine carcinomas of the pancreas: morphology matters. **Surgery** 2016; 159:862-71.

Dahdaleh FS, Lorenzen A, Rajput M, et al. The value of preoperative imaging in small bowel neuroendocrine tumors. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:1912-17.

de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. **J Endocrinol Invest** 2005; 28:132-6.

de Jong M, Bakker WH, Krenning EP, et al. Yttrium-90 and indio-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA0,DPhe1,Tyr3]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. **Eur J Nucl Med** 1997; 24:368-71.

Deppen S, Blume J, Bobbey A, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE compared with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. **J Nucl Med** 2016; 57:872-8.

Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, et al. Molecular imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions. **J Nucl Med** 2016; 57:1949-56.

Dromain C, De Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. **J Clin Oncol** 2005; 23:70-7.

Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. **Clin Cancer Res** 2007; 13:2986-91.

Etchebehere EC, de Oliveira AS, Gumz B, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. **J Nucl Med** 2014; 55:1598-604.

Fanti S, Farsad M, Battista G, et al. Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up. **Clin Nucl Med** 2003; 28:548-52.

Fernandes LC; Pucca L, Delcio M. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. **Rev Assoc Med Bras** 2002; 48:87-92.

Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2007; 21:111-29.

Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. **Br J Surg** 2009; 96:175-84.

Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. **Ann Surg** 2010; 252:850-6.

Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. **Lancet Oncol** 2014; 15:e8-21.

Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. **Ann Nucl Med** 2012; 26:738-43.

Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. **J Nucl Med** 2007; 48:508-18.

Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2013; 40:1770-80.

Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. **Dig Liver Dis** 2004; 36:S106-S20.

Gotthardt M, Dijkgraaf I, Boerman OC, Oyen WJ. Nuclear medicine imaging and therapy of neuroendocrine tumours. **Cancer Imaging** 2006; 6:S178-S184.

Graham M, Gu X, Ginader T, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. **J Nucl Med** 2017; 58:1452-8.

Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. **Cancer** 2005; 104:1590-602.

Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, et al. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. **Cochrane Database Syst Rev** 2009; (1):CD007118.

Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? **J Nucl Med** 2014; 55:1811-7.

Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2009; 36:765-70.

Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT. **Radiology** 2014; 270:517-25.

Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. **J Nucl Med** 2012; 53:1686-92.

Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective. **J Nucl Med** 2015; 56:70-5.

Hofmann M, Maecke H, Börner AR. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand 68Ga-DOTATOC: preliminary data. **Eur J Nucl Med** 2001; 28:1751-7.

Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68-DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. **J Med Imag Radiat Oncol** 2012; 56:40-7.

Hyslop WB, Balci NC and Semelka RC. Future horizons in MR imaging. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2005; 13:211-24.

Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. **Ann Surg Oncol** 2015; 22:164-71.

Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2012; 3:1271-7.

Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznek R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. **Eur J Endocrinol** 2004; 151:15-27.

Kang K, Chung J, Lee D. Comparison of diagnostic sensitivity and quantitative indices between 68Ga-DOTATOC PET-CT and 111 In-Pentretotide SPECT-CT in neuroendocrine tumors: a preliminary report. **Nucl Med Mol Imaging** 2015; 49:284-90.

Kaserer K, Niederle MB, Hackl M, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society. **Endocr Relat Cancer** 2008; 15:1083-97.

Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. **Cancer** 2008; 112:2447-55.



Kennedy AS, Dezarn WA, Mcneillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. **Am J Clin Oncol** 2008; 31:271-9.

King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. **Cancer** 2008; 113:921-9.

Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. **Ann N Y Acad Sci** 2004; 1014:13-27.

Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. **Crit Rev Oncol Hematol** 2009; 71:199-213.

Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2006; 33:460-6.

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. **J Clin Oncol** 2004; 22:4762-71.

Kowalski J, Henze MD, Schuhmacher J. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe1-Tyr3-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. **Mol Imaging Biol** 2003; 5:42-8.

Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. **Clin Endocrinol** 2003; 59:565-73.

Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide (OctreoScan). **Mol Imaging Biol** 2011; 13:583-93.

Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. **Lancet** 1989; 1:242-4.

Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with Indio- $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-1-oman: metabolism, dosimetry and comparison with iodine- $^{123}\text{Tyr}$ -3-octreotide. **J Nucl Med** 1992; 33:652-8.

Kulke M, Henz J, Meropolo NJ, et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs) [abstract]. **J Clin Oncol** 2005; 23(16 suppl):310. [Presented at 2005 ASCO Annual Meeting. Thursday, May 12-17, Orlando, FL]

Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. **Abdom Imaging** 2004; 29:696-702.

Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH et al. Comparison of  $^{111}\text{In}$ -DOTA-Tyr3-octreotide and  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. **J Nucl Med** 1999; 40:762-7.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. **J Nucl Med** 2000; 41:1704-13.

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. **J Clin Oncol** 2005; 23:2754-62.

Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. **J Clin Oncol** 2008; 26:2124-30.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. **Neuroendocrinology** 2009; 90:220-6.

Kunikowska DJ, Pawlak D, Kolasa A, et al. A frequency and semiquantitative analysis of pathological 68Ga DOTATATE PET/CT uptake by primary site-dependent neuroendocrine tumor metastasis. **Clin Nucl Med** 2014; 39:855-61.

Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. **N Engl J Med** 1996; 334:246-54.

Lapinska G, Bryszewska M, Fijolek-Warszewska A, et al. The diagnostic role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in the detection of neuroendocrine tumours. **Nucl Med Rev Cent East Eur** 2011; 14:16-20.

Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, et al. Role of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **Endocrine** 2016; 52:488-94.

Lee SS, Byun JH, Park BJ, et al. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. **J Magn Reson Imaging** 2008; 28:928-36.

Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization. **AJR Am J Roentgenol** 2008; 190:67-73.

Maxwell JE, Sherman SK, Menda Y, et al. Limitations of somatostatin scintigraphy in primary small bowel neuroendocrine tumors. **J Surg Res** 2014; 190:548-53.

Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. **Int J Endocr Oncol** 2015; 2:159-68.

Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, et al. Are contrast media required for 68Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen? **Eur Radiol** 2012; 22:938-46.

Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. **Surgery** 2007; 142:10-9.

Meyer T, Qian W, Caplin ME, et al. Capecitabine and streptozocin \_ cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Eur J Cancer** 2014; 50:902-11.

Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. **Cancer** 2003; 97:934-59.

Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. **Gastroenterology** 2005; 128:1717-51.

Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. **Am J Gastroenterol** 2007; 102:1464-73.

Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Lancet Oncol** 2008; 9:61-72.

Modlin IM, Frilling A, Salem RR, et al. Blood measurement of neuroendocrine gene transcripts defines the effectiveness of operative resection and ablation strategies. **Surgery** 2016; 159:336-47.

Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. **N Engl J Med** 1980; 303:1189-94.

Mojtahedi AS, Thamake S, Tworowska I, et al. The value of 68Ga-DOTATATE PET/CT in diagnosis and management of neuroendocrine tumors compared to current FDA approved imaging modalities: a review of literature. **Am J Nucl Med Mol Imaging** 2014; 4:426-34.

Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? **J Nucl Med** 2006; 47:1455-62.

Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. **J Vasc Interv Radiol** 2008; 19:145-51.

Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study. **AJR Am J Roentgenol** 2011; 197:1221-8.

Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2005; 19:195-211.

Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? **Ann Surg** 2004; 239:617-25.

Norton JA. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005; 19:577-83.

Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005a; 19:753-81.

Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2005b; 19:265-76.

Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:327-31.

Oksuz MO, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90) Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? **Diagn Interv Imaging** 2014; 95:289-300.

Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:3392-400.

Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. **Br J Radiol** 2001; 74:968-73.

Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. **Ann Oncol** 2006; 17:461-6.

Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: a correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. **Virchows Arch** 2002; 440:461-75.

Paulson EK, Mcdermott VG, Keogan MT, et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. **Radiology** 1998; 206:143-50.

Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2008; 35:72-9.

Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. **J Nucl Med** 2011; 52:1864-70.

Raber MN, Faintuch J, Abbruzzese JL, et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. **Ann Oncol** 1991; 2:519-20.

Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). **Gut** 2012; 61:6-32.

Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. **N Engl J Med** 2011; 364:501-13.

Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. **Physiol Rev** 1998; 78:1087-108.

Reubi JC. Somatostatin receptors as markers for endocrine tumors [letter]. **JAMA** 1987; 257:3277.

Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. **Endocr Rev** 2003; 24:389-427.

Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003; 30:781-93.

Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. **Endocr Pathol** 2014; 25:186-92.



Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. **J Clin Oncol** 2009; 27:4656-63.

Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. **Hepatogastroenterology** 2004; 51:1751-6.

Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of multiphase  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. **Neuroendocrinology** 2010; 91:101-9.

Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. **J Nucl Med** 2011; 52:697-704.

Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. **J Clin Oncol** 2016; 34:588-96.

Saqi A, Alexis D, Remotti F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. **Am J Surg Pathol** 2005; 29:179-87.

Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG et al. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. **World J Surg** 2002; 26:1267-71.

Savelli G, Lucignani G, Seregni E, et al. Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors. **Nucl Med Commun** 2004; 25:445-9.

Schraml C, Schwenger NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. **Cancer Imaging** 2013; 13:63-72.

Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. **J Magn Reson Imaging** 2000; 11:141-8.

Shah T, Caplin M. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2005; 19:617-36.

Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al. Localization of neuroendocrine tumours with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. **Q J Med** 1998; 91:295-301.

Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. **Cancer** 2002; 94:331-43.

Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors: experience from a national referral center in the United Kingdom. **J Nucl Med** 2016; 57:34-40.

Sorschag M, Malle P, Gallowitsch HJ. Nuclear medicine in NET. **Wien Med Wochenschr** 2012; 162:416-22.

Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy. **J Nucl Med** 2010; 51:875-82.

Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, et al. ENETS TNM staging predicts prognosis in small bowel neuroendocrine tumours. **ISRN Oncol** 2013; 2013:420795.

Strosberg JR, Wolin EM, Chasen B, et al. NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with <sup>177</sup>-Lu-Dotatate [abstract]. **J Clin Oncol** 2016; 34(suppl 4):A194. [Presented at Gastrointestinal Cancers Symposium, 2016 Jan 21-23, San Francisco, CA]  
Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **World J Clin Oncol** 2011; 2:28-43.

Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. **Endocr Relat Cancer** 2011; 18:S27-51.

Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** 2007; 21:131-44.

Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. **Endocrine** 2012; 42:80-7.

van Essen M, Krenning EP, De Jong M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. **Acta Oncol** 2007; 46:723-34.

van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. **Liver Transpl** 2006; 12:448-56.

Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? **Endocr Relat Cancer** 2013; 20:649-57.

Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Khilnani GC, Kumar R. Role of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2014; 41:856-64.

Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. **Clin Nucl Med** 2010; 35:321-28.

Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated SSTRTs: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2010; 37:2004-10.

Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. **Nat Rev Drug Discov** 2003; 2:999-1017.

Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTANOC and <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **J Nucl Med** 2013; 54:364-72.

Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. **Drug Des Devel Ther** 2015; 9:5075-86.

Yamaguchi T, Manabe N, Tanaka S, et al. Multiple carcinoid tumors of the ileum preoperatively diagnosed by enteroscopy with the double-balloon technique. **Gastrointest Endosc** 2005; 62:315-18.

Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of gallium-<sup>68</sup> DOTATOC and gallium-<sup>68</sup> DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. **Acta Radiol** 2014; 55:389-98.

Yang Q, Guan KL. Expanding mTOR signaling. **Cell Res** 2007; 17:666-81.

Yao JC, Ng C, Hoff PM, et al. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab [abstract]. **J Clin Oncol** 2005; 23(16 suppl):309. [Presented at 2005 ASCO Annual Meeting. Thursday, May 12-17, Orlando, FL]

Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. **Lancet** 2015; 387:968-77.

Zanzonico P. Principles of nuclear medicine imaging: planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems. **Radiat Res** 2012; 177:349-64.

## Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo Cancer Center**  
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 24 de abril de 2019.

Ao

**Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima**  
**Aluno: Marcelo Cavicchioli (Doutorado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1820/13**

**“Aplicação diagnóstica do PET-CT com 68GA-DOTA-TYR3-Octreodite versus cintilografia em câmara com 111In-Octreodite nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos em tratamento ou em diagnóstico inicial”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **23/04/2019**, **analisaram e aprovaram** os seguintes documentos:

- Emenda com mudança de título para “Impacto do PET-CT com 68Ga-DOTATATE versus cintilografia em gama camera com 111In-OCTREOTIDE nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos”;
- Folha de rosto atualizada, datada de 01 de abril de 2019.

Atenciosamente,

**Dra. Sandra Caíres Serrano**

**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

## Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução nº. 466/12 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

**PROJETO:** Aplicação diagnóstica do PET-CT com  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3$ -Octreotide versus cintilografia em gama câmera com  $^{111}\text{In-Octreotide}$  nos pacientes portadores de tumores neuroendócrinos em tratamento ou em diagnóstico inicial.

### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

Sexo:  masculino  feminino

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Documento de identidade n.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_ Complemento: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

TEL: \_\_\_\_\_ CEL: \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

### OBJETIVO DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ser portador de tumor neuroendócrino em diagnóstico ou seguimento terapêutico no Hospital A C Camargo Câncer Center e apresentar a indicação ou já haver realizado um exame específico de imagem para esta doença que é a cintilografia com  $^{111}\text{Indium} - \text{Octreotide}$  (Octeoscan).

O exame atual (cintilografia com  $^{111}\text{Indium} - \text{Octreotide}$ ) é realizado há várias décadas com um equipamento chamado gama câmera.

Os recentes avanços dos equipamentos geraram um novo exame de imagem denominado PET-CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons – Tomografia Computadorizada), que vem demonstrando ser muito útil em pacientes com suspeita de neoplasias de vários órgãos.

O PET-CT é um equipamento mais eficiente que as gama câmeras sendo capaz de identificar alterações nos tecidos e órgãos do corpo e áreas com maior chance de malignidade, para a detecção dos tumores neuroendócrinos e para se fazer o exame com este equipamento foi desenvolvido o  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3$ -Octreotide que é o material a ser usado no PET-CT ao invés do  $^{111}\text{Indium} - \text{Octreotide}$ .

O objetivo deste estudo é avaliar o potencial de uso diagnóstico do PET-CT com o  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3$ -Octreotide para os tumores neuroendócrinos e

para isto pretendemos comparar os resultados dos dois exames realizados no mesmo paciente no intervalo menor que 15 dias.

A sua participação no estudo não implicará em nenhum custo para você ou convênios, porém você será submetido aos dois exames.

Nossa hipótese para o estudo é que o uso do exame com o PET-CT possa demonstrar a presença de maior número de lesões que o método atual com cintilografia; ocorrendo este fato durante o estudo, independente do seu término, esta informação será direcionada ao seu médico pelo coordenador e pesquisador principal, Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima.

## **PROCEDIMENTOS**

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo), no dia da realização do exame, você receberá a administração venosa de um material específico e encomendado previamente que é denominado  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$  e produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), que é uma autarquia do Governo do Estado de São Paulo, gerenciada técnica, administrativa e financeiramente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e associado para fins de ensino de pós-graduação à Universidade de São Paulo (USP).

O  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$  é uma substância similar ao  $^{111}\text{Indium}$  – Octreotide sendo ambos similares a substância somatostatina produzida pelo corpo humano, marcada com flúor radioativo, que não apresenta efeitos colaterais significativos.

Você deverá dispor de pelo menos 3 horas do seu dia para a realização do exame previamente marcado, pois deverá permanecer cerca de 30 minutos em repouso antes da injeção do  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$ , aguardar cerca de 60 minutos para iniciar o exame após a injeção do  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$  e cerca de 40 a 50 minutos para a obtenção das imagens do exame.

No intervalo máximo de 15 dias antes ou após este exame será realizado o segundo exame do estudo que é a cintilografia com  $^{111}\text{Indium}$  – Octreotide, procedimento de rotina para o diagnóstico desta patologia e que também envolve a punção venosa para administração do material, seguida de espera de cerca de 3 a 6 horas para imagens de corpo inteiro em gama câmera com durações variáveis de até uma hora por sessão; em alguns casos ainda como procedimento padrão, novas imagens tardias 24 ou 48 horas após podem ser solicitadas sem que se administrem novas substâncias.

Ressalta-se, porém, que este período poderá ser estendido se porventura ocorrer atraso no horário de entrega do material pelo IPEN-CNEN à instituição e há orientação rotineira no agendamento deste exame no setor



aos pacientes que realizam este tipo de exame para que não assumam compromissos com horários previstos neste dia.

## **BENEFÍCIOS**

Os resultados do estudo poderão beneficiar todos os pacientes através da detecção de maior número de lesões, melhor qualidade de imagens e redução no tempo diagnóstico além de ajudar no planejamento e no manejo das terapias de portadores de tumores neuroendócrinos.

## **RISCOS**

Os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a punção capilar digital com agulha de insulina para a injeção do  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$  ou do  $^{111}\text{Indium - Octreotide}$ .

Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado venosamente, mas, que caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de órgão e, também, o risco de possível infecção após as punções citadas, mas que são minimizadas com assepsia adequada. Não há risco de reação alérgica ao  $^{68}\text{GA-DOTA-TYR}^3\text{-Octreotide}$  ou do  $^{111}\text{Indium - Octreotide}$ .

As doses de radiação envolvidas neste estudo e em todos os procedimentos de medicina nuclear seguem os padrões internacionais, da Agência Internacional de Energia Atômica que prescrevem o princípio do uso da menor quantidade possível para se alcançar as finalidades diagnósticas. (Princípios de A.L.A.R.A.)

## **CONFIDENCIALIDADE**

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima no telefone 2189-5000 ramal 1198/1195.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - AC Camargo Cancer Center/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

## DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

Este termo foi redigido em 2 vias, sendo que a primeira via será entregue ao

Sr(a). -----

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável / representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador ou representante