



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

BEATRIZ ARRUDA MATHEOS DE LIMA

Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radionuclídica com ^{177}Lu -DOTA-TATE em pacientes com tumor neuroendócrino metastático

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

**RIO DE JANEIRO
2022**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

BEATRIZ ARRUDA MATHEOS DE LIMA

Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radionuclídica com ^{177}Lu -DOTA-TATE em pacientes com tumor neuroendócrino metastático

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

**RIO DE JANEIRO
2022**

L732e Lima, Beatriz Arruda Matheos de

Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radionuclídica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE em pacientes com tumor neuroendócrino metastático. / Beatriz Arruda Matheos de Lima. – Rio de Janeiro, 2022.
169 f. il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico.

1. Tumores Neuroendócrinos. 2. Receptores de Somatostatina. 3. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. 4. Compostos Radiofarmacêuticos. 5. Resultado do Tratamento. I. Bulzico, Daniel Alves. (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.99438

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

BEATRIZ ARRUDA MATHEOS DE LIMA

Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radionuclídica com ^{177}Lu -DOTA-TATE em pacientes com tumor neuroendócrino metastático

ORIENTADOR: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

Aprovada em: 16/02/2022

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Martín Bonamino - **Presidente**
Prof. Dr. Paulo Henrique Rosado de Castro
Prof. Dra. Rossana Corbo
Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araújo – Suplente I
Prof. Dra. Fernanda Vaisman – Suplente II

**RIO DE JANEIRO
2022**

Aos meus pais e à minha irmã que sempre me inspiraram.

Aos pacientes, por quem buscamos tantas respostas.

Agradecimentos

Aos pacientes deste estudo, alguns dos quais conheci quando residente. Alinhamos expectativas, esclarecemos dúvidas e fomos um suporte ao longo daqueles anos.

Aos patologistas Dr. Mário Lúcio, Dr. Paulo Faria e Dra. Deborah Siqueira e à toda equipe da Divisão de Patologia do INCA envolvida neste trabalho.

Ao Dr. Rinaldo, pelo incentivo às pesquisas e meio acadêmico.

À Dra. Fernanda Vaisman pelo apoio na realização desta pesquisa.

À minha família e aos meus amigos, pelas palavras de incentivo e paciência nestes dois anos.

Ao meu mais novo amigo, Lutécio, pela companhia nos momentos de leitura e redação deste trabalho.

Curar quando possível; aliviar quando necessário; consolar sempre”.
Hipócrates



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

Beatriz Arruda Matheos de Lima

RESUMO

Título: Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radionuclídica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE em pacientes com tumor neuroendócrino metastático

Introdução: A terapia radionuclídica baseada em receptores de peptídeo (PRRT) com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE é uma opção terapêutica paliativa para pacientes com tumor neuroendócrino (TNE) avançado. Características histopatológicas e imuno-histoquímicas (IHQ) determinam o grau tumoral nos TNEs gastroenteropancreáticos. O perfil de expressão dos subtipos 1-5 de receptores de somatostatina (SSTR1-5) na membrana celular (MC) das células tumorais é descrito como fator prognóstico durante o tratamento de TNEs. Biomarcadores obtidos de hemogramas, incluindo razão neutrófilo-linfócito (NLR) e razão plaqueta-linfócito (PLR) já demonstraram valor preditivo em determinar desfechos a longo prazo e resposta à terapia em outros tumores sólidos e em pacientes com TNE submetidos a outras formas de tratamento. Entretanto, sua relação com a PRRT ainda necessita ser estabelecida. **Métodos:** Prontuários médicos físico e eletrônico e amostras teciduais de 96 pacientes acompanhados no INCA e submetidos a PRRT entre 2010 e 2017 foram revisados. Marcação IHQ para os subtipos 2, 3 e 5 de SSTR foi realizada e classificada em 4 graus (0 = sem expressão; 1 = incompleta; 2 = completa, mas fraca; 3 = completa e forte). As medianas da NLR e PLR foram calculadas a partir de hemogramas completos realizados antes do início da PRRT e dicotomizadas em alta ou baixa. Sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foi calculada. **Resultados:** Sessenta e oito por cento mostrou expressão do SSTR2 grau 3, apenas um paciente apresentou expressão para SSTR3, do tipo incompleta e 70,8% não apresentou expressão para SSTR5. Não foi encontrada relação entre expressão dos SSTR2/3/5 e SLP e SG. Os valores de mediana de NLR e PLR foram 1,8 e 123, respectivamente. Pacientes com NLR baixa tiveram uma SG significativamente maior (mediana estimada de 77,5 meses, 95% IC: 27,3 – 127,7) quando comparado a pacientes com NLR elevada (mediana estimada de 47,7 meses, 95% IC: 34,7 – 60,8); $p = 0,04$. Pacientes com NLR baixa apresentaram uma tendência a maior mediana da SLP quando comparado a pacientes com NLR elevada [medianas estimadas em 77 meses (95% IC: 27,3 – 127,7) e 47,7 meses (95% IC: 34,7 – 60,7)], respectivamente; $p = 0,08$. **Conclusão:** Não foi observada relação entre a expressão de SSTR e desfechos SLP e SG na nossa coorte. Entretanto, pacientes com TNE avançado e NLR maior que 1,8 tiveram pior desfechos clínicos a longo prazo após PRRT.

ABSTRACT

Title: Somatostatin receptor expression as a prognostic factor in patients with metastatic neuroendocrine tumors submitted to ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE radionuclide therapy.

Introduction: Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE is a palliative therapeutic option for advanced Neuroendocrine Tumors (NETs). Histopathological and immunohistochemistry (IHC) features determine gastroenteropancreatic NET grade. Somatostatin receptor (SSTR) subtypes 1 – 5 expression in membrane cell (MC) is a key feature of well differentiated NETs and related to long term clinical outcomes. Biomarkers from full blood including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) ratio has shown value to predict long-term survival outcomes and to determine response to therapy among NETs patients. However, its relation to PRRT response and patients' prognosis is still to be determined. **Methods:** Medical records and tissue sample from 96 patients submitted to PRRT between 2010 and 2017 were reviewed. IHC of SSTR subtypes 2, 3 and 5 was performed and classified in 4 grades (0 = no expression, 1 = incomplete; 2 = complete but weak; 3 = complete and strong). Pre PRRT median NLR and PLR were calculated from baseline flood blood count and dichotomized as high or low. Progression-free survival (PFS) and Overall Survival (OS) were calculated. **Results:** Sixty point eight *per cent* had showed grade 3 SSTR2 expression, only 1 patient had grade 1 SSTR3 expression and 70,8% did not expressed SSTR5. No relation between SSTR2/3/5 expression and PFS and OS was observed. NLR and PLR median values were 1.8 and 123, respectively. Patients with low NLR had a significantly longer OS (estimated median of 77.5 months, 95% CI: 27.3–127.7) when compared to patients with high NLR (estimated median of 47.7 months, 95% CI: 34.7 – 60.8); $p = 0.04$. Patients with low NLR had a trend towards a longer median PFS when compared to patients with high NLR [estimated medians of 77 months (95% CI: 27.3 – 127.7) and 47.7 months (95% CI: 34.7 – 60.7)], respectively; $p = 0.08$. **Conclusion:** We did not observe relation between SSTR expression and survival outcomes in our small cohort. Otherwise, patients with advanced-stage NET with NLR higher than 1.8 had worse long term clinical outcomes after PRRT.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1 Definição.....	1
1.2 Epidemiologia.....	1
1.3 Contexto Histórico.....	3
1.4 Classificação.....	5
1.5 Capacidade e Perfil Secretório.....	10
1.6 Somatostatina e seus Análogos.....	12
1.7 Opções Terapêuticas.....	15
1.8 Receptores de Somatostatina.....	15
1.9 Efeitos Biológicos da Radiação.....	19
1.10 Análogos da Somatostatina Radiomarcados.....	20
1.10.1 Diagnósticos.....	20
1.10.2 Terapêuticos.....	24
1.11 Biomarcadores Prognósticos.....	34
2. Objetivos.....	38
2.1 Objetivo Principal.....	38
2.2 Objetivos Secundários.....	38
3. Material e Métodos.....	38
3.1 Desenhos de Estudo e População.....	38
3.2 Aspectos Éticos.....	39
3.3 Procedimentos.....	39
3.3.1 Revisão Patológica de Amostras Biológicas.....	39
3.3.2 Imuno-histoquímica.....	39
3.3.3 Protocolo da PRRT.....	41

3.3.4	Revisão de Dados Clínicos.....	41
3.3.5	Definições.....	41
3.3.6	Análise Estatística.....	42
3.4	Financiamento.....	43
4.	Resultados.....	43
4.1	Características dos Pacientes.....	43
4.2	Terapia Radionuclídica com ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE.....	44
4.3	Sobrevida Livre de Progressão.....	44
4.4	Sobrevida Global.....	46
4.5	NLR e PLR.....	46
4.6	Análise da Sobrevida com Relação à Origem Embrionária.....	48
4.7	Análise de Expressão dos Subtipos de SSTR da População.....	50
4.8	Análise de Associação da Imunoexpressão dos SSTR e Características da População.....	54
4.9	Análise da Associação de SSTR e NLR.....	56
4.10	Análise da Sobrevida com Relação aos Subtipos de SSTR.....	57
5.	Discussão.....	58
6.	Conclusão.....	70
7.	Referências.....	71
8.	Anexos.....	82
8.1	Parecer Consubstanciado do CEP do Instituto Nacional de Câncer.....	82
8.2	Ficha de Avaliação: Parâmetros Sociais e Clínico-laboratoriais.....	85
8.3	Ficha Patologia – MC SSTR2.....	89
8.4	Ficha Patologia – MC SSTR3.....	92
8.5	Ficha Patologia – MC SSTR5.....	95
8.6	Submissão na Revista <i>Pancreas</i>	98

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 – Classificação dos TNE Baseada no Sítio Embrionológico de Origem.....	06
Tabela 1.2 – Classificação OMS 2010 do TNE GEP.....	07
Tabela 1.3 – Critérios de Classificação e Estadiamento para NNEs do TGI e Hepatopancreatobiliar.....	08
Tabela 1.4 – Classificação e Critérios Diagnósticos para TNE Broncopulmonares...	09
Tabela 1.5 – Incidência de Expressão do SSTR em Diversos Tipos Tumoriais.....	13
Tabela 1.6 – Doses Máximas Teóricas Entregues a Tumores para Três SSA Diferentes.....	29
Tabela 1.7 – Critérios de Inclusão para PRRT.....	30
Tabela 1.8 – Contraindicações à PRRT.....	31
Tabela 1.9 – Exames Laboratoriais a Cada Ciclo Terapêutico.....	31
Tabela 1.10 – Características dos Estudos Incluídos em Meta-análise.....	35
Tabela 3.1 – Classificação Imuno-histoquímica do Grau de Expressão dos SSTR2/3/5.....	40
Tabela 4.1 – Características Basais da População.....	45
Tabela 4.2 – Frequência de Expressão do SSTR2 por Grau.....	50
Tabela 4.3 – Frequência de Expressão do SSTR5 por Grau.....	50
Tabela 4.4 – Percentual de Cada Expressão de MC por Grau de Intensidade dos SSTR2/3/5.....	51
Tabela 4.5 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR2 por Sexo.....	55
Tabela 4.6 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR3 por Sexo.....	55
Tabela 4.7 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR5 por Sexo.....	55
Tabela 4.8 – Frequência dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária.....	55

Tabela 4.9 – Frequência dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária.....	53
Tabela 4.10 – Grau de Expressão MC de SSTR2 Categorizado pela Mediana de NLR.....	57
Tabela 4.11 – Grau de Expressão MC de SSTR5 Categorizado pela Mediana de NLR.....	57
Tabela 4.12 – Medianas de Sobrevida em Meses de Acordo com o Grau de Expressão do SSTR2.....	58
Tabela 4.13 – Medianas de Sobrevida em Meses de Acordo com o Grau de Expressão do SSTR5.....	58

Lista de Figuras

Figura 4.1 – Sobrevida Livre de Progressão de Toda a Coorte.....	44
Figura 4.2 – Sobrevida Global de Toda a Coorte.....	46
Figura 4.3 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão por NLR.....	47
Figura 4.4 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão por PLR.....	47
Figura 4.5 – Avaliação da Sobrevida Global com Relação à NLR.....	48
Figura 4.6 – Análise da Sobrevida Global com Relação à PLR.....	49
Figura 4.7 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão de Acordo com a Origem Embrionária.....	49
Figura 4.8 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Anterior.....	51
Figura 4.9 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Anterior.....	52
Figura 4.10 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Médio.....	53
Figura 4.11 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Médio.....	53
Figura 4.12 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Caudal.....	54
Figura 4.13 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Caudal.....	54

Lista de Abreviaturas

5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
5-H.T.P.	5-hidroxitriptofano
CCK	Colecistocinina
CgA	Cromogranina A
CGA	Campo de grande aumento
CNE	Carcinoma neuroendócrino
CNEGC	Carcinoma neuroendócrino tipo grandes células
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNEPC	Carcinoma neuroendócrino tipo pequenas células
CPPC	Carcinoma de pulmão de pequenas células
DE	Doença estável
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOTA	Ácido 1,4,7,10-tetraazaiclododecano-tetraacético
DTPA	Ácido dietilenotriaminopentacético
DOTA-NOC	[DOTA,1-NaI ³]-Octreotide
DOTA-TATE	[DOTA0,Tyr ³]-Octreotato
DOTA-TOC	[DOTA0,Tyr ³]-Octreotide
ELISA	Ensaio Enzima-Ligado da imunoabsorção
ENE	Enzima enolase neurônio-específica
ENETS	Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos
EORTC	Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer
EUS	Ultrassonografia endoscópica
FA	Fosfatase alcalina
GEP	Gastroenteropancreáticos
GGT	Gama glutamiltransferase
GH	Hormônio do crescimento
HAE	Embolização da artéria hepática
IARC	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
INR	<i>International normalized ratio</i>
Ipen	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LSN	Limite superior da normalidade
MANEC	Carcinoma misto adenoneuroendócrino
MC	Membrana celular
MINEN	Neoplasia mista neuroendócrinas não-neuroendócrina
NEM1	Neoplasia endócrina múltiplo tipo 1
NLR	Razão neutrófilo-linfócito
NNE	Neoplasia neuroendócrina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PCR-RT	Reação de cadeia polimerase via transcriptase reversa
PLR	Razão plaqueta-linfócito
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PRRT	Terapia radionuclídica baseada em receptores de peptídeo
RAF	Ablação por radiofrequência
RC	Resposta completa
RECIST	Critério de avaliação de resposta em tumores sólidos
RM	Ressonância magnética

RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
SS	Somatostatina
SSTR	Receptor de somatostatina
SWOG	Grupo de Oncologia Sudoeste
TACE	Quimioembolização transarterial
TC	Tomografia computadorizada
TCD	Taxa de controle da doença
TGI	Trato gastrointestinal
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TNE	Tumor neuroendócrino
TNE GEP	Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático
TPD	Tempo para deterioração da qualidade de vida
TRD	Taxa de resposta da doença
TSH	Hormônio tireoestimulante
VIP	Peptídeo vasointestinal ativo

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

O sistema neuroendócrino difuso é composto por mais de 40 tipos celulares diferentes, dentre às subdivisões central e periférica do sistema nervoso, com função essencialmente regulatória, seja ela endócrina, parácrina ou neurócrina. Essas células são consideradas receptores sensoriais, com capacidade de responder a mais de um tipo de estímulo e reagir, normalmente, secretando mais de um produto fisiologicamente ativo (amina ou peptídeo). (PEARSE, 1984)

Considerados raros, os tumores neuroendócrinos (TNE) receberam essa terminologia pela sua capacidade de produzir hormônios e neurotransmissores. Esse tipo de tumor pode ter origem em quase todos os sítios anatômicos, incluindo paragânglios, e se distribuir por todos os órgãos do corpo, bem como em tecidos moles. Dada essa ampla origem, a morfologia e a expressão de marcadores de diferenciação neuroendócrina (gerais e específicos) são reconhecidas como características-chave na definição dessas neoplasias em qualquer sítio anatômico. (RINDI et al., 2018)

1.2 Epidemiologia

Tradicionalmente considerados raros, estima-se que respondam por apenas 0,46% dos tumores malignos gastrointestinais e broncopulmonares. (HALLET et al., 2015) Na década de 80, a incidência desses tumores era de cerca de 1,5 casos por 100.000 habitantes. (BUCHANAN et al., 1986) No entanto, estudos retrospectivos mais recentes com robusta análise de dados baseada em registros populacionais nacionais de câncer mostram um claro aumento da incidência em todo o mundo.

Um levantamento americano publicado em 2007 avaliou um registro populacional daquela população entre 1973 e 2002 e observou uma incidência de 3,0 por 100.000 habitantes e um número absoluto de registro de 18.641 casos no período. (MODLIN et al., 2007) Após mais 10 anos de registros, estudo atualizado publicado em 2017, com levantamento dos dados de 1973 até 2012 mostrou um aumento de 6,4 vezes no período (6,98 casos por 100.000 habitantes em 2012). (DASARI et al., 2017) No Canadá, entre os anos de 1994 e 2009 a incidência desse tipo de tumor aumentou de

2,48 para 5,86 por 100.000 habitantes (HALLET et al., 2015) e nos Estados Unidos também houve um incremento na incidência ajustada pela idade de 1,09/100.000 em 1973 para 5,25/100,000 em 2004 e uma prevalência estimada limitada nos 29 anos de duração de 103.312 casos (35/100.000 habitantes). (YAO et al., 2008)

Outro estudo comparou o registro populacional de câncer americano com o registro populacional de câncer da Noruega entre 1993 e 2004 e observou um importante aumento em até 40% na incidência dos TNE na população americana e um incremento ainda maior entre os noruegueses (72%). (HAUSO et al., 2008) Países asiáticos também têm mostrado tendência a aumento da incidência.

Pesquisadores de Taiwan encontraram uma incidência de 0,244 por 100.000 habitantes em 1996, que aumentou para 3,162 por 100.000 em 2015. Eles conjecturam que se um aumento do reconhecimento dos TNE pelos médicos fosse um fator de grande peso, seria esperado que sua incidência alcançasse um platô em algum ponto, mas não foi o que os resultados dessa coorte taiwanesa mostraram, mas sim um aumento continuado na incidência dos TNE. (CHANG et al., 2021)

O aumento observado na literatura norte-americana, europeia e asiática se deve em parte pela melhor classificação desses tipos de tumores. (HAUSO et al., 2008; YAO et al., 2008; HALLET et al., 2015; CHANG et al., 2021) No entanto, não está claro se essa tendência de aumento também se deve a um maior reconhecimento por parte dos médicos (incluindo patologistas), pela melhora das ferramentas diagnósticas ou se por um real aumento da incidência. (HAUSO et al., 2008; CHANG et al., 2021)

Um dado que favorece essa mudança pela melhora das ferramentas diagnósticas proporcionada pelos avanços tecnológicos foi encontrado por Hallet e colaboradores, (HALLET et al., 2015) no qual houve uma queda de quase 50% no número de pacientes que se já apresentavam metastáticos ao diagnóstico (de 29% para 13%), enquanto a incidência global estava crescendo, e também uma melhor sobrevida dos casos diagnosticados entre 2010 e 2015 do que os descobertos entre 2004 e 2009 numa coorte de 7.760 pacientes. (CHANG et al., 2021)

Por ora, o Brasil não dispõe de um levantamento nacional que permita uma estimativa da incidência e prevalência desses tumores; entretanto, é esperado que siga essa

tendência mundial. Ainda assim, mesmo nos países que dispõem de Registro de Câncer de Base Populacional que incluam TNE, a frequência extremamente baixa dessa neoplasia gera dúvidas quanto à acurácia dos dados registrados. Soma-se a isso ainda o fato de que a classificação de alguns subtipos de TNE foi alvo de muita controvérsia, o que tem o potencial de causar erros de registros nessas bases de dados. (HAUSO et al., 2008)

Em 2016, a prevalência de TNE nos EUA foi de 103.312 casos (VINIK; CHAYA, 2016), o que preenche critério para o *status* de “doença órfã”. (ARONSON, 2006) Apesar da incidência e reconhecimento crescentes, os TNE ainda são considerados raros; o que, associado à sua heterogeneidade tumoral, apresentação de sintomas não específicos e biologia geralmente indolente, leva a atrasos no diagnóstico, chegando a até 7 anos desde o início dos sintomas. Em geral, um em cada 5 pacientes se apresenta metastático ao diagnóstico. (HALLET et al., 2015)

1.3 Contexto Histórico

Siegfried Obendorfer, um patologista alemão, relatou seis pequenos tumores (“Geschwülstchen”) atípicos do íleo (intestino delgado), diferentes daqueles da junção íleo-cólica (carcinomas), os quais denominou “Karzinoide Tumoren” (carcinoides) em artigo intitulado “Tumores Carcinoides do Intestino Delgado” no *Frankfurt Journal of Pathology* (OBENDORFER, 1907), uma série de casos descrevendo e caracterizando os seis casos de múltiplos tumores que tinham o tamanho de ervilhas e que haviam sido descritos anteriormente como carcinomas. Ele usou o termo “karzinoide” (“*carcinoma-like*”) porque à época ele considerou essas lesões como benignas, e não malignas.

Numa análise retrospectiva, fica claro que tumores semelhantes já tinham sido descritos antes de 1907. Theodor Langhans (LANGHANS, 1887) observou um tumor polipoide no íleo em 1867 e foi o primeiro a descrever sua histologia e em 1888 Otto Lubarsch (LUBARSCH, 1888) formulou primeira detalhada e clássica descrição de múltiplos carcinoides do íleo em autópsias de dois pacientes, os quais chamou de “pequeno carcinomata” e creditou ter origem nas criptas de Lieberkuhn. (TAN, 2011)

Quando Oberndorfer apresentou à Sociedade Alemã de Patologia sua sugestão que lesões carcinoides representavam um câncer foi amplamente debatida, pois muitos patologistas consideravam as mesmas malformações, adenomiomas ou ainda um pâncreas heterotópico. No entanto, quanto mais desses pequenos tumores eram detectados e descritos, não apenas no intestino delgado e apêndice, mas também em outros sítios do trato gastrointestinal, como reto, cólon e estômago, mais sua natureza neoplásica era aceita. (SALTYKOW, 1912) Posteriormente, em 1928, ele mesmo revisou sua obra e publicou outro artigo indicando que esses tumores poderiam ser malignos e metastatizar. (OBERNDORFER, 1928)

A descrição do sistema endócrino difuso por Feyrter e Pearse, incluindo os pulmões, permitiu também a base para o reconhecimento dos tumores neuroendócrinos broncopulmonares, proporcionando a distinção entre os tumores “carcinoides” pulmonares das neoplasias adenoescamosas e escamosas de pulmão. Em 1937, em Berlin, Hamperl (HAMPERL, 1937) foi o primeiro a reconhecer a verdadeira natureza carcinóide dos tumores inicialmente descritos como “carcinoma *oat-cell*”, “sarcoma *oat-cell*”, sarcoma de células redondas, carcinoma pequenas células e mesmo carcinoma de células anaplásicas; sendo, por isso, considerado pioneiro na categorização dessas lesões como carcinoides brônquicos. (MODLIN; BODEI; KIDD, 2014)

Em paralelo às descobertas no campo da fisiologia e da patologia, surgiam relatos de casos do que hoje sabe-se tratar das formas clínicas de apresentação dos tumores neuroendócrinos. Em 1890, William Ransom (RANSOM, 1890) descreveu, na Inglaterra, o caso de uma mulher de 50 anos com queixa de dois caroços do tamanho de um ovo no andar inferior do abdome, além de importante dor e diarreia após as refeições (cinco a seis episódios, após mesmo pequenas refeições). Ao longo de dois anos a diarreia persistia, quando a paciente foi readmitida ao *University College Hospital*, com um quadro de caquexia e o abdome aparentemente preenchido por uma grande massa firme e endurecida, a maior parte sendo certamente fígado. Seu sofrimento era ainda complicado por graves ataques de dispneia, agravados pela ingesta alimentar, vindo a falecer após um mês internada. No estudo necroscópico, o fígado apresentava numerosos nódulos cancerosos, que variavam de diâmetro, chegando a cerca de 5,0 cm, sendo a maioria duros, outros caseosos e hemorrágicas. À abertura do íleo, notou-se um pólipó arredondado, do tamanho de uma noz, sem

ulcerações e se projetava livremente para o lúmen intestinal. Em seu relato, Ransom destaca que o enorme desenvolvimento de crescimentos secundários no fígado era realmente marcante quando comparado com a aparência inocente a olho nu do pequeno pólipó ileal. Nesse provável primeiro relato na literatura de uma síndrome carcinoide, ele postulou que um tumor pode ser benigno em um local e maligno em outro.

A primeira síndrome hormonal associada a um TNE foi uma síndrome hipoglicêmica causada por um tumor de células das ilhotas pancreáticas, na qual um paciente apresentava quadros espontâneos de hipoglicemia grave atribuídos a um tumor das ilhotas de Langerhans com metástase hepática e nodal, estudado também em necrópsia. (WILDER et al., 1927)

E foi assim, com número de relatos inicialmente esparsos, mas crescente na literatura e muito debate no meio científico quanto à nomenclatura, classificação e potencial maligno que os TNE permaneceram até recentemente.

1.4 Classificação

Durante algum tempo, classificou-se os TNE de acordo com o órgão específico do sítio primário (como tumores das ilhotas pancreáticas) ou, ainda, segundo os peptídeos específicos secretados e suas síndromes funcionais (por exemplo gastrinoma, insulinoma, VIPoma, somatostatina), o que gerava certa confusão, apesar de ainda serem utilizados de forma informal. (PATEL; BARBIERI; GIBSON, 2019)

Uma classificação histórica proposta em 1963 e muito utilizada baseava-se no sítio embriológico de origem, subdividindo os TNE originados do intestino anterior (do inglês, *foregut*, que compreende estômago, duodeno, pâncreas e árvore brônquica), intestino médio (do inglês, *midgut*, e corresponde ao jejuno, íleo, divertículo de Meckel, apêndice, cólon ascendente) e intestino caudal (do inglês, *hindgut*, compreendendo cólon transversal, cólon descendente e sigmoide e reto) e os classificava quanto à estrutura morfológica, afinidade pelos sais de prata, associação com síndrome carcinoide, peptídeos secretados e em sua capacidade em metastatizar. (WILLIAMS; SANDLER, 1963)

Essa classificação foi utilizada por várias décadas (VINIK et al., 1989) mas nos últimos 20 a 30 anos ocorreram importantes mudanças na categorização dos TNE com o objetivo de uniformizar a classificação e taxonomia de tumores de diferentes órgãos, mas que se inter-relacionam clínica e geneticamente, tendo impacto também no manejo e prognóstico desses pacientes.

Tabela 1.1 – Classificação dos TNE baseada no sítio embriológico de origem

	Intestino anterior	Intestino médio	Intestino caudal
Estrutura histológica	Tendência a ser trabeculada, pode diferir muito do padrão clássico	Clássica, característica	Tendência a ser trabeculada
Reações argentafim	Geralmente negativa	Positiva	Frequentemente negativa
Associação com síndrome carcinoide	Frequente	Frequente	Nenhuma
Conteúdo tumoral de 5-HT	Baixo	Alto	Não detectado
5-HIAA urinário	Alto	Alto	Normal
Secreção de 5-HTP*	Frequente	Rara	Não detectada
Metástase para pele e ossos	Comum	Não usual	Comum

(WILLIAMS; SANDLER, 1963) *5-HTP, 5-hidroxitriptofano

Numa tentativa de integrar a classificação da OMS e superar dificuldades na aplicação durante a prática clínica, a *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS – Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos) propôs um novo sistema de estadiamento com base em suas diretrizes para diagnóstico e tratamento dos TNE do TGI. (RINDI, 2010)

Esse sistema também mostrou efetividade na predição de sobrevida e utilizou duas ferramentas complementares para classificação: a contagem mitótica e no índice Ki67. A classificação da OMS de 2010 também utilizou os mesmos critérios da ENETS. (RINDI, 2010; KIM; HONG; RO, 2017)

Tabela 1.2 – Classificação OMS 2010 do TNE GEP (PASAOGLU et al., 2015)

Classificação OMS 2010 do TNE GEP
1 – Tumor Neuroendócrino Grau 1 (Carcinoide) <2 mitoses/10 CGA e/ou índice Ki67 ≤ 2%
2 – Tumor Neuroendócrino Grau 2 3-20 mitoses/10 CGA e/ou índice Ki67 3-20%
3 – Carcinoma Neuroendócrino (tipo grandes células ou pequenas células) > 20 mitoses/10 CGA e/ou índice Ki67 > 20%

Posteriormente, organizada pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da OMS e sediada em Lyon, foi divulgada a 5ª edição da Classificação de Tumores para os TNE, (TRAVIS, 2021) propondo nova nomenclatura e classificação. Neste documento, o termo neoplasias neuroendócrinas (NNE) abrange tanto os TNE bem diferenciados quanto os carcinomas neuroendócrinos (CNE) pouco diferenciados (já que ambos, independentemente de onde se originem, compartilham características histológicas, imunofenóticas e ultraestruturais neuroendócrinas) e os dicotomizou morfológicamente em tumores neuroendócrinos (anteriormente conhecidos como carcinoides) e CNE pouco diferenciados, já indicativo de malignidade de alto grau histológico e comportamental, ainda que essas duas famílias possam não existir para todos os sítios e órgãos e que sua prevalência varie também de acordo com o órgão de origem. (RINDI et al., 2018)

Apesar de apresentarem semelhanças, faz-se necessário ressaltar também que esse diferente grau biológico de agressividade implica em diferentes fatores de risco, predisposições hereditárias, respostas às terapias médicas e relação com neoplasias não neuroendócrinas. (RINDI et al., 2018) Uma importante mudança foi o reconhecimento que os TNE bem diferenciados podem ser de alto grau (denominados G3 e definidos por um índice mitótico > 20 por 2 mm² ou por um Ki 67 > 20%), mas permanecem como neoplasias bem diferenciadas e geneticamente distintas, portanto, dos CNE. (NAGTEGAAL et al., 2020)

Estudos genômicos também acrescentaram dados à essa nova subdivisão. A presença de mutações nos genes *MEN1*, *DAXX* e *ATRX* são definidoras de TNE bem diferenciados, enquanto a presença de mutações nos genes *TP53* e *RB1* são geralmente encontradas nos CNE. Ademais, também foi modificada a classificação de neoplasias neuroendócrinas mistas, sendo agrupadas na categoria conceitual

“neoplasias mistas neuroendócrinas não-neuroendócrinas” (MiNEN) e os carcinomas mistos adenoneuroendócrinos (MANEC), os quais apresentam alterações genômicas similares às dos adenocarcinomas ou CNE. (NAGTEGAAL et al., 2020)

Apesar do consenso da necessidade de expressão de marcadores neuroendócrinos para a classificação das NNE, estes podem variar de acordo com o órgão ou sítio anatômico e com o grau de diferenciação, como por exemplo, os marcadores cromograninas e sinaptofisina no TGI e pâncreas e cromogranina, sinaptofisina e CD56 no pulmão. (RINDI et al., 2018)

Tabela 1.3 – Critérios de Classificação e Estadiamento para NNEs do TGI e Hepatopancreatobiliar

Terminologia	Diferenciação	Grau	Índice mitótico (mitoses/2mm ²)	Índice Ki67
TNE, G1	Bem diferenciado	Baixo	<2	<3%
TNE, G2	Bem diferenciado	Intermediário	2-20	3-20%
TNE, G3	Bem diferenciado	Alto	>20	>20%
CNE, tipo CNEPC	Pouco diferenciado	Alto*	>20	>20%
CNE, tipo CNEGC	Pouco diferenciado		>20	>20%
MiNEN**	Bem ou pouco diferenciado**	Variável**	Variável**	Variável

(NAGTEGAAL et al., 2020) *CNE pouco diferenciados não possuem uma graduação formal, mas são considerados de alto grau por definição. **Na maioria dos MiNEN, tanto o componente neuroendócrino quanto não-neuroendócrino são pouco diferenciados, e o componente neuroendócrino apresenta índices de proliferação na mesma faixa que outros CNE, mas esse conceito de categorização permite a possibilidade que um ou mais componentes possam ser bem diferenciados e, quando possível, cada componente deve ser graduado separadamente.

Além das características histológicas clássicas em comum a essa população heterogênea (como a coloração por sais de cromo, técnicas argentafim ou argirófilas), avanços nas técnicas de imunofenotipagem permitiram também maior especificidade para as NNE, não apenas com os marcadores cromogranina, sinaptofisina e CD56,

mas também com novos marcadores desenvolvidos, como a sintaxina-1, marcador imuno-histoquímico de diferenciação neuroendócrina que tem apresentado altas sensibilidade e especificidade (KÓVÁRI et al., 2020) e também com anticorpos para receptores hormonais como insulina, glucagon e somatostatina. (SCHIAVO LENA et al., 2020)

Já os TNE broncopulmonares são alvo de outro debate quanto à sua taxonomia e classificação. Esse grupo possui termos, critérios e características clínicas diferentes daqueles gastrointestinais, e é atualmente composto pelos tumores carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendócrino de grandes células (CNEGC) e carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC). (ORONSKY et al., 2017)

Tabela 1.4 – Classificação e Critérios Diagnósticos para TNE Broncopulmonares

Tipo tumoral	Grau	Critérios diagnósticos
Carcinoide típico	Baixo	Tumor com morfologia carcinoide <2 mitoses/10 CGA e ≥ 0,5cm de diâmetro
Carcinoide atípico	Intermediário	Tumor com morfologia carcinoide 2-10 mitoses/10 CGA e/ou necrose ≥ 0,5 cm de diâmetro
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	Alto	Tumor com morfologia neuroendócrina >10 mitoses/10 CGA Características citológicas de um carcinoma não-pequenas células Marcação IHQ positiva para um ou mais marcadores neuroendócrinos Grânulos neuroendócrinos à microscopia eletrônica
Carcinoma de pulmão de pequenas células	Alto	Tamanho pequeno e citoplasma escasso >10 mitoses/10 CGA e necrose frequente Cromatina nuclear finamente granular, nucléolos ausentes ou tênues

Adaptado de (IYODA; AZUMA; SANO, 2020)

Desde a década de 1970 esses tumores vêm sendo estudados e avaliados com vistas a encontrar a melhor classificação e estadiamento para permitir a estratégia mais adequada a cada paciente. Nessa época foram classificados em três categorias: carcinoide típico, carcinoide atípico e carcinoma de pulmão de pequenas células. Em 1999, a terceira edição da classificação da OMS definiu o carcinoma neuroendócrino de grandes células como uma variante dos carcinomas de grandes células, enquanto

a quarta edição da OMS redefiniu o carcinoma neuroendócrino de grandes células como um tumor neuroendócrino. (IYODA; AZUMA; SANO, 2020)

TNE bem diferenciados ocorrem mais frequentemente em primários gastroenteropancreáticos, em até dois terços (principalmente no delgado, podendo variar de acordo com diferentes estudos). Um quarto tem origem broncopulmonar e os 10% restantes são dispersos pelo corpo, ainda mais raros, e incluem pele, mama, tireoide, timo, sistema urinário (acometendo principalmente rins e bexiga) e o trato genital, tanto feminino (mais frequentemente cérvix e ovários) e masculino (sendo a próstata o órgão mais comum). (ORONSKY et al., 2017) Em contraste, CNE ocorrem predominantemente no sistema broncopulmonar. (HAUSO et al., 2008)

1.5 Capacidade e Perfil Secretório

Já há cerca de três décadas é sabido que tumores com características neuroendócrinas frequentemente expressam em suas membranas receptores para esses pequenos peptídeos com funções hormonais tais como somatostatina, VIP, colecistocinina e substância P. (LAMBERTS; HOFLAND; NOBELS, 2001) Esses compostos são moléculas extremamente potentes que tem funções regulatórias (hormonais) em muitos órgãos, principalmente cérebro, hipófise, intestino e sistema endócrino.

Como são sintetizados em muitos tecidos normais e têm um papel regulatório de diversas funções fisiológicas do corpo seriam, a princípio, maus candidatos a marcadores tumorais seletivos, já que o marcador tumoral ideal é aquele produzido apenas por um tipo de tumor, secretado em quantidades mensuráveis na circulação, detectado apenas na presença de tecido tumoral e capaz de identificar a proliferação celular antes que ela tenha se espalhado e de refletir não apenas o volume tumoral, mas também mudanças em sua concentração de acordo com a resposta ao tratamento ou progressão da doença. (REUBI, 1993; LAMBERTS; HOFLAND; NOBELS, 2001)

No entanto, em duas situações específicas esses peptídeos são considerados de interesse como marcadores tumorais: quando tumores produzem e liberam

quantidades excessivas de um desses peptídeos e quando tumores expressam uma alta densidade de receptores específicos para um desses peptídeos. (REUBI, 1993)

Alguns peptídeos liberados na circulação podem ser mensurados através de técnicas de bioensaio, radioimunoensaio, espectrometria de massa e do ensaio Enzima-Ligado da imunoabsorção (ELISA). (ALBRECHTSEN; REHFELD, 2021) Um dos primeiros peptídeos séricos a ser mensurado foi a 5-HT (serotonina), produto final do metabolismo do triptofano. (WILLIAMS; SANDLER, 1963)

A serotonina é responsável pelos dois sintomas mais frequentes da síndrome carcinoide, o *flushing* e a diarreia. O sintoma mais comum é o *flushing* (85%), caracterizado por um intenso rubor facial, cervical e na porção superior do tórax anterior com duração de minutos a dias. Já a diarreia (80%), de característica explosiva, aquosa e sem sangue, acompanhada ou não por cólica intestinal é causada por um aumento excessivo da motilidade do trato gastrointestinal, chegando a até 30 episódios diários. (RUBIN DE CELIS FERRARI; GLASBERG; RIECHELMANN, 2018; ALBRECHTSEN; REHFELD, 2021; PANDIT; ANNAMARAJU; BHUSAL, 2021)

Como os níveis séricos de serotonina podem variar ao longo do dia, a dosagem do seu metabólito ácido 5-hidroxiindalacético (5-HIAA) é geralmente obtida em amostras de urina de 24 horas. A dosagem de 5-HIAA urinária já mostrou ser uma ferramenta diagnóstica útil no diagnóstico de TNE de delgado (principalmente na presença de metástases hepáticas) e ter correlação com a severidade da doença cardíaca na síndrome carcinoide. (ZANDEE et al., 2016)

A cromogranina A (CgA) ou secretogranina I é uma proteína ácida composta de 439 aminoácidos com papel na regulação e secreção de proteínas hormonais. Ela modula o ciclo secretório endócrino das células normais de quatro peptídeos hormonais pancreáticos e da gastrina por algumas células tumorais que sofrem diferenciação neuroendócrina. No mecanismo secretório por exocitose, os grânulos secretórios se fundem com a membrana plasmática. Após ser co-secretada com o hormônio em cada ciclo, a CgA é reciclada para dentro da célula para um novo ciclo de secreção hormonal. Por isso, a CgA além de marcador imuno-histoquímico pode ser utilizada como marcador tumoral sérico para detectar tumores com diferenciação neuroendócrina pois seus níveis séricos elevados sugerem tumores em crescimento

e/ou metastáticos, (TOMITA, 2020) apesar de não ser totalmente específica, pois pode ser encontrada em níveis elevados também em outras condições patológicas como insuficiência cardíaca, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal. (MAHATA; CORTI, 2019)

A CgA sérica é, portanto, um marcador de fácil mensuração e mais sensível do que a dosagem de 5-HIAA na urina de 24 horas, além de não depender da secreção de serotonina; sendo preferível para tumores brônquicos e de reto, que geralmente não secretam serotonina. (TOMITA, 2020)

A enzima enolase neurônio-específica (ENE) na forma da sua isoenzima γ é um marcador altamente específico para células neuronais e neuroendócrinas periféricas. Níveis elevados de ENE sérica pode ocorrer em cenários de proliferação maligna, tendo valor como ferramenta diagnóstica, no estadiamento e monitoramento do tratamento de TNEs. Apesar de não permitir a diferenciação entre os diferentes subtipos de TNE, é o marcador tumoral mais confiável para o CPPC. Seu nível sérico tem correlação com carga tumoral, número de metástases e resposta terapêutica. (ISGRÒ; BOTTONI; SCATENA, 2015)

1.6 Somatostatina e seus Análogos

Já a somatostatina, também conhecida como hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GH), foi identificada inicialmente no hipotálamo e compreende um peptídeo cíclico com forte papel regulatório no corpo. Sua forma ativa consiste basicamente em dois peptídeos, SS-14 (14 aminoácidos) e SS-28 (28 aminoácidos) e é produzida em muitos sítios, os principais deles o TGI, pâncreas, hipotálamo e sistema nervoso central (SNC).

As duas formas têm uma meia-vida curta, entre 1 e 3 minutos e diferem basicamente no sítio de ação. A forma curta (SS-14) age principalmente no cérebro, enquanto a longa (SS-28) atua no TGI, mas as suas funções se sobrepõem, produzindo efeito inibitório sobre múltiplos sistemas, inibindo a secreção de outros inúmeros peptídeos hormonais gastrointestinais, pancreáticas exócrinas e endócrinas e hipofisárias, além de modificar a neurotransmissão e formação de memória no SNC.

Produzida pelas células D das ilhotas pancreáticas, no antro gástrico e duodeno, seu efeito é mediado por receptores de membrana celular específicos para somatostatina. (REICHLIN, 1983a, 1983b; O'TOOLE; SHARMA, 2021)

Ao se ligar aos receptores transmembrana chamados Receptores Acoplados à Proteína (do inglês, GPCR, *G-protein-coupled receptors*) nas células alvo, a somatostatina age não apenas como neuromodulador e neurotransmissor, mas também como um potente inibidor de diversos processos secretórios e de proliferação celular. Ela atua tanto na secreção endócrina, por exemplo, do hormônio do crescimento, insulina, glucagon, gastrina, colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo e secretina; quanto exócrina, sobre o ácido gástrico, fluidos intestinais e enzimas pancreáticas (WECKBECKER et al., 2003) e por isso mostrou-se um promissor agente terapêutico com ensaios clínicos iniciais para patologias como diabetes, acromegalia, hemorragia gastrointestinal aguda e pancreatite. (REICHLIN, 1983b)

Outras neoplasias primárias não neuroendócrinas também já demonstraram expressar diferentes graus de incidência de receptores de somatostatina nas suas membranas, principalmente tumores do SNC, linfomas, carcinomas de células renais e tumores de mama. (REUBI, 1993)

Tabela 1.5 – Incidência de Expressão do SSTR em Diversos Tipos Tumoriais

Tipo de tumor	Incidência de expressão de receptor de somatostatina
Tumores neuroendócrinos	Alta
Tumores do SNC	Alta
Linfomas	Alta
Carcinoma de células renais	Alta
Tumores de mama	~ 50%
Carcinomas ovarianos, carcinomas de cólon	Baixa
Glioblastomas, CPNPC, carcinomas pancreáticos exócrinos, carcinoma de próstata	Sem receptores

Adaptado de (REUBI, 1993)

A administração de somatostatina foi capaz de suprimir tumores endócrinos hiperfuncionantes, como adenomas hipofisários secretores de hormônio do crescimento, gastrinomas, insulinomas, glucagonomas e vipomas. No entanto, diante da meia-vida curta (< 3 minutos), era necessária administração parenteral em infusão contínua pois de outra forma, os sintomas retornavam em pouco tempo (REICHLIN, 1983a, 1983b) e, mesmo após ressecção cirúrgica, pacientes comumente apresentam recidivas, sugerindo a presença de tumores residuais não detectados. (LEBTAHI et al., 1997) Se fazia necessário, portanto, o desenvolvimento de compostos com propriedades análogas à somatostatina, mas metabolicamente estáveis.

Na década de 1970 começaram a ser publicados os primeiros estudos com essas substâncias, (COY et al., 1973) mas foi apenas em 1982 que Bauer e colaboradores (BAUER et al., 1982) desenvolveram um potente e seletivo análogo da somatostatina. Tal substância era um octapeptídeo com potência até 20 vezes maior e com maior tempo de ação que a somatostatina nativa *in vitro* e *in vivo* para inibir hormônio do crescimento em ratos e macacos-*rheso*. Essa substância foi, finalmente, capaz de suplantar a atividade natural do hormônio e alcançar os objetivos terapêuticos.

Não muito depois, percebeu-se que os análogos da somatostatina poderiam ter aplicações oncológicas baseadas, como efeito antiproliferativo direto mediado por receptores específicos nas células tumorais, já que haviam sido encontrados sítios de alta afinidade para somatostatina nesses tecidos. (SCHALLY, 1988)

Estudos mostraram em diversos modelos animais e cultura de células tumorais que a somatostatina e seus análogos inibiam o crescimento tumoral e que seus receptores eram expressos em vários tumores primários humanos, e em suas metástases, como tumores hipofisários produtores de GH e hormônio tireoestimulante (TSH), tumores neuroendócrinos GEP e tumores do SNC, como glioma e neuroblastomas, mas também tumores originados de outros tecidos, como mama, CPPC, carcinoma medular de tireoide e alguns tumores colorretais. (REUBI; LANDOLT, 1984; SCHALLY, 1988; REUBI; LANDOLT, 1989; REUBI; WASER; SHEPPARD, 1990; KVOLS et al., 1992; REUBI, 1993)

A maioria dos TNE GEP funcionantes apresenta uma incidência muito alta de receptores de somatostatina, em algumas amostras apresentando uma variabilidade

de até 10 vezes entre diferentes tumores. Essa propriedade biológica de tumores primários e lesões metastáticas tem importante consequências diagnósticas e terapêuticas. (REUBI et al., 1990)

Estudos deram suporte à teoria que receptores de somatostatina em TNE GEP e adenomas hipofisários eram funcionantes e mediavam a inibição da secreção de hormônios. Reubi e Landolt (REUBI; LANDOLT, 1984) encontraram boa correlação entre o volume de receptores de somatostatina e a inibição *in vivo* do GH pelo octreotide em onze pacientes com acromegalia por adenomas de hipófise funcionantes e Kvols e colaboradores (KVOLS et al., 1992) avaliaram a relação entre a presença de receptores de somatostatina e a resposta à terapia com o análogo octreotide em com 31 pacientes com TNE metastático e concluíram que a presença do receptor parecia ter uma correlação positiva com a resposta. Neste estudo, em 20 amostras de TNE, foram encontrados receptores em 16 amostras e todos, exceto um, tiveram melhora clínica e redução dos níveis de 5-HIAA urinária em 63%.

1.7 Opções Terapêuticas

A cirurgia é o tratamento de escolha para os TNE, e a ressecção cirúrgica radical representa a única chance de cura para esses tumores. Dada a sua heterogeneidade, o manejo cirúrgico engloba diversas opções, desde procedimentos conservadores e minimamente invasivos até extensas ressecções, incluindo ressecções vasculares e multiviscerais. (PARTELLI et al., 2017) No entanto, com o atraso no diagnóstico, grande parte desses pacientes se apresenta na forma metastática ao diagnóstico, chegando a 38% em alguns levantamentos populacionais. (HALLET et al., 2015)

Para os pacientes em estágios avançados, entre as opções de terapias sistêmicas está a quimioterapia com esquemas que incluem drogas como doxorubicina, dacarbazina, temozolamida, 5-fluoracil, capecitabina, cisplatina e etoposide, entre outros. (GARCIA-CARBONERO et al., 2017) No entanto, a hiperexpressão molecular de receptores de somatostatina, característica dos TNE, permite também terapias com os seus análogos; seja na sua apresentação pura (chamados análogos “frios” da somatostatina), ou em associação a um radionuclídeo com propriedades terapêuticas (conhecidos como análogos da somatostatina “quentes”), a chamada terapia

radionuclídica baseada em receptores de peptídeo (PRRT). (HICKS et al., 2017; SOWA-STASZCZAK et al., 2017)

1.8 Receptores de Somatostatina

Os receptores de somatostatina são, portanto, a base molecular da inibição dos peptídeos não apenas para os TNE primários, mas também para suas metástases, o que permitiu o desenvolvimento de ferramentas para diagnóstico por imagem *in vivo* da sua expressão e alternativas terapêuticas com esse alvo molecular. No entanto, através da observação do perfil de afinidade desses receptores pelo octreotídeo, surgiram evidências da existência de subpopulações de receptores de somatostatina, inicialmente dividida em 2 categorias: SS1, receptores com alta afinidade e SS2, de baixa afinidade pelo octreotídeo, e que a maioria dos tumores testados expressava o receptor do subtipo SS1. (REUBI et al., 1992)

Yuchiro e colaboradores, em uma sequência de publicações, (YAMADA et al., 1992a, 1992b, 1993) apresentam então 5 subtipos de receptores de somatostatina, denominados hSSTR1-5, cada um com potencial de ação diferente. Eles relatam, ainda que poderia existir uma variação da expressão de receptores nos diferentes tipos de tumor e até mesmo entre tumores do mesmo tipo. Receptores SSTR1, SSTR2a e SSTR2b, SSTR3 e SSTR5 são, como expressos de forma variável em TNE com receptor positivo. O subtipo SSTR2a é o mais frequentemente expresso nos tumores humanos com receptor positivo. (HOFLAND; LAMBERTS, 2001)

No entanto, a variabilidade da expressão desses receptores nos diferentes tipos tumorais e até mesmo entre tumores de mesma origem, pode se dever, em parte, às diferentes sensibilidade entre as técnicas utilizadas. A reação de cadeia polimerase via transcriptase reversa (PCR-RT), por exemplo, também revela subtipos de SSTR em tecidos normais vizinhos ao tecido tumoral, considerados “contaminantes”, o que superestima o real percentual de um subtipo particular de SSTR. (HOFLAND; LAMBERTS, 2001) Outro fator é corroborado pelas crescentes evidências de que múltiplos subtipos de SSTR coexistem nos diferentes tipos de células tumorais, mas também em células normais. (KUMAR et al., 1999; PISAREK et al., 2010)

Um estudo encontrou predomínio de expressão de SSTR 1 na maioria das células β pancreáticas e de SSTR2 nas células α do pâncreas. (KUMAR et al., 1999) Outro estudo com tumores carcinóides encontrou o seguinte padrão de incidência: SSTR1 > SSTR 5 > SSTR3 > SSTR2a > SSTR2b, com distribuição predominante citoplasmática, e uma menor parte com predomínio na membrana celular ou mista. (PISAREK et al., 2010)

Mizutani e colaboradores (MIZUTANI et al., 2012) investigaram através de técnicas de PCR-RT e imuno-histoquímica a expressão e subtipos de SSTR em TNE de diferentes sítios primários. Na sua coorte, os TNE grau 1 e grau 2 apresentavam expressão significativamente maior do SSTR2a nos tumores primários do TGI do que broncopulmonares. Encontraram também uma alta expressão do SSTR2a tanto nos TNE quanto nos CNE. No entanto, não foi observada diferença estatística nos padrões de expressão dos diferentes subtipos entre grupos de TNE e CNE. Em ambos os grupos, os padrões e frequência de expressão foram relativamente similares, porém, a expressão do SSTR2a foi significativamente maior em comparação com os outros subtipos.

Esses receptores mostram diferenças nas suas estruturas moleculares, distribuição celular, sinalização intracelular e características farmacológicas para diferentes análogos da somatostatina. Todos os subtipos de receptor se ligam à somatostatina-14 com alta afinidade, mas a afinidade com os seus análogos varia consideravelmente. (KULAKSIZ et al., 2002)

A clonagem e caracterização funcional dos SSTR mostraram que os diversos efeitos fisiológicos da somatostatina são mediados por cinco proteínas estruturalmente relacionadas, porém com distintas propriedades de ligação e distribuição no SNC e periférico. (REISINE; BELL, 1995) A caracterização dos subtipos de receptores era feita inicialmente por técnicas custosas de hibridização *in situ* e PCR-RT.

Técnicas de imuno-histoquímica com anticorpos específicos para cada subtipo de SSTR foram desenvolvidas e mostraram-se capazes de especificar não apenas a sua presença, mas também sua localização no nível celular, se na membrana plasmática ou no citoplasma. (KULAKSIZ et al., 2002)

SSTRs são amplamente expressos em muitos tecidos e frequentemente múltiplos subtipos coexistem numa mesma célula. (PATEL, 1999)

Num ambiente tumoral, tais subtipos podem apresentar diferentes padrões de expressão, seja por uma perda de função regulatória normal, seja por uma alteração no padrão e composição dos vários subtipos expressos por uma sinalização anormal do receptor. (HUKOVIC; KUMAR; PATEL, 1996; KULAKSIZ et al., 2002) Por isso a determinação do padrão de expressão para cada paciente antes do tratamento é de importância clínica.

Anticorpos anti-receptor de somatostatina foram desenvolvidos contra os 5 subtipos de SSTR humanos e consistem em anticorpos policlonais dirigidos contra sequência de peptídeos nos domínios intracelular e extracelular do receptor. (KUMAR et al., 1999)

Kulaksiz e colaboradores, (KULAKSIZ et al., 2002) em um trabalho pioneiro, caracterizaram o padrão de expressão individual num nível translacional dos SSTR em TNE de quatro subtipos de SSTR (1-3 e 5), os quais se mostraram presentes em todos os tumores originados do pâncreas e do intestino delgado. Com exceção do SSTR2, não foi observada diferença significativa na frequência de expressão dos receptores com relação ao tipo ou localização tumoral. Imunorreatividade ao subtipo SSTR1 estava presente em 30% dos gastrinomas, 31% dos insulinomas e 37% dos tumores carcinoides. SSTR2 foi expresso em 100% dos gastrinomas, 58% dos insulinomas e 86% dos tumores de delgado. SSTR3 marcou em 79% dos gastrinomas, 78% dos insulinomas e 71% dos carcinoides e imunorreatividade ao SSTR5 foi detectada em 76% dos gastrinomas, 78% dos insulinomas e 83% dos tumores de delgado.

Os cinco subtipos compartilham vias de sinalização comuns, como a inibição da adenilciclase, ativação da fosfotirosina fosfatase e modulação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) através de mecanismos dependentes da proteína-G. (PATEL, 1999) Os análogos da somatostatina de cadeia curta, como o octreotide, se ligam ao subtipo SSTR2 com alta afinidade, aos subtipos SSTR3 e SSTR5 com afinidade intermediária e aos SSTR1 e SSTR4 com pouca ou nenhuma afinidade. (LEBTAHI et al., 1998)

Dos 104 pacientes que tiveram o perfil de subtipos de receptores analisado por Kulaksiz (KULAKSIZ et al., 2002) através de técnicas de imuno-histoquímica em amostras tumorais, 22 foram submetidos a cintilografia com ¹¹¹In-DTPA-octreotide. A análise comparativa entre os achados da cintilografia e da imuno-histoquímica revelou uma alta correlação entre os dois métodos. Em apenas dois pacientes os achados da cintilografia não foram consistentes com os resultados da imuno-histoquímica.

Enquanto a imunorreatividade para SSTR1, 3 e 5 foram detectadas no citoplasma e em parte nas membranas celulares das células ilhotas de Langerhans, a imunomarcagem do SSTR2 foi encontrada exclusivamente na membrana plasmática. Essa diferença na localização pode ser devido a diferenças na atividade de síntese, mecanismos de direcionamento intracelular ou de internalização de certos subtipos de receptores. (KULAKSIZ et al., 2002)

1.9 Efeitos Biológicos da Radiação

Os danos à molécula de DNA podem ocorrer tanto em decorrência de quebras de ligações da cadeia de átomos que formam a molécula, por ação direta da radiação, quanto pela interação de radicais livres, criados principalmente pela radiólise da água com esta molécula (ação indireta da radiação). Quanto maior a densidade de ionizações provocadas pela radiação, menor a capacidade de reparo tecidual. (HIRONAKA et al., 2012) Em geral, a distribuição de radiofármacos, diagnósticos ou terapêuticos, por um tumor sólido é heterogênea. Isso é resultado principalmente da inabilidade das moléculas radiomarcadas de penetrar de forma uniforme em regiões diferentes de um mesmo tumor, mas também das diferentes densidades específicas do local de ligação nas células tumorais individuais. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005)

Os efeitos da radiação dependem da dose, taxa de dose, fracionamento, tipo de radiação e tipo de célula ou tecido. Se a substância alterada tiver papel crítico para o funcionamento celular, pode ocorrer dano ou morte celular. Do contrário, as alterações moleculares não são nocivas ao organismo. (TAUHATA et al., 2006)

A célula após irradiada, sofre um fenômeno dose-dependente de atraso na divisão celular, que pode ser reversível. Como as diferentes fases do ciclo celular têm sensibilidades diferentes à radiação, o atraso na divisão celular acontece apenas em

pontos específicos. Células na fase G2 do ciclo, pré-mitóticas, mostram o máximo de atraso, células em G1 têm pouco atraso e aquelas na fase S têm um atraso moderado, enquanto células em mitose continuam o ciclo de divisão praticamente sem sofrer atrasos. Como resultado, após a radiação, muitas células ficam acumuladas na fase G2, alterando o índice mitótico.

Esse atraso na divisão celular em células irradiadas as dá tempo para que seu destino seja determinado. Quando as células são irradiadas e o DNA é danificado, o dano é sentido e vários genes são ativados. As células paradas em algum estágio (geralmente G2/M do ciclo celular, mas eventualmente G1/S), aguardam o reparo do DNA para então prosseguir com o ciclo. De outra forma, o dano pode ser não reparável e as células são induzidas a seguir com a morte celular programada ou apoptose. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005)

As partículas β são partículas negativamente carregadas (elétrons) de pequena massa emitidas pelo núcleo de um átomo radioativo decaindo, e podem ter várias energias (de zero até um máximo). Ao atravessarem a matéria, as partículas β perdem energia cinética, percorrem um caminho tortuoso e eventualmente param. A chamada transferência linear de energia (do inglês *linear energy transfer* – LET) dessas partículas leves é muito baixa ao longo do seu trajeto (0.2 keV/ μ m). Ou seja, a ionização é esparsa, exceto pelos poucos nanômetros no fim do percurso. Por isso, para sua aplicação como agentes terapêuticos é necessária a presença de altas concentrações de radionuclídeos no tecido-alvo. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005)

1.10 Análogos da Somatostatina Radiomarcados

1.10.1 Diagnósticos

Para a realização de exames diagnósticos e procedimentos terapêuticos a medicina nuclear utiliza radiofármacos, compostos radioativos que possuem um radionuclídeo (isótopo radioativo) responsável pela emissão da radiação, ligado quimicamente a uma molécula não radioativa que apresenta afinidade biológica por determinado órgão ou sistema. (VITAL et al., 2019)

As características físico-químicas dos radiofármacos determinam sua farmacocinética (fixação no órgão a ser estudado ou tratado, metabolização e eliminação) e as

características físicas do radionuclídeo determinam se o composto terá aplicação no diagnóstico ou na terapia. (OLIVEIRA et al., 2006)

A localização do tumor primário é por vezes difícil, pois os TNE frequentemente são pequenos, mas necessária, especialmente nos pacientes sem metástases, pois o tratamento cirúrgico é a modalidade terapêutica de escolha nesses casos. No entanto, uma cirurgia curativa muitas vezes não é possível por multicentricidade, especialmente na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e pela presença de metástases. (LEBTAHI et al., 1998)

As imagens diagnósticas são adquiridas por meio da radiação emitida pelo radiofármaco presente no paciente, administrado via oral, intravenosa ou inalatória, através de duas técnicas básicas, dependendo da característica física do radionuclídeo. A tomografia por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*) é realizada com radiofármacos que possuem isótopos emissores gama, captados por equipamentos conhecidos como gama-câmaras. Esses equipamentos são formados por um cristal de iodeto de sódio que, quando em contato com a radiação gama emitida pelo radioisótopo no paciente, cintila e emite um sinal luminoso que é amplificado e processado em um computador, o qual gera a imagem. Pelo fato de o cristal cintilar durante esse processo, essa modalidade diagnóstica ficou conhecida como cintilografia.

Outra modalidade de imagem obtida através da tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*), que utiliza radionuclídeos emissores de partículas β^+ ou pósitrons, os quais reagem instantaneamente com elétrons presentes no organismo e emitem dois fótons γ , que se propagam em sentidos diametralmente opostos e são detectados simultaneamente em um aparelho circular que coleta e gera imagens tridimensionais. (VITAL et al., 2019)

A hiperexpressão de SSTR2 pelos TNE é a base molecular das ferramentas com análogos da somatostatina radiomarcados, tanto diagnósticas, com cintilografia ou PET, permitindo a demonstração *in vivo* de tumores primários e metástases receptor-positivos, quanto terapêutica, como uma radioterapia-alvo sistêmica, que mostrou recentemente levar a aumento na sobrevida livre de progressão de pacientes com

TNE de intestino médio bem diferenciado avançado, assim como melhora na qualidade de vida. (STROSBURG et al., 2017, 2018a, 2018b, 2021)

A cintilografia com o radiofármaco ^{123}I -204-090, composto pelo análogo da somatostatina octreotide e pelo iodo radioativo, foi o radiofármaco inicialmente capaz de demonstrar receptores de somatostatina *in vivo*. (KRENNING et al., 1989) Lambert e colaboradores (LAMBERTS et al., 1990) publicaram um estudo primordial no qual 42 pacientes receberam de forma intravenosa ^{123}I -204-090 e foram submetidos a cintilografia e SPECT em gama-câmara para a localização *in vivo* de TNE (GEP e paragangliomas) e meningiomas. Em dois pacientes, um com gastrinoma e outro com tumor carcinoide, foram evidenciadas metástases até então desconhecidas, e neste último, foi possível a localização do tumor primário, no jejuno. A cintilografia também foi positiva nos dois pacientes com meningioma e em oito pacientes com diagnóstico de paraganglioma. A técnica mostrou-se também ser segura e rápida. Os resultados deste estudo corroboraram dados de estudos *in vitro* que sugeriram que as lesões tumorais eram marcadas *in vivo* pela ligação do radiofármaco aos receptores ligados à membrana. (REUBI et al., 1990)

Entretanto, características físicas como meia-vida curta de 13,2 horas do radioisótopo ^{123}I , a necessidade de produção em cíclotrons com especificações de alta qualidade e um dispendioso processo de radiomarcção eram limitantes, assim como a característica físico-química de excreção hepatobiliar dificultava a avaliação de lesões abdominais, especialmente de metástases hepáticas. (BAKKER et al., 1991; LEBTAHI et al., 1998)

As limitações do ^{123}I -204-090 foram superadas pelo desenvolvimento do pentetrotide, análogo da somatostatina marcado com ^{111}In -DTPA, obtido através da conjugação do quelante DTPA (ácido dietileno-triamino-pentacético) diretamente ao octreotide, seguida pela marcação com o radionuclídeo gama-emissor ^{111}In , mais facilmente disponível e com características físico-químicas mais interessantes, como a meia vida de 2,8 dias que permitia imagens de 24 horas e uma maior excreção renal do que hepatobiliar. (BAKKER et al., 1991; LEBTAHI et al., 1998; WECKBECKER et al., 2003)

O radiofármaco formado, ^{111}In -DTPA-octreotide (*OctreoScan*; Novartis) era também interessante por apresentar alta afinidade e seletividade pelo SSTR2, o subtipo mais expresso em tumores humanos positivos para receptores de somatostatina. (REUBI et al., 2000)

Um estudo conduzido pela Universidade do Estado de Ohio comparou os resultados de 92 pacientes com suspeitas de TNE submetidos a cintilografia com análogo da somatostatina (SSA), tomografia computadorizada (TC) e biópsia e observou um alto número de lesões detectadas pela cintilografia e confirmadas em espécimes cirúrgicos, além de uma maior incidência de cintilografias positivas e TC negativas do que cintilografias negativas e TC positivas, o que levou os autores a recomendarem a cintilografia como o primeiro procedimento de imagem na suspeita de TNE naquela instituição. (OLSEN et al., 1995)

A taxa de detecção da lesão primária está relacionada ao tamanho tumoral, como relatado por Lebtahi e colaboradores. (LEBTAHI et al., 1997) Nas lesões tumorais menores que 10 mm, o percentual de detecção da cintilografia com SSA foi de 38%, e de 92% nos tumores maiores que 10 mm. Esse estudo também comparou a taxa de detecção da cintilografia com SSA com exames de imagem convencionais, como TC com contraste, ultrassonografia endoscópica (EUS) e ressonância magnética (RM). Observou-se uma maior taxa de detecção pela cintilografia (78%) do que pelos exames convencionais (71%) e a cintilografia foi positiva em 28 dos 46 pacientes com exames convencionais negativos (61%), mudando a classificação em 38 dos 160 pacientes estudados (24%) e levando a mudanças nas estratégias cirúrgicas em 40 pacientes (25%). (OLSEN et al., 1995)

Os exames de imagens convencionais são úteis no diagnóstico e localização anatômica dos tumores GEP, mas as informações fornecidas pela cintilografia com SSA são essenciais para o estadiamento desses pacientes e tomada de decisão terapêutica, sendo considerada uma estratégia de primeira linha no estadiamento desses pacientes por ser um método sensível e acurado. (OLSEN et al., 1995)

Já no estadiamento de tumores CPPC a cintilografia pode ter menor acurácia diagnóstica quando comparada aos exames de imagem convencionais, como observado por Genestreti e colaboradores. (GENESTRETI et al., 2015) Na sua análise

de 52 pacientes com CPPC, a sensibilidade e especificidade da cintilografia foi 63% e 100% para o tumor primário (estágio T), 51% e 100% para linfonodos mediastinais (estágio N) e 23% e 91% para doença metastática (estágio M), respectivamente. Já em outro estudo, a cintilografia foi capaz de identificar todos os 34 tumores primários de CPPC. (KRENNING et al., 1993)

Granberg e colaboradores (GRANBERG et al., 2003) avaliaram 28 pacientes com carcinoides brônquicos histopatologicamente comprovados e compararam os achados da cintilografia com análogo da somatostatina com TC, cintilografia óssea e RM. Desses pacientes, 71% tiveram cintilografia com SSA positiva, mas a TC pareceu ser melhor que a mesma para a detecção do tumor primário (cintilografia com SSA detectou 13 de 16 lesões e a TC detectou 15). Já a cintilografia óssea foi igual ou superior à cintilografia com SSA na detecção de metástases ósseas. Os autores destacam a importância da cintilografia com SSA na documentação da expressão desses receptores, guiando a escolha terapêutica, além da aplicabilidade no seguimento desses pacientes, devendo ser realizada em todos os pacientes antes de cirurgia com intenção curativa ou para selecionar os pacientes candidatos ao seguimento com esta modalidade.

1.10.2 Terapêuticos

Com o claro sucesso das cintilografias com análogos da somatostatina, o próximo passo lógico foi tentar marcar esses peptídeos com radionuclídeos emissores de partículas α ou β ou elétrons de Auger e realizar radioterapia com esses peptídeos radiomarcados. (KWEKKEBOOM; KRENNING; DE JONG, 2000)

Os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes (partículas α , β , ou elétrons Auger) são indicados para tratamento de tumores, uma vez que esse tipo de radiação ao ser emitido por átomos em processo de desintegração possuem a capacidade de interagir e ceder energia ao meio em que ele se localiza. Geralmente são administrados por via oral ou intravenosa, sendo por isso consideradas terapias sistêmicas. O tipo de partícula a ser utilizada depende do tamanho do tumor e das metástases, da distribuição intratumoral e farmacocinética do radiofármaco. Radionuclídeos emissores de partículas β^- são os mais utilizados em terapia. (OLIVEIRA et al., 2006; HIRONAKA et al., 2012)

Partindo de características moleculares tumorais específicas, a Medicina Nuclear, através dos seus radiofármacos diagnósticos e terapêuticos possibilita, portanto, o conceito de “teragnóstico”, um acrônimo das palavras “terapia” e “diagnóstico”, uma forma de medicina de precisão na qual procedimentos diagnósticos no nível molecular (-gnóstico) permitem evidenciar quais os pacientes realmente expressam a característica molecular estudada e que se beneficiam de uma terapia específica (tera-).

Diversos fatores influenciam na escolha de um radioisótopo para aplicação terapêutica. No caso de tratamento de neoplasias, o primeiro fator a ser considerado é se a forma de decaimento e a energia da partícula emitida são condizentes com as dimensões e a geometria tumoral. Um radioisótopo ideal para tratar tumores sólidos de grandes dimensões seria diferente daquele utilizado na terapêutica de pequenos focos tumorais.

Além desses dois fatores, também influenciam na escolha a meia-vida, o método de produção, a forma química e o seu comportamento biológico. No entanto, a ideia de otimizar o perfil da partícula para um tipo particular de tumor e paciente é inviável e tornaria a terapia radionuclídica impraticável. Dessa forma, são feitas algumas generalizações na determinação do radioisótopo mais adequado para o tratamento. (PUJATTI, 2009)

Radionuclídeos emissores de partículas β^- de alta energia ou emissores α podem ser aplicados para o tratamento de tumores de grandes dimensões. Como depositam a maior parte de sua energia nos tecidos-alvo, o seu decaimento resulta em uma deposição de alta energia nas células tumorais e mínima irradiação aos tecidos normais do paciente. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005; PUJATTI, 2009)

Apesar de uma baixa toxicidade *in vitro*, os radionuclídeos emissores de partículas β^- são bastante procurados para propósitos terapêuticos. Isso se dá principalmente pela sua disponibilidade e características físicas favoráveis, como o seu longo alcance, chegando a até centímetros, e associação ao efeito *cross-fire*.

O ^{177}Lu (^{177}Lu) possui energia beta máxima de 497 KeV, meia-vida aproximada de 6,74 dias e energia gama associada abundante (113-208 KeV), alcance mínimo tecidual de 0,04 mm, alcance médio de aproximadamente 0,2 mm e máximo de 1,8 mm. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005; AKINKUNMI, 2012)

A quantidade de ionizações e excitações produzidas está relacionada com a capacidade dos fótons e particular liberarem energia para o meio, a LET, geralmente indicada em termos de energia cedida para o meio de unidade de caminho percorrido ($\text{keV}/\mu\text{m}$). Fótons e partículas β apresentam baixo LET (cerca de 0,1-1,0 $\text{keV}/\mu\text{m}$), implicando em baixa densidade de ionizações, enquanto as partículas α apresentam alto LET (entre 80-100 $\text{keV}/\mu\text{m}$). (HIRONAKA et al., 2012)

Apesar de os princípios radiobiológicos gerais envolvendo a radioterapia externa e a terapia radionuclídica sejam os mesmos, existem diferenças radiobiológicas importantes nos efeitos observados em células de mamíferos. As emissões da radioterapia externa e braquiterapia são compostas de fótons, enquanto as radiações de interesse na terapia radionuclídica são partículas. Além disso, a terapia-alvo radionuclídica se caracteriza por uma exposição estendida e geralmente com taxas de dose decrescentes, não uniformes, o que pode prejudicar, portanto, a sua qualidade. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005)

Com a radiação emitida pelo decaimento de partículas β , além da ação sobre as próprias células nas quais ocorreu a ligação do análogo radiomarcado ao receptor celular (“auto-dose”), ocorre também o efeito de “fogo cruzado” (*cross fire effect*), no qual mesmo as células que não se ligaram diretamente ao radiocomplexo, mas são vizinhas, são irradiadas. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005; AKINKUNMI, 2012)

No entanto, o radionuclídeo emissor de elétrons de Auger ^{111}In não era o radionuclídeo de escolha para radioterapia, já que o seu decaimento pela emissão de elétrons de Auger e elétrons de conversão têm uma penetração tecidual de 0,02-10 μm e 200 a 500 μm , respectivamente, (KRENNING et al., 1999b) tendo sido rapidamente suplantado pelo β -emissor ^{90}Y , que apresenta uma energia máxima de 2,3 MeV, meia-vida de 64 horas e um alcance bastante maior, de até 11 mm, o que o tornava muito mais adequado. No entanto, o complexo ^{90}Y -DTPA não era estável.

Essa estabilidade foi alcançada com o quelante DOTA (ácido tetracético tetraazaciclodecano), formando o complexo [DOTA₀,Tyr₃]octreotide (DOTA-TOC), que apresentava uma maior captação nas lesões tumorais de TNE. (DE JONG et al., 1998)

O relato de caso do primeiro paciente com metástases abdominais de TNE de primário desconhecido tratado com o complexo peptídeo DOTA-TOC marcado com o isótopo ⁹⁰Y demonstrou importante melhora clínica e, no seguimento, não houve surgimento de metástases ou crescimento das lesões tumorais já conhecidas. (OTTE et al., 1997)

As seguintes condições precisam existir para que seja entregue uma dose terapêutica efetiva: (a) o agente radioterapêutico deve se concentrar em focos dentro da massa tumoral alvo; (b) as distâncias entre esses “focos quentes” devem ser iguais ou menores que o dobro do alcance máximo da partícula beta-emissora e (c) a concentração do radionuclídeo dentro de cada “foco quente” deve ser suficientemente alta para produzir um efeito *cross fire* cumulativo nas células vizinhas de 10.000 cGy ou mais. (KASSIS; ADELSTEIN, 2005)

Além do DOTA-TOC, outros análogos de somatostatina foram investigados para uso na terapia radionuclídica, como o DOTA-TATE e DOTA-NOC. (VINJAMURI et al., 2013) A diferença entre o DOTA-TATE e DOTA-TOC é apenas que a porção C-terminal treoninol é trocada pela treonina. No entanto, mesmo mudanças sutis na estrutura do quelante ou uso de um radionuclídeo ou peptídeo diferente afetam o perfil de afinidade de ligação com os diferentes subtipos de SSTR. (WEHRMANN et al., 2007) Reubi e colaboradores (REUBI et al., 2000) relataram um aumento de 9 vezes na afinidade pelo SSTR2 com o análogo DOTA-TATE quando comparado ao DOTA-TOC.

Um estudo de fase 2 avaliou a eficácia clínica e a resposta radiológica ao tratamento com ⁹⁰Y-DOTA-TATE em sessenta pacientes e mostrou que essa modalidade terapêutica era relativamente segura e efetiva para palição de pacientes com TNE positivos para receptor de somatostatina com doença extensa e progressiva. Seis meses após o término do tratamento, 13 pacientes (23%) apresentaram resposta radiológica parcial (PR) e o restante, doença estável (SD). A mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 17 meses e a mediana da sobrevida global (SG) 22

meses. Após 12 meses de seguimento, cinco pacientes apresentaram toxicidade renal grau 2 ou 3 pela classificação da OMS e 10% dos pacientes apresentou toxicidade hematológica graus 3 e 4 durante o tratamento, que persistiu em 5% deles. (CWIKLA et al., 2009)

Outros ensaios clínicos avaliaram a eficácia e segurança da terapia radionuclídica com ^{90}Y -DOTA-TATE, mostrando que era uma alternativa terapêutica efetiva, com alta taxa de reposta terapêutica na melhora dos sintomas clínicos e boa resposta objetiva (definida como resposta parcial e resposta completa) por estudos de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética boa tolerância e poucos efeitos colaterais, com atividades de até 7,4 GBq ou mesmo de até 21,3 GBq. (CHINOL et al., 2002; WALDHERR et al., 2002)

As próximas gerações de complexos para terapia passaram a utilizar também o radionuclídeo ^{177}Lu , pois como o ^{90}Y não possui energia gama, fazia-se necessária a utilização do ^{111}In ou ^{86}Y para estudos de biodistribuição e cálculos dosimétricos. (CHINOL et al., 2002; KAM et al., 2012) Além disso, por ser um beta-emissor de média energia (o ^{177}Lu possui uma energia máxima de 0,5 MeV e um alcance tecidual máximo de 2 mm), ao decair, ^{177}Lu emite partículas β e fótons γ de baixa energia com 208 e 113 keV, suficientes para adquirir imagens de qualidade após cada ciclo terapêutico, que podem ser utilizadas para cálculo dosimétrico. (AKINKUNMI, 2012; KAM et al., 2012) A possibilidade de avaliar a biodistribuição, realizar dosimetria e tratamento com o mesmo radiocomposto e uma meia-vida menor, de 6,7 dias, são uma grande vantagem do ^{177}Lu comparado ao ^{90}Y . (CHINOL et al., 2002)

Como a dose terapêutica total administrada com SSA radiomarcados é determinada pela dose nos órgãos limitadores (rins e/ou medula óssea), qualquer novo análogo desenvolvido que apresente uma dose mais baixa nesses órgãos limitadores ou uma maior captação nos alvos tumorais pode melhorar essa terapia. (KWEKKEBOOM et al., 2001)

^{177}Lu tem um menor alcance tecidual em comparação com ^{90}Y , o que pode resultar em um menor benefício ao tratar grandes lesões tumorais, mas apresenta menor toxicidade. (CWIKLA et al., 2009) No entanto, um estudo comparou o peptídeo DOTA-TATE marcado com ^{111}In , ^{90}Y e ^{177}Lu e mostrou uma maior captação do peptídeo

radiomarcado com ^{177}Lu por tumores pancreáticos do que quando marcado pelos outros dois radioisótopos. (BREEMAN et al., 2003) Ou seja, apesar de um menor alcance tecidual, ^{177}Lu ainda assim é um radionuclídico interessante para a PRRT pois essa alta concentração intratumoral e o efeito “*cross fire*” são importantes para entregar uma dose terapêutica efetiva.

A estimativa de dose após ^{177}Lu -DOTA-TATE é comparável àquelas após terapia com ^{111}In -octreotide e ^{90}Y -DOTA-TOC, e modelos teóricos baseados numa dose renal máxima absorvida de 23 Gy mostraram que ^{177}Lu -DOTA-TATE alcançou as maiores doses entregues, especialmente em tumores pequenos. (KWEKKEBOOM et al., 2001)

Tabela 1.6 – Doses Máximas Teóricas Entregues a Tumores para Três SSA Diferentes

	Dose absorvida (Gy)		
	^{111}In -Octreotide	^{90}Y -DOTA-TOC	^{177}Lu -DOTA-TATE
1 g de tumor	344	563	1.001
10 g de tumor	36	69	102
Captação tumoral	0,1%	0,2%	0,4%
Dose cumulativa máxima [mCi (GBq)]	1.350 (50,0)	290 (10,9)	710 (26,4)

(KWEKKEBOOM et al., 2001)

Ainda não existem estudos clínicos randomizados disponíveis comparando atividade ótima por ciclo de tratamento, intervalo terapêutico ótimo ou mesmo atividade cumulativa administrada, seja para análogos da somatostatina marcados com ^{90}Y ou ^{177}Lu . O único estudo clínico randomizado com ^{177}Lu -DOTA-TATE utilizou atividades fixas de 200 mCi administradas via intravenosa. (STROSBURG et al., 2017) Dessa forma, a ENETS não apresenta diretrizes muito rígidas. Dependendo da experiência da equipe e julgamento clínico, a ENETS avalia ser apropriado variações da atividade administrada de 100 mCi, 150 mCi ou 200 mCi de acordo com a carga tumoral, extensão do envolvimento da medula óssea e função renal, por exemplo. (HICKS et al., 2017)

De acordo com as diretrizes da ENETS (HICKS et al., 2017), pacientes que fazem uso do análogo da somatostatina “frio” de longa duração devem receber a dose 4 a 6

semanas antes da PRRT. Se necessário para controle sintomático, fórmulas de ação curta podem ser administradas até 8 horas antes da PRRT.

Tabela 1.7 – Critérios de Inclusão para PRRT

Critérios de inclusão para PRRT
TNE bem diferenciado (grau 1/grau2) inoperável/metastático
TNE grau 3 pode ser considerado
Captação tumoral suficiente na cintilografia com análogo da somatostatina diagnóstica
Reserva medular óssea suficiente
Clearance de creatinina > 50 mL/min
Karnofsky Performance Status > 50
Expectativa de sobrevida > 3 meses
Termo de consentimento informado assinado

(HICKS et al., 2017)

O intervalo entre cada ciclo de tratamento deve ser de 6 a 10 semanas. É recomendada a administração de antieméticos antagonistas do receptor serotoninérgico antes da infusão do ^{177}Lu -DOTA-TATE; e a infusão de soluções de aminoácidos contendo arginina e lisina concomitante à infusão do ^{177}Lu -DOTA-TATE é essencial para a redução da absorção renal da radiação. O paciente deve preferivelmente realizar exames laboratoriais 2, 4 e 6 semanas após cada ciclo terapêutico.

Progressão de doença durante o período de tratamento, seja por estudos de imagem ou pela condição clínica do paciente são motivos para descontinuar a PRRT. No entanto, a equipe clínica precisa estar atenta aos efeitos *flare*, fenômeno transitório relacionado à manipulação hormonal, caracterizado pela liberação abrupta de hormônios pré-formados.

Esse efeito pode se manifestar clinicamente, através da piora dos sintomas, de forma bioquímica, com aumento das dosagens de hormônios e/ou de marcadores tumorais séricos e nos exames de imagem, como por exemplo aumento no número de captações nos estudos cintilográficos. O fenômeno *flare* ocorre especialmente após o primeiro ciclo e é causado pelo dano ou morte celular.

Tabela 1.8 – Exames Laboratoriais a Cada Ciclo Terapêutico (HICKS et al., 2017)

Exames laboratoriais a cada ciclo terapêutico
Hematológicos: hemoglobina, leucócitos com diferencial, contagem de plaquetas
Função renal: creatinina e ureia, com <i>clearance</i> de creatinina formal se anormal
Função hepática: albumina, bilirrubinas, fosfatase alcalina (FA), gama glutiltransferase (GGT), transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), INR (do inglês, <i>international normalized ratio</i>)
Eletrólitos: potássio sérico e cálcio sérico corrigido
Desidrogenase láctica
Cromogranina A e outros produtos secretórios, incluindo hormônios específicos se aumentados na avaliação basal

A maioria das contraindicações é relativa e todas devem ser consideradas no contexto de outras opções terapêuticas disponíveis, a expectativa de vida do paciente e se o objetivo da PRRT é palição dos sintomas ou controle oncológico. (HICKS et al., 2017)

Tabela 1.9 – Contraindicações à PRRT

Contraindicações à PRRT
Gravidez ou lactação (contraindicação absoluta)
Insuficiência cardíaca grave (<i>New York Heart Association</i> classes III ou IV)
Insuficiência renal moderada a grave (clearance de creatinina < 50 mL/min). Pacientes dialíticos podem ser tratados com uma atividade reduzida
Disfunção hematológica (Hb < 8 g/dL; plaquetas < 75 x 10 ⁹ /L; leucócitos < 2 x 10 ⁹ /L)
Disfunção hepática grave (bilirrubinas totais > 3x o limite superior da normalidade (LSN) ou albumina < 25g/L e tempo de protrombina aumentado > 1,5 o LSN)
Locais significantes de doença ativa, determinados por inequívocas lesões com realce ao contraste à TC ou RM que não tenham expressão de SSTR, o que pode ser confirmado por PET/CT
Doença cardíaca valvar direita moderada a grave
Inabilidade em compreender e consentir PRRT, seja por condição psiquiátrica ou outra desordem neurológica, sem o suporte de um representante legal

(HICKS et al., 2017)

O estudo NETTER-1, único ensaio clínico randomizado controlado já publicado para avaliar a eficácia e segurança da PRRT com ^{177}Lu -DOTA-TATE teve como desfecho primário a sobrevida livre de progressão e como desfechos secundários a taxa de resposta objetiva, sobrevida global, segurança e perfil de efeitos colaterais. Os 229 pacientes incluídos tinham diagnóstico de TNE de intestino médio em estágio avançado e em progressão, com expressão positiva de receptores de somatostatina e foram divididos em 2 grupos: o grupo da PRRT recebeu 4 ciclos de ^{177}Lu -DOTA-TATE além do análogo da somatostatina “frio” octreotide em alta dose e o grupo controle recebeu o octreotide em alta dose apenas.

À análise ínterim, publicada em 2017, a taxa estimada da sobrevida livre de progressão no mês 20 foi de 65,2% (95% IC 50,0-76,8) no grupo da PRRT e 10,8% (95% IC 3,5-23,0) no grupo controle. A taxa de resposta foi 18% no grupo do ^{177}Lu -DOTA-TATE contra 3% no braço controle ($p < 0,001$). Não foram observados efeitos tóxicos renais no período inicial e hematotoxicidade graus 3 e 4 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), ocorreram nas formas de neutropenia (1%), trombocitopenia (2%) e linfopenia (9%). Foi relatado um importante aumento na sobrevida livre de progressão no grupo da PRRT e uma taxa de resposta significativamente maior do que o grupo controle. (STROBERG et al., 2017)

Neste estudo, os pacientes randomizados com intenção de tratar responderam, a cada 12 semanas, questionários sobre qualidade de vida para avaliação do impacto da PRRT na qualidade de vida relacionada à saúde. O desfecho primário foi o tempo para deterioração da qualidade de vida (TPD), definido como o tempo da inclusão na randomização até a deterioração ≥ 10 pontos na escala da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

O TPD foi significativamente maior no grupo da PRRT com ^{177}Lu -DOTA-TATE associado ao octreotide do que no grupo controle nos domínios: estado de saúde global [razão de risco (RR): 0,406], capacidade física (RR: 0,518), capacidade funcional (RR: 0,580), fadiga (RR: 0,621), dor (RR: 0,566), diarreia (RR: 0,473), preocupações com a saúde (RR: 0,572) e auto-imagem (RR: 0,425), e a diferença nas medianas do TPD foi clinicamente significativa em vários domínios: 28,8 meses no braço PRRT contra 6,1 meses no grupo controle no domínio estado de saúde global

e 25,2 meses no grupo da PRRT contra 11,5 meses no grupo controle para o domínio funcionamento físico. A análise do NETTER-1 demonstrou, portanto, que além de aumentar a sobrevida livre de progressão, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE proporciona significativo benefício na qualidade de vida dos pacientes com TNE de intestino médio avançado em progressão quando comparado ao octreotida.

O significativo aumento na sobrevida livre de progressão nos pacientes no grupo tratado com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE associado a octreotida em comparação ao octreotida isolado foi confirmado à análise final do NETTER-1, cinco anos após a inclusão do último paciente [RR: 0,18 (95% IC 0,11-0,29; p < 0,0001)] e mediana de seguimento maior que 76 meses. Durante o seguimento, 36% (41/114) dos pacientes do grupo controle foi submetido à PRRT, a maioria deles (22,8%) dentro de 2 anos.

A mediana da sobrevida global foi de 48,0 meses no braço da PRRT e 36,3 no braço controle. Essa diferença não teve significância estatística, fato este atribuído pelos autores ao cruzamento dos pacientes do braço controle para a PRRT após progressão de doença. Os autores concluem que o NETTER-1 foi capaz de demonstrar que ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE permite melhora clínica e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão como desfecho primário (RR: 0,18, p < 0,0001), assim como uma tendência a melhora clinicamente significativa da mediana da sobrevida global de 11,7 meses, sem novos sinais de segurança durante os 5 anos de seguimento. (STROSBURG et al., 2021)

Uma metanálise avaliou a eficácia da PRRT com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE num total de 872 pacientes em 15 estudos clínicos publicados, baseada nos critérios de avaliação de resposta *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) e/ou o *Southwest Oncology Group* (SWOG). Os dados de resposta tumoral foram categorizados como taxa de resposta da doença (TRD) e taxa de controle da doença (TCD) em dois subgrupos, para cada critério. A TRD compreendeu a taxa de pacientes com resposta completa (RC) e resposta parcial (RP), enquanto a TCD foi definida como a soma das taxas, incluindo RC, RP, menor resposta (MR) e doença estável (DE).

Um total de 218 pacientes teve resposta efetiva à terapia nos 15 estudos do grupo RECIST, com 777 pacientes. O teste de heterogeneidade mostrou um resultado altamente significativo para a TRD ($I^2 = 74,3\%$) e a TRD variou de 8,69 a 57,35%, com

um efeito médio de 27,58% (95% IC 21,03-35,57%). A TCD variou de 71,87 a 90,16%, com discreta heterogeneidade ($I^2 = 19,1\%$). A análise de modelo de efeitos fixos mostrou uma TCD média de 79,14% (95% IC 75,83-82,1%). (ZHANG et al., 2020)

No subgrupo do SOWG, 7 estudos foram considerados elegíveis, com 515 pacientes. Um total de 135 pacientes teve resultados eficazes ao tratamento. O teste de heterogeneidade mostrou um resultado altamente significativo para a TRD ($I^2 = 88,1\%$) e os pacientes deste grupo tiveram uma TRD que variou de 8,69-60,29% e um efeito combinado de 20,59% (95% IC 10,89-35,51%) nos modelos de efeitos aleatórios. A TCD variou de 73-91% a 91,8%, com moderada heterogeneidade ($I^2 = 49,8\%$) e a análise de modelo de efeitos fixos mostrou uma TCD média de 78,25% (95% IC 74,39-81,72%). Os autores concluem que os subgrupos RECIST e SWOG mostraram TRD e TCD semelhantes após PRRT com $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$, indicando que o tratamento tem excelente eficácia com uma taxa de controle de aproximadamente 78-79%. Os estudos incluídos na meta-análise são mais detalhados na Tabela 1.10. (ZHANG et al., 2020)

1.11 Biomarcadores Prognósticos

Faz-se necessária a identificação de biomarcadores prognósticos confiáveis para pacientes com TNE de forma a predizer desfechos de longo prazo, como sobrevida livre de progressão e sobrevida global, além de prognosticar a resposta à terapia paliativa em casos metastáticos.

A modulação da inflamação relacionada ao câncer inclui células inflamatórias e suas mediadoras, as citocinas e quimiocinas. Entretanto, os níveis sistêmicos de citocinas e quimiocinas séricos não são aferidos rotineiramente, ao contrário das mudanças diretas que elas desencadeiam, sendo marcadores substitutos diretos dessa expressão. Vários escores prognósticos baseados em mudanças nessas populações celulares já foram propostos, incluindo o escore Prognóstico de Glasgow modificado, a NLR, PLR e LMR (do inglês, *lymphocyte-to-monocyte ratio*, razão linfócito-monócito). (DUPRÉ; MALIK, 2018)

Tabela 1.10 – Características dos Estudos Incluídos em Meta-análise (ZHANG et al., 2020)

Estudo	SWARD et al., 2010	BODEI et al., 2011	VAN VLIET et al., 2013	SANSOVINI et al., 2013	DELPASSAND et al., 2014	PAGANELLI et al., 2014	EZZIDDINI et al., 2014	SABET et al., 2015	BODEI et al., 2016	SOYDAL et al., 2016	STROSBERG et al., 2017	HAMIDITABAR et al., 2017	DEL PRETE; BUITEAU; BEAUR; EGARD, 2017	KALSHETTY et al., 2018	DEL PRETE et al., 2019
Local	Suécia	Itália	Holanda	Itália	EUA	Itália	Alemanha	Alemanha	EUA	Turquia	EUA	EUA	Canadá	Índia	Canadá
Atividade (GBq)	8	3,7-7,4	3,7-7,4	3,7-5,5	7,4	3,7-5,5	8	7,9	3,7-6,5	7,4	7,4	7,4	5,9-15,9	5,55	7,4
Nº de ciclos	4-5	4-6	4	5	1-4	5	4	4	4	4-8	4	1-6	4	4	4
Atividade cumulativa (GBq)	/	3,7-29,2	22,2-29,6	18,8-27,8	29,6	14,4-27,8	/	21,3-33,1	6,5-27,8	/	29,6	29,6	27,2-60,2	22,37	6,3-78,6
Pacientes (n)	16	51	257	52	32	43	68	61	54	29	101	28	23	46	11
Desenho do estudo	Retrospectivo	Fase I-II	Retrospectivo	Prospectivo	Fase II	Fase II	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Fase III	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Fase II
Critério de avaliação de resposta	RECIST	RECIST	RECIST/ SWOG	SWOG	RECIST	SWOG	RECIST/ SWOG	RECIST/ SWOG	RECIST	RECIST	RECIST	RECIST	RECIST/ SWOG	RECIST	RECIST/ SWOG
TRD (%)	37,5	29,41	27,63/25,29	28,85	28,13	6,98	57,35/60,29	16,39-13,11	18,62	27,59	17,82	28,57	8,7/8,7	43,48	18,18/9,09
TCD (%)	87,5	82,35	76,26/73,93	80,77	71,88	83,72	85,29/85,29	90,16/91,8	72,22	89,66	17,82	114,29	73,91/73,91	80,43	81,82/81,82

Neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas são componentes celulares do sistema inflamatório. A resposta inflamatória é caracterizada por um aumento nos níveis circulantes de neutrófilos, acompanhada por uma queda nos níveis de linfócitos. Neutrófilos e monócitos podem promover progressão tumoral e escapar do tumor primário. Os linfócitos têm efeito antitumoral e as plaquetas podem representar uma resposta inespecífica à inflamação. (DUPRÉ; MALIK, 2018)

O biomarcador inflamatório razão neutrófilos-linfócitos (NLR, do inglês, *neutrophil to lymphocyte ratio*), obtido de hemogramas pelo cálculo da razão entre a contagem total de neutrófilos e a contagem total de linfócitos, é o biomarcador inflamatório mais explorado neste contexto. (GUTHRIE et al., 2013; TEMPLETON et al., 2014) Uma NLR elevada é indicativa de inflamação sistêmica e pontos de cortes diferentes já foram associados com piores respostas à cirurgia, quimioterapia e radioterapia, menor SLP e SG. (GUTHRIE et al., 2013)

A razão plaquetas-linfócitos (PLR, do inglês, *platelet to lymphocyte ratio*), outro biomarcador inflamatório obtido de forma semelhante pelo cálculo da razão entre a contagem total de plaquetas e a contagem total de linfócitos em hemogramas. Dessa forma, uma PLR elevada representa um aumento na contagem total de plaquetas e/ou uma baixa contagem total de linfócitos. As plaquetas são uma fonte de citocinas inflamatórias que facilitam o crescimento e progressão tumoral pela sinalização sustentada da proliferação e inibição da apoptose, tendo sido capaz de predizer um pior prognóstico em outras neoplasias. (CHO et al., 2012; ZHANG; GONG, 2020)

O valor prognóstico dos biomarcadores inflamatórios nos resultados de longo prazo em pacientes com TNE GEP tratados com PRRT foi recentemente relatado em um estudo retrospectivo alemão. (OHLENDORF et al., 2021) Tal estudo demonstrou que pacientes não-respondedores à terapia radionuclídica apresentavam marcadores inflamatórios significativamente maiores ao início do tratamento. Além disso, tais marcadores estavam associados com a redução da extensão do volume tumoral após dois ciclos de PRRT e demonstrou valor prognóstico. A média da NLR calculada na população total foi de $3,4 \pm 2,1$ (1 – 8,5), e de $2,8 \pm 1,1$ (1 – 4,7) nos respondedores e $6,6 \pm 3,1$ (3 – 8,5) nos não respondedores. Já a média da PLR na população total do estudo foi de $178 \pm 89,4$ (75,5 – 375), $158,6 \pm 71,3$ (75,7 – 316,4) nos respondedores e $250,7 \pm 123,6$ (79,6 – 375) nos pacientes não respondedores.

Estudos anteriores já demonstraram o valor prognóstico da NLR e PLR entre as heterogêneas populações de pacientes com TNE em diferentes cenários clínicos. Miura e colaboradores (MIURA et al., 2021) avaliaram a habilidade de biomarcadores inflamatórios em prever recidiva de TNE em 120 pacientes com TNE pancreático bem diferenciado após cirurgia com intenção curativa. À análise univariada, a NLR pré-operatória elevada foi associada com maior risco de recidiva. O ponto de corte ótimo encontrado foi 2,62, baseado em análises de curva característica de operação do receptor (do inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve, ROC curve*) e à análise multivariada, uma NLR pré-operatória elevada foi um preditor independente de recorrência (RR=3,49 95% IC 1,05-11,7; p= 0,042).

Uma heterogênea coorte turca de 52 pacientes com TNE de diversos sítios primários nos estágios I a IV observou em análise multivariada que uma NLR > 5 foi um fator prognóstico independente negativo de SG em 3 anos. Enquanto a SG em 3 anos era de 86% nos pacientes com NLR ≤ 5, naqueles com NLR > 5 foi de apenas 38%. (YUCEL et al., 2013)

Já Salman e colaboradores (SALMAN et al., 2016) estudaram 132 pacientes com TNE GEP e relacionou a NLR e PLR com características patológicas, dados clínicos e análises de sobrevida. Nesta coorte, a mediana da NLR foi 2,17 e da PLR foi 181,5 e aumentavam de acordo com o grau tumoral. Quando avaliadas pela origem embrionária, NLR e PLR eram maiores em pacientes com TNE de intestino anterior os pacientes com TNE de pâncreas tiveram as maiores médias, quando comparados aos primários gastrointestinais. NLR e PLR também mostraram associação com estadiamento TNM, sendo maior naqueles casos com metástases ao diagnóstico. Baseados nessas correlações estatisticamente significantes, os autores sugeriram que a NLR e PLR pré-tratamento poderiam ser consideradas parâmetros prognósticos de importância.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar a associação entre a expressão dos subtipos 2, 3 e 5 de SSTR através da análise imuno-histoquímica e a resposta terapêutica após terapia com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE em pacientes com TNE metastático.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a relação entre as características clínicas, demográficas e patológicas de pacientes com TNE com a resposta à terapia com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, bem como o padrão de expressão dos subtipos de SSTR2, SSTR3 e SSTR5.

Determinar o impacto da NLR e PLR como marcadores prognósticos na SLP e SG em pacientes com TNE irressecável e/ou metastático com expressão para receptores de somatostatina submetidos a terapia radionuclídica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho de Estudo e População

Estudo observacional e retrospectivo, incluindo pacientes tratados com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE no Instituto Nacional de Câncer (INCA), identificados a partir de sistema interno de informação do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital do Câncer 1 (HC1) do INCA. Todos os indivíduos com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de TNE metastático localmente invasivo irressecável e/ou doença metastática que receberam ao menos uma dose de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE de 1º de junho de 2010 a 31 de outubro de 2017 foram considerados elegíveis. Indivíduos com dados insuficientes nos registros médicos (como por exemplo, ausência do estadiamento, do diagnóstico ou de datas dos tratamentos) foram excluídos. Pacientes com diagnóstico de uma segunda neoplasia maligna e que apresentavam essa doença também em atividade durante o tratamento com PRRT foram excluídos.

3.2 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética independente do INCA em 11/03/2020 (protocolo CAAE: 29197120.5.0000.5274) e conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. (“Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA): princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos.,” 1964)

3.3 Procedimentos

3.3.1 Revisão Patológica de Amostras Biológicas

A fim de confirmar o diagnóstico de TNE, lâminas de hematoxilina-eosina originais de biópsias ou peças ressecadas de cada caso foram inicialmente revisadas a fim de confirmar o diagnóstico de TNE e selecionar material adequado para a realização das reações de imuno-histoquímica. A leitura das lâminas foi realizada por médico patologista com experiência em avaliação de neoplasias neuroendócrinas, cego para os desfechos clínicos dos casos incluídos no estudo.

3.3.2 Imuno-histoquímica:

Após a seleção de blocos de parafina ideais para cada caso incluído, as reações de imuno-histoquímica foram realizadas seguindo o seguinte protocolo:

- Os cortes foram colocados sobre as lâminas silanizadas, contendo fatias de 3 microns das amostras teciduais e então colocadas no forno a 56° e então imersas em banhos de 3 a 5 minutos, seguidas por banhos rápidos em álcool a 100, 90, 80 e 70%. O excesso de álcool foi retirado com água corrente por 3 minutos.
- A recuperação antigênica ocorreu com uso de tampão *Trilogy* (Cell Marque Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) a 98°, usando o processo de vaporização por 30 minutos.
- Incubações com os anticorpos antiSSTR2 (monoclonal Rabbit UMB1, Abcam, Cambridge, Reino Unido), anti-SSTR3 (monoclonal Rabbit, UMB5, Abcam, Cambridge, Reino Unido) e SSTR5 (monoclonal Rabbit, UMB4, Abcam, Reino

Unido) nas diluições 1:1000, 1:12000, e 1:200, respectivamente, por uma noite em refrigerador.

- Para os anticorpos SSTR2 e SSTR3 foram utilizadas reações em tecido normal pancreático para controle positivo e tecido normal cólico para controle positivo do SSTR5. Para controle negativo dos anticorpos SSTR2 e SSTR3 foi utilizado tecido linfonodal e tecido de placenta para controle negativo do SSTR5.
- No dia seguinte, as lâminas foram incubadas com o anticorpo pós-primário e polímero ambos por 30 minutos, seguida da aplicação de cromógeno e por fim foi realizada coloração com hematoxilina Mayer por 15 segundos. Para essa etapa foi utilizado o kit de detecção NovoLink Polymer Detection System (Leica, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido).
- Após remover o excesso de hematoxilina em água corrente, as lâminas foram imersas em banhos de álcool a 70, 80, 90 e 100% e xilol. Foi utilizado bálsamo para montar os slides, os quais foram analisados sob um microscópio óptico, para observação da marcação de membrana celular.

A leitura das lâminas foi posteriormente realizada por médica patologista experiente em TNE de maneira cega aos desfechos clínicos dos casos. Apenas a expressão proteica em membrana celular (MC) das células tumorais foi considerada durante a leitura das lâminas, uma vez que essa é a localização funcional dos SSTR. A quantificação quanto à imunoexpressão dos subtipos SSTR2, SSTR3 e SSTR5 se encontra descrita na tabela 3.1. Os dados referentes a essa etapa foram inseridos em fichas de coleta desenvolvidas para esse fim (anexos 9.3, 9.4 e 9.5).

Tabela 3.1 – Classificação Imuno-histoquímica do Grau de Expressão dos SSTR2/3/5

Grau de expressão	Classificação
0	Negativa
1	Membrana celular marcada, porém incompleta
2	Membrana celular completamente marcada, porém de fraca intensidade
3	Membrana celular completamente marcada e de forte intensidade

3.3.3 Protocolo da PRRT

Pacientes com lesões captantes na cintilografia com análogo da somatostatina convencional com ^{111}In -DTPA-octreotide e um escore de Krenning (KRENNING et al., 1999a) 3 ou 4 foram tratados de acordo com o protocolo proposto nas diretrizes da ENETS (KWEKKEBOOM et al., 2009; ZAKNUN et al., 2013; HICKS et al., 2017a) vigente à época, usando exclusivamente ^{177}Lu -DOTA-TATE (Ipen/Cnen – São Paulo) e o protocolo de único dia de nefroproteção com 50g de aminoácidos. A intenção era tratar com a dose cumulativa de até 29,6 GBq (800 mCi) em 4 ciclos de 7,4 GBq (200 mCi) de atividade, de acordo com os protocolos internacionais.

3.3.4 Revisão de Dados Clínicos

Prontuários médicos físicos e eletrônicos de toda a coorte foram revisados e um formulário específico para o presente estudo foi preenchido, contendo informações demográficas, características de apresentação da doença e datas relacionadas à terapia e seguimento (Anexo 9.2).

As seguintes variáveis foram registradas: a) sexo; b) idade ao diagnóstico; c) índice de massa corpórea (IMC); d) sítio primário do TNE; e) evidência de síndrome endócrina; f) estadiamento de acordo com estadiamento da *Union for International Cancer Control* (UICC); g) tratamentos prévios; h) idade ao início do tratamento com PRRT; i) data inicial do tratamento com PRRT e dos ciclos subsequentes; j) número total de ciclos com ^{177}Lu -DOTA-TATE e dose cumulativa; k) terapias adjuvantes ou paliativas que não ^{177}Lu -DOTA-TATE; l) ocorrência de progressão de doença após terapia com ^{177}Lu -DOTA-TATE, e data da ocorrência caso existente; m) ocorrência de morte relacionada à doença, e data do evento; n) tempo total de seguimento, o) exames laboratoriais (incluindo hemograma, função hepática e função renal) realizados antes do primeiro ciclo, p) exames laboratoriais realizados entre cada ciclo, q) exames laboratoriais realizados cerca de 2 semanas após o último ciclo.

3.3.5 Definições

Progressão de doença foi definida como evidência de novos focos de doença ou qualquer aumento nas dimensões mensuráveis de sítios de doença já conhecidos em

estudos de imagem de imagem convencional (TC ou RM) ou em estudos de imagem funcional (cintilografia com análogo da somatostatina).

Sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o intervalo entre o primeiro ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE e a data da confirmação da progressão de doença (incluindo pacientes que interromperam a PRRT por toxicidade). Sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre o primeiro ciclo da PRRT com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE até a morte relacionada à doença.

A NLR foi calculada pela razão NLR: $\frac{\text{número absoluto de neutrófilos}}{\text{número absoluto de linfócitos}}$

E a PLR calculada pela razão PLR: $\frac{\text{número absoluto de plaquetas}}{\text{número absoluto de linfócitos}}$

Como não existe consenso na literatura quanto à definição de quais seriam os valores de ponto de corte para definição de NLR e PLR elevados, foi optado pela dicotomização dos valores de mediana entre alto, se \geq mediana, e baixo se $<$ mediana, como utilizado por Salman e colaboradores. (SALMAN et al., 2016)

3.3.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS versão 20.0 para Macintosh (SPSS, IBM, NY, USA). Na análise descritiva, variáveis categóricas foram expressas como percentuais, enquanto variáveis numéricas foram expressas como médias \pm (desvio padrão) e/ou medianas (mínimo – máximo). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar se as variáveis numéricas tinham distribuição normal. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparação de medianas entre dois ou mais grupos respectivamente. Médias de variáveis de distribuição normal foram comparadas usando-se o teste t de Student e os testes do qui quadrado ou teste exato de Fisher aplicados para avaliar variáveis categóricas. O teste-z com correção de Bonferroni foi aplicado em situações de análise de distribuição entre mais de dois grupos. Análises de correlação foram feitas através de testes de Pearson ou Spearman conforme apropriado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo e curvas de análise de sobrevida de Kaplan-Meier de toda a população, de acordo com a origem embrionária, com o *status* de

NLR e PLR (alto ou baixo) e com o padrão de expressão de receptores de somatostatina foram avaliadas.

3.4 Financiamento

Estudo financiado pela FAPERJ APQ1-210.290/2019, concedida a Fernanda Vaisman.

4. RESULTADOS

4.1 Característica dos Pacientes

As características dos pacientes ao início do tratamento estão sumarizadas na tabela 4.1. Noventa e seis pacientes com tumores com expressão positiva para SSTR foram consecutivamente tratados. Um paciente foi excluído por ter evoluído a óbito antes do fornecimento do radiocomplexo ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE pelo fornecedor. A maioria era feminina (n = 58, 60,4%) e a mediana da idade foi de 56 anos (24 – 78 anos). De acordo com a origem embrionária, 67,1% dos TNE eram de intestino anterior e 16,5% de intestino médio e intestino caudal, respectivamente. Outros sítios primários de TNE incluíram carcinoma medular da tireoide, paraganglioma, mama e TNE de sítio primário desconhecido. A maioria apresentava síndrome carcinoide (60,4%) e metástase hepática (93,7%).

Tratamentos prévios à terapia radionuclídica incluíram cirurgia (36,4% submetidos à ressecção da lesão primária e 17,4% submetidos à cirurgia hepática), uso de análogo de somatostatina “frio” de longa duração (58,5%), quimioembolização transarterial ou embolização da artéria hepática em 21,5% dos pacientes, ablação por radiofrequência (3,3%) e quimioterapia (20,8%). Os valores do índice de proliferação celular Ki67 de 72 pacientes estavam disponíveis para análise; entretanto, com classificação diversa daquela da classificação da OMS 2010, o que não permitiu análises de sua correlação com a SLP ou SG.

4.2 Terapia Radionuclídica com ^{177}Lu -DOTA-TATE

Setenta e três pacientes (76%) completaram os 4 ciclos de ^{177}Lu -DOTA-TATE com a dose cumulativa de 29,6 GBq e seis pacientes (4,2%) foram submetidos a novos ciclos de PRRT por progressão da doença confirmada por estudos de imagem convencional ou por estudo cintilográfico da expressão de receptores de somatostatina, após uma mediana de 55 (mín-máx: 32 – 74) meses, até uma dose cumulativa de 59,2 GBq.

4.3 Sobrevida Livre de Progressão

Entre os pacientes submetidos a pelo menos um ciclo de 7,4 GBq de ^{177}Lu -DOTA-TATE, 54 apresentaram progressão de doença após uma mediana de SLP de 24,6 (mín-máx: 5 – 98) meses, como mostrado na figura 4.1.

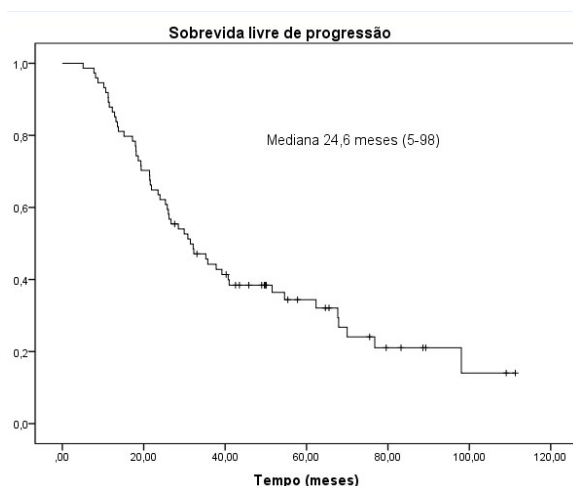


Figura 4.1 – Sobrevida Livre de Progressão de Toda a Coorte

Tabela 4.1 – Características Basais da População

Característica	n = 96
Gênero, n (%), Feminino/Masculino	58 (60,4%) / 38 (39,6%)
Idade (anos), mediana (variação)	56 (24-78)
Origem embrionária, n (%)	
Intestino anterior	53 (67,15)
Intestino médio	13 (16,5%)
Intestino caudal	13 (16,5%)
Número de ciclos, n (%)	
1	4 (4,42%)
2	7 (7,3%)
3	6 (6,3%)
4	73 (76%)
5	1 (1%)
6	1 (1%)
7	0
8	4 (4,42%)
Síndrome carcinoide, n (%)	
Sim	55 (60,4%)
Não	36 (39,6%)
Metástase hepática, n (%)	
Sim	89 (93,7%)
Não	6 (6,3%)
Metástase pulmonar, n (%)	
Sim	12 (12,5%)
Não	80 (83,3%)
Cirurgia do tumor primário, n (%)	
Sim	35 (36,4%)
Não	56 (58,3%)
Análogo da somatostatina “frio”, n (%)	
Sim	55 (58,5%)
Não	39 (41,5%)
Quimioterapia	
Sim	20 (20,8%)
Não	68 (77,3%)
Cirurgia hepática, n (%)	
Sim	15 (17,4%)
Não	71 (82,6%)
TACE* ou HAE**, n (%)	
Sim	20 (21,5%)
Não	73 (78,5%)
RAF***, n (%)	
Sim	3 (3,3%)
Não	88 (96,7%)
Everolimo, n (%)	
Sim	6 (6,3%)
Não	89 (93,7%)

*TACE, do inglês, *Transarterial chemoembolization*, Quimioembolização transarterial; **HAE, do inglês, *Hepatic Artery Embolization*, Embolização da artéria hepática; ***RAF, do inglês, *Radiofrequency Ablation*, Ablação por radiofrequência

4.4 Sobrevida global

A sobrevida não pôde ser avaliada em 9 pacientes devido à perda do seguimento. Morte relacionada à doença ocorreu em 48 pacientes (55% dos casos válidos) após uma mediana de tempo de 28,5 (mín-máx: 0,7 – 1,6,3) meses desde o primeiro ciclo de PRRT. A figura 4.2 apresenta a curva de Kaplan-Meier de sobrevida de toda a coorte que pôde ser avaliada.

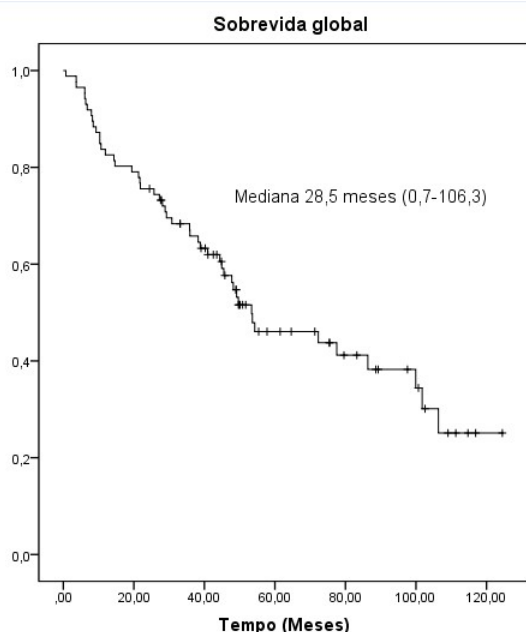


Figura 4.2 – Sobrevida Global de Toda a Coorte

4.5 NLR e PLR

Os dados para cálculo da NLR e PLR pré-PRRT estavam disponíveis em 84 dos 96 pacientes (87,5%) e as medianas foram 1,8 (0,7 – 21,8) e 123,0 (32,6 – 519,9), respectivamente. Os casos foram, então, subsequentemente dicotomizados em NLR e PLR alto ou baixo de acordo com esses valores.

Análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou que pacientes com NLR baixa tiveram uma tendência a uma mediana de SLP mais longa quando comparado a pacientes com NLR alta [medianas estimadas em 77 meses (95% IC: 27,3 – 127,7) e 47,7 e meses (95% IC: 34,7 – 60,7)], respectivamente, ($p = 0,08$) como observado na figura 4.3.

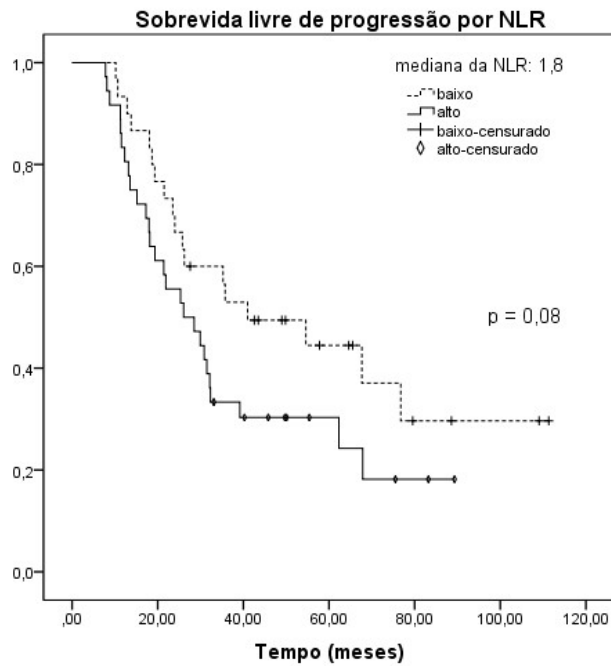


Figura 4.3 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão por NLR

Já em relação ao *status* da PLR, os casos com PLR alta e baixa tiveram SLP similares [mediana estimada em 29,9 meses (95% IC: 21,6 – 38,1) e 30,8 meses (95% IC: 10 – 51,6), respectivamente – $p = 0,98$], como ilustrado na figura 4.4.

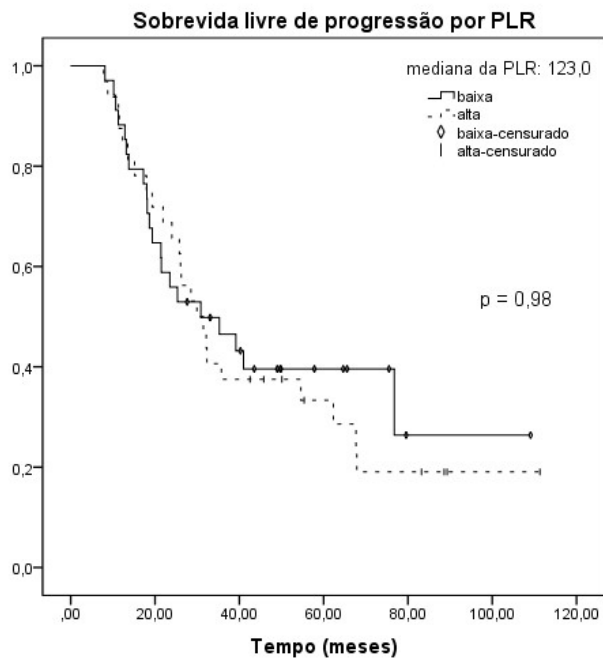


Figura 4.4 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão por PLR

A análise de sobrevida também demonstrou que pacientes com a NLR baixa ($< 1,8$) tiveram uma SG significativamente maior [mediana estimada em 77,5 meses (95% IC: 27,3 – 127,7)] quando comparados a pacientes com NLR alta [mediana de tempo estimada em 47,7 meses (95% IC: 34,7 – 60,8)], com valor de $p = 0,04$ (Figura 4.5).

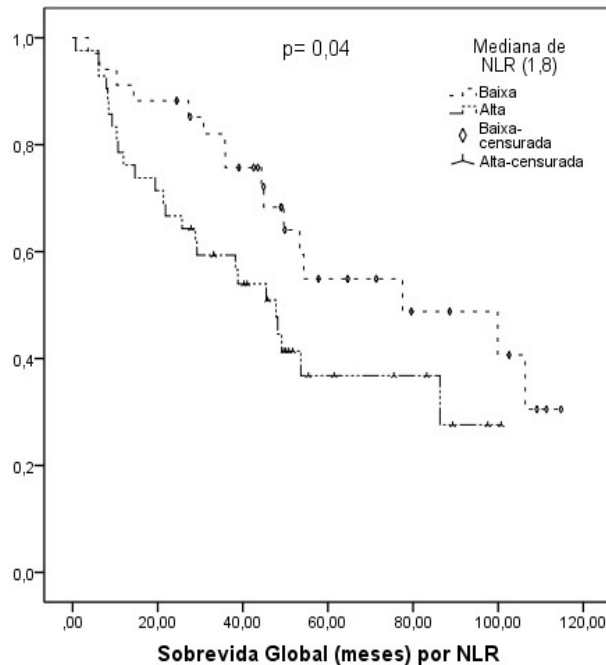


Figura 4.5 – Avaliação da Sobrevida Global com Relação à NLR

No entanto, a SG em pacientes com PLR baixa foi maior [mediana estimada em 77,5 meses (95% IC: 38,5 – 116,5)] do que naqueles pacientes com PLR alta [mediana estimada em 45,5 meses (95% IC: 33,4 – 57,5)], mas sem significância estatística ($p = 0,14$), como representado na figura 4.6.

4.6 Análise de Sobrevida com Relação à Origem Embrionária

A análise de SLP e SG de acordo com a origem embrionária mostrou que pacientes com TNE de intestino médio tiveram uma maior SLP e SG [36,5 meses, (mín-máx: 10,1 – 99), $p = 0,364$ e 40,9 meses (mín-máx: 0,7 – 101,7), $p = 0,639$, respectivamente], em comparação àqueles de origem no intestino anterior (25,7 meses, mín-máx: 7,7 – 76,7; e 23,7 meses, mín-máx: 3,6 – 106,3) e no intestino caudal (17,8 meses, mín-max: 12,3 – 28,5; e 32,5 meses; mín-máx: 6,0 – 49,6). A figura 4.7 mostra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier da SLP e SG de toda a coorte classificada por origem embrionária.

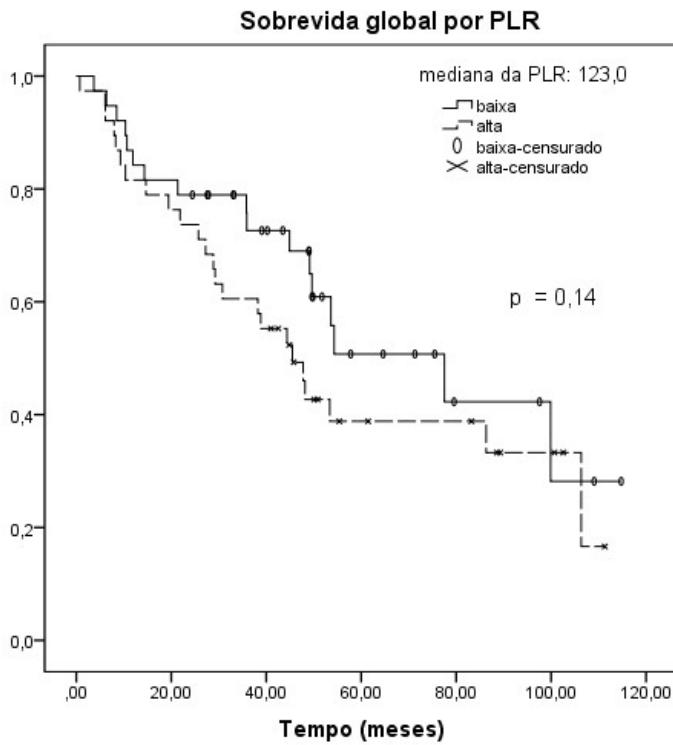


Figura 4.6 – Análise da Sobrevida Global com Relação à PLR

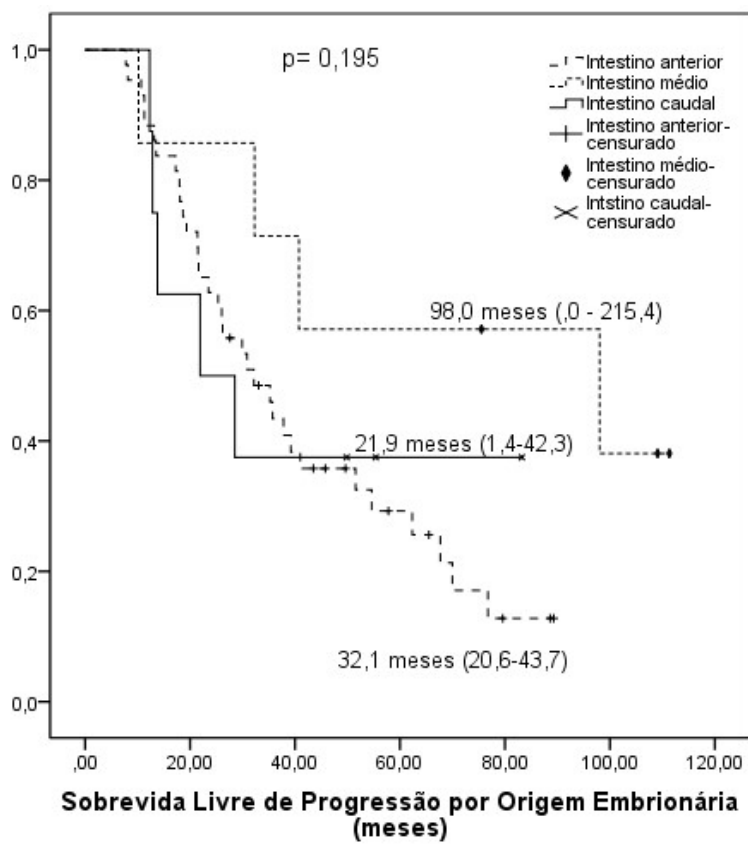


Figura 4.7 – Análise da Sobrevida Livre de Progressão de Acordo com a Origem Embrionária

4.7 Análise de Expressão dos Subtipos de SSTR da População

Material para realização da análise imuno-histoquímica da expressão de membrana celular do SSTR2 estava disponível em 74 pacientes (77,1%). Já para análise do subtipo SSTR3, em 73 pacientes (76%) e em 72 pacientes (75%) para análise do SSTR5.

Oito dos 74 pacientes estudados (10,8%) para expressão de MC do SSTR2 não apresentaram marcação, 10 pacientes apresentaram marcação de MC incompleta (13,5%), 11 expressaram marcação de MC completa, porém de fraca intensidade (14,9%) e 45 pacientes apresentaram marcação de MC completa e de forte intensidade (60,8%).

Na análise da expressão de MC para o SSTR3 realizada em amostras de 73 pacientes, apenas 1 deles (1,4%) apresentou marcação positiva, e em grau 1 (MC incompleta).

Tabela 4.2 – Frequência de Expressão do SSTR2 por Grau

		Frequência	Percentual	Percentual válido
Casos válidos	Grau 0	8	8,3	10,8
	Grau 1	10	10,4	13,5
	Grau 2	11	11,5	14,9
	Grau 3	45	46,9	60,8
Total		74	77,1	100,0
Casos perdidos		22	22,9	
Total		96	100,0	

Tabela 4.3 – Frequência de Expressão do SSTR5 por Grau

		Frequência	Percentual	Percentual válido
Casos válidos	Grau 0	51	53,1	70,8
	Grau 1	11	11,5	15,3
	Grau 2	6	6,3	8,3
	Grau 3	4	4,2	5,6
Total		72	75,0	100,0
Casos perdidos		24	25,0	
Total		96	100,0	

Mais da metade dos 72 pacientes com material disponível para análise de expressão do SSTR5 não apresentou marcação (n= 51; 70,8%). Daqueles com expressão positiva para SSTR5, onze (15,3%) tiveram marcação de MC grau 1, seis pacientes marcação de MC grau 2 (8,3%) e quatro, marcação de MC grau 3 (5,6%). Nos 53 pacientes com origem embrionária no intestino anterior, 42 tinham material disponível para análise de SSTR2, 41 para análise de SSTR3 e 40 para estudo de grau de expressão do SSTR5.

Tabela 4.4 – Percentual de Cada Expressão de MC por Grau de Intensidade dos SSTR2/3/5

Intensidade	SSTR 2	SSTR3	SSTR5
Grau 0	8,3%	98,6%	70,8%
Grau 1	13,5%	1,4%	15,3%
Grau 2	14,9%	0%	8,3%
Grau 3	60,8%	0%	5,6%

Desses 42 pacientes com TNE de intestino anterior estudados para o perfil de SSTR2, um não apresentou marcação de membrana celular (2,4%). Entre aqueles com expressão membranosa celular positiva de SSTR2, quatro foram grau 1 (9,5%), seis pacientes tiveram marcação classificada como grau 2 (14,3%) e 31 pacientes como marcação grau 3 (73,8%).

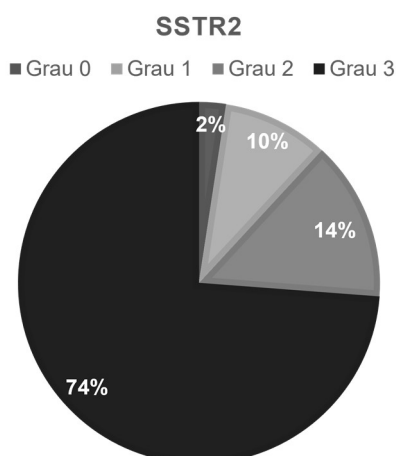


Figura 4.8 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Anterior

Nenhum dos 41 pacientes com TNE de intestino anterior com material disponível para análise de SSTR3 disponível teve marcação positiva. Já entre os 40 estudados quanto à expressão de SSTR5, o número de pacientes sem expressão deste subtipo foi 26 (65,0%); oito expressaram marcação de MC incompleta (20%), três apresentaram expressão completa, porém fraca de MC (7,5%) e os outros três, expressão completa e forte de MC (7,5%).

Dos pacientes com diagnóstico de TNE de intestino médio, foi possível avaliar a expressão de SSTR2, SSTR3 e SSTR5 em 8 pacientes. O perfil de expressão de SSTR2 nessa subpopulação foi assim caracterizado: um paciente sem marcação (12,5%), três pacientes com marcação grau 1 (37,5%) e dois pacientes (15,4%) com marcação graus 2 e 3, cada.

Entre os oito pacientes com análise do perfil de marcação pelo SSTR5, metade não foi positiva (n= 4; 50%), três expressaram marcação de MC incompleta (37,5%) e um marcação de MC completa, porém fraca (12,5%). Não houve marcação de membrana celular completa e de forte intensidade.

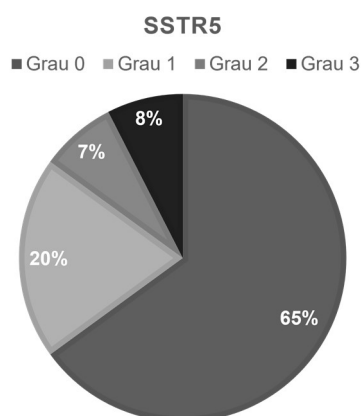


Figura 4.9 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Anterior

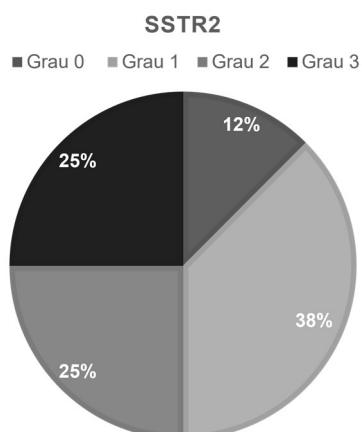


Figura 4.10 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Médio

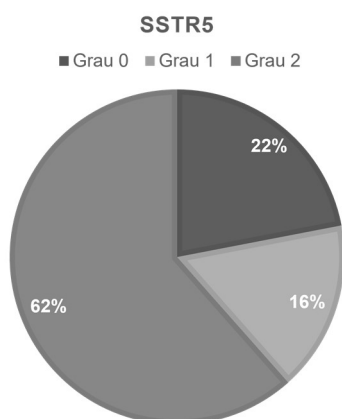


Figura 4.11 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Médio

Entre os treze pacientes com origem tumoral embrionária no intestino caudal, onze tinham material disponível para estudo de imuno-histoquímica. O perfil de expressão do SSTR2 foi classificado da seguinte forma: dois pacientes sem marcação e com marcação grau 1, respectivamente (18,2%), um com marcação de MC grau 2 (9,1%) e seis com marcação de MC grau 3 (46,2%). Já o perfil de expressão do SSTR3 foi marcado pela ausência de marcação na maior parte da subpopulação (n= 10; 90,9%).

Desses onze pacientes com TNE de origem embrionária no intestino caudal e material disponível para imuno-histoquímica, nove não expressaram marcação para SSTR5 (81,9%) e dois pacientes apresentaram marcação de MC completa, sendo um com

marcação completa de intensidade fraca (9,1%) e outro com marcação de forte intensidade (9,1%). Nenhum paciente apresentou marcação de MC incompleta.

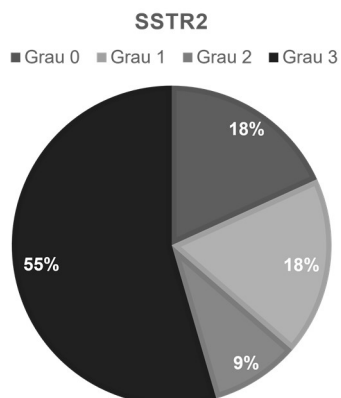


Figura 4.12 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária no Intestino Caudal

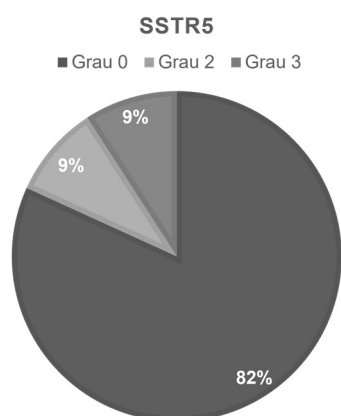


Figura 4.13 – Percentual dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária no Intestino Caudal

4.8 Análise de Associação da Imunoexpressão dos SSTR e Características da População

Para avaliar se havia relação do sexo com cada subtipo e grau de SSTR foram realizados testes do qui-quadrado na população com amostra disponível para análise de perfil de imuno-histoquímica, que não evidenciaram associação estatisticamente significativa com nenhum subtipo (SSTR2: $p=0,321$; SSTR3: $p=0,215$ SSTR5: $p=0,117$).

Tabela 4.5 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR2 por Sexo

Grau de expressão SSTR2	Feminino (n / %)	Masculino (n / %)
0	7 / 87,5%	1 / 12,5%
1	6 / 60,0%	4 / 40,0%
2	5 / 45,5%	6 / 54,5%
3	27 / 60,0%	18 / 40,0%

Tabela 4.6 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR3 por Sexo

Grau de expressão SSTR3	Feminino (n / %)	Masculino (n / %)
0	44 / 61,1%	28 / 38,9%
1	0 / 0,0%	1 / 100,0%

Tabela 4.7 – Frequência dos Graus Expressão do SSTR5 por Sexo

Grau de expressão SSTR5	Feminino (n / %)	Masculino (n / %)
0	34 / 66,7%	17 / 33,3%
1	7 / 63,3%	4 / 36,4%
2	1 / 16,7%	5 / 83,3%
3	2 / 50,0%	2 / 50,0%

O teste do qui quadrado realizado para avaliação de associação entre a origem embrionária tumoral e o grau de expressão de SSTR2 não foi estatisticamente significativo ($p = 0,89$), bem como com o grau de expressão de SSTR3 ($p = 0,10$) e SSTR5 ($p = 0,51$).

Tabela 4.8 – Frequência dos Graus de Expressão do SSTR2 por Origem Embrionária

Grau de expressão SSTR2	Intestino anterior (n / %)	Intestino médio (n / %)	Intestino caudal (n / %)
0	1 / 25,0%	1 / 25,0%	2 / 50,0%
1	4 / 44,4%	3 / 33,3%	2 / 22,2%
2	6 / 66,7%	2 / 22,2%	1 / 11,1%
3	31 / 79,5%	2 / 5,1%	6 / 15,4%

Tabela 4.9 – Frequência dos Graus de Expressão do SSTR5 por Origem Embrionária

Grau de expressão SSTR5	Intestino anterior (n / %)	Intestino médio (n / %)	Intestino caudal (n / %)
0	26 / 66,7%	4 / 10,3%	9 / 23,1%
1	8 / 72,7%	3 / 27,3%	0 / 0,0%
2	3 / 60,0%	1 / 20,0%	1 / 20,0%
3	3 / 75,0%	0 / 0,0%	1 / 25,0%

4.9 Análise da Associação de SSTR e NLR

Foi realizada análise da relação entre a expressão dos subtipos SSTR2 e SSTR5 com os valores de NLR de acordo com a mediana global [baixa (NLR < 1,8) e elevada (NLR > 1,8)]. Não foi efetuada análise do subtipo SSTR3 pois apenas um paciente expressou a expressão desse subtipo de receptor.

Os dados de expressão imuno-histoquímica em MC de SSTR2 e o valor da NLR para cálculo da mediana estava disponível em 68 pacientes (70,8% da população estudada). Em 28 pacientes (29,2%) uma das informações não estava disponível.

Entre os pacientes sem expressão de SSTR2 na membrana celular, 1 paciente (16,7%) teve NLR baixo e 5 tiveram NLR alto (83,3%), nos pacientes com expressão de SSTR2 grau 1 (membrana celular incompleta), 9 tinham NLR abaixo da mediana (90%) e 1 tinha NLR acima da mediana (10,0%) e entre os pacientes com expressão para SSTR2 na membrana celular completa porém de fraca intensidade (grau 2), 4 tinham NLR < 1,8 (36,4%) e 7 pacientes tinham NLR > 1,8 (63,3%) e entre aqueles com marcação completa da membrana celular de forte intensidade (grau 3), 17 tinha NLR abaixo da mediana (41,5%) e 24 tinha NLR acima da mediana (58,5%). O teste z com correção de Bonferroni mostrou uma diferença significativa apenas na distribuição dentre o grupo com expressão de SSTR grau 1 ($p = 0,014$). Todas as demais comparações entre os grupos foram não significativas.

O estudo da associação dos graus de expressão do subtipo SSTR5 e a NLR foi possível em 66 pacientes (68,8%), pois em 30 pacientes um ou ambos os dados não estavam disponíveis. Dos pacientes que não apresentaram expressão de membrana celular para o SSTR5, vinte e três (51,1%) tinham NLR abaixo da mediana e 22 tinham NLR acima da mediana (48,9%).

Tabela 4.10 – Grau de Expressão MC de SSTR2 Categorizado pela Mediana de NLR

Grau de expressão SSTR2	Mediana de NLR < 1,8 (n / %)	Mediana de NLR > 1,8 (n / %)
0	1 / 16,7%	5 / 83,3%
1	9 / 90,0%	1 / 10,0%
2	4 / 36,4%	7 / 63,6%
3	17 / 41,5%	24 / 58,5%
Total	31 / 45,6%	37 / 54,4%

Tabela 4.11 – Grau de Expressão MC de SSTR5 Categorizado pela Mediana de NLR

Grau de expressão SSTR5	Mediana de NLR < 1,8 (n / %)	Mediana de NLR > 1,8 (n / %)
0	23 / 51,1%	22 / 48,9%
1	3 / 27,3%	8 / 72,7%
2	4 / 66,7%	2 / 33,3%
3	1 / 25,0%	3 / 75,0%
Total	31 / 47,0%	35 / 53,0%

Já entre os pacientes com expressão de SSTR5 grau 1, três tinham NLR < 1,8 (27,3%) e 8 tinham NLR > 1,8. Dos pacientes com marcação de membrana celular completa, porém de fraca intensidade (grau 2), quatro apresentavam NLR baixo (66,7%) e dois, NLR alto (33,3%) e com marcação de MC completa de forte intensidade, um tinha NLR baixa (25%) e três tinham NLR elevada (75%). No entanto, em relação ao SSTR5, o teste do qui-quadrado não foi estatisticamente significativo em nenhuma das comparações entre os grupos ($p= 0,292$).

4.10 Análise da Sobrevida com Relação aos Subtipos de SSTR

As medianas dos valores de sobrevida dentre os pacientes avaliados não foram diferentes quando agrupados de acordo com o grau de expressão de qualquer um dos três subtipos de receptores de somatostatina estudados.

Da mesma forma, a análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier não identificou associação entre o grau de expressão de qualquer um dos subtipos de SSTR e tempo até recidiva ou morte (SLP e SG, respectivamente).

Tabela 4.12 – Medianas de Sobrevida em Meses de Acordo com o Grau de Expressão do SSTR2

Grau de expressão MC do SSTR2	n	Mediana SG (mín – máx)
Grau 0	8	33,2 (3,6 – 83,2)
Grau 1	10	56,8 (24,4 – 111,3)
Grau 2	11	53,6 (9,3 – 89,3)
Grau 3	44	39,6 (0,7 – 124,5)
Total	73	44,4 (0,7 – 124,5)

Valor de p não significativo para todas as comparações

Tabela 4.13 – Medianas de Sobrevida em Meses de Acordo com o Grau de Expressão do SSTR5

Grau de expressão MC do SSTR5	n	Mediana SG (mín – máx)
Grau 0	50	45,6 (3,6 – 124,5)
Grau 1	11	41,0 (0,7 – 75,5)
Grau 2	6	38,1 (6,3 – 99,9)
Grau 3	4	11,8 (7,9 – 21,8)
Total	71	44,4 (0,7 – 124,5)

Valor de p não significativo para todas as comparações

5. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a associação entre a expressão dos subtipos 2, 3 e 5 de SSTR através de análise imuno-histoquímica e a resposta terapêutica na forma de SLP e SG numa coorte brasileira de pacientes com diagnóstico TNE avançado submetidos a terapia radionuclídica com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE e acompanhados no INCA.

Além disso, também analisou a relação entre as características clínicas, demográficas e patológicas de tais pacientes com a resposta à terapia com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, bem como o padrão de expressão dos subtipos de SSTR2, SSTR3 e SSTR5 e o impacto da NLR e PLR como marcadores prognósticos na SLP e SG na referida coorte.

Apesar de cursarem com bom prognóstico em casos de doença localizada e ressecável, casos de doença metastática já ao diagnóstico não são infreqüentes. A presença de metástases à distância tem impacto negativo significativo. Por exemplo, em casos de TNE de intestino médio, tipo mais comum de neoplasias neuroendócrinas gastrointestinais, as taxas de sobrevida em 5 anos são menores que 50% em pacientes com doença metastática. (YAO et al., 2008; MODLIN; BODEI; KIDD, 2014)

O impacto positivo da PRRT na sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes com TNE avançado têm sido alvo de diversos estudos. Ensaios clínicos não randomizados com populações heterogêneas tratadas com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE mostraram altas taxas de resposta e longas medianas de SLP. Kwekkeboom e colaboradores (KWEKKEBOOM et al., 2008) encontraram numa coorte de 310 pacientes tratados com cerca de 4 ciclos de PRRT uma mediana de tempo até progressão de 40 meses e mediana da SG de a partir do início do tratamento de 46 meses e mediana da SG desde o diagnóstico de 128 meses, o que resultou num benefício de sobrevida de 40 a 72 meses desde o diagnóstico.

Mesmo em casos em que atividades reduzidas do radiofármaco foram empregadas (sobretudo em populações específicas com alto risco de complicações nefro e hematológicas pela PRRT), a SLP observada após a terapia foi de 20 meses. (SANOVINI et al., 2013) Em ensaios clínicos com administração de atividades habituais recomendadas pelos protocolos internacionais as medianas da SLP descritas variam entre 33 e 36 meses. (BODEI et al., 2011; PAGANELLI et al., 2014; SABET et al., 2015)

Recentemente, a análise final do NETTER-1, único estudo clínico randomizado, fase 3, que comparou um grupo inicialmente tratado com PRRT com outro no qual a terapia inicial consistia em aplicações do análogo de somatostatina Octreotide de longa duração na dose de 60mg a cada 28 dias, encontrou mediana de SG de 48 meses no braço dos pacientes submetidos à PRRT e de 36,3 meses no grupo controle, sem diferença estatística significativa. Essa ausência de diferença pode ser explicada pelo alto percentual de migração para o braço PRRT de pacientes inicialmente alocados no braço de controle e que evoluíram com progressão de doença. Os autores

concluem que o estudo demonstrou uma tendência significativa na melhora da mediana da SG de 117 meses. (STROSBURG et al., 2021)

Dados de registros nacionais de câncer nos EUA mostram que a SG em 5 anos variou significativamente a depender de variáveis como estadiamento, grau tumoral, idade ao diagnóstico, sítio primário e período do diagnóstico, com uma melhora do período de 2009 a 2012 quando comparado ao período entre 2000 e 2004. (DASARI et al., 2017) A análise da SG dos 64.971 pacientes com TNE registrados entre 1973 e 2012 variou de acordo com sítio tumoral e estadiamento.

Em pacientes com TNE localizado, a mediana da SG variou de 14 anos nos pacientes com TNE de delgado a mais de 30 anos naqueles com primário de apêndice. A SG nos sujeitos com doença regional variou de 33 meses nos pacientes com TNE de sítio primário desconhecido a mais de 30 anos nos pacientes com TNE de origem no apêndice cecal. Entre os pacientes com doença à distância, aqueles com doença de origem no intestino delgado tiveram a melhor SG (5,83 anos). Já a SG nos sujeitos com TNE de origem pulmonar e cólon foi de 6 e 4 meses, respectivamente; estas duas últimas, as piores medianas de SG. (DASARI et al., 2017)

Especula-se que essa melhora observada nos desfechos clínicos em grandes coortes de pacientes com TNE deve-se a diversos fatores como uma maior conscientização sobre a doença promovida por campanhas de divulgação realizadas por entidades internacionais relacionadas à doença e associação de pacientes, bem como a um maior reconhecimento pelos profissionais de saúde, desde os envolvidos diretamente com a assistência àqueles que atuam no diagnóstico patológico e por imagem, como geneticistas, patologistas, radiologistas e médicos nucleares. Adicionalmente, o avanço nas ferramentas diagnósticas como técnicas de imuno-histoquímica e PET-CT e, finalmente, ao desenvolvimento de terapias-alvo, como a terapia radionuclídica (PRRT), objeto de estudo deste trabalho, mas também de outras modalidades de terapia contribuíram para esse desfecho.

Em nosso estudo, após ao menos um ciclo de 7,4 GBq, a mediana de SLP foi de 24,6 (mín-máx: 5 – 98) meses e a mediana da SG de 28,5 (mín-máx: 0,7 – 106,3) meses. Os valores por nós observado se assemelham em parte ao já descritos na literatura. (YUCEL et al., 2013; DASARI et al., 2017; AALBERSBERG et al., 2019) A análise

suplementar do estudo de fase 3 NETTER-1 descreve uma SLP de 29 meses (95% IC, 26-33 meses) e uma SG de 63 meses (95% IC, 55 - 72 meses).

A diferença observada entre a SG observada em nosso estudo e a descrita em estudos já publicados pode ser explicada pela relativa reduzida amostra quando comparado a alguns ensaios clínicos multicêntricos, além da heterogeneidade da população com relação ao sítio tumoral primário, estadiamento, grau de diferenciação tumoral, além da época de referenciamento ao Serviço de Medicina Nuclear do Instituto para a terapia.

Até a publicação dos resultados parciais do estudo NETTER-1 em 2017 (STROSBURG et al., 2017) os pacientes eram encaminhados para PRRT em franca progressão, sem alternativas terapêuticas e com vistas à palição, o que compreendia uma população já submetida a vários esquemas prévios de tratamento, com pior *status* hematológico e renal. Após a publicação do estudo NETTER-1, o referenciamento para terapia radionuclídica tornou-se mais precoce, e uma população com melhor condição clínica global e parâmetros laboratoriais que permitiam a realização do protocolo com 4 ciclos, e por vezes, de até novos ciclos após progressão de doença.

As características basais da coorte avaliada são semelhantes àquela previamente descrita. A maioria foi de origem no intestino anterior (67,1%), com predominância do sexo feminino (60,4%), como observada na coorte de 13.715 pacientes que avaliou TNEs de todas as origens. (PAPE et al., 2008; YAO et al., 2008; MODLIN; BODEI; KIDD, 2014) Além disso, os pacientes com TNE de origem no intestino anterior apresentaram uma menor SLP (Figura 5.7), provavelmente devido aos tumores de origem pancreática, que tradicionalmente apresentam uma pior evolução e curso clínico mais agressivo. (PANZUTO et al., 2005) O percentual de pacientes com expressão positiva (graus 1 a 3) para SSTR2 foi de 89,2%, de acordo com o relatado na literatura, já que 70 a 100% dos TNE bem diferenciados apresentam alta expressão do SSTR2 nas suas membranas celulares. (ARNOLD et al., 1996)

Já foi relatado que pode existir uma variação considerável na expressão dos SSRT, não apenas entre diferentes tipos tumorais, mas também entre tumores do mesmo tipo. (HOFLAND; LAMBERTS, 2001; DE HERDER et al., 2003) Além disso, a

comparação de dados entre diferentes estudos utilizando técnicas de biologia molecular e imuno-histoquímica com anticorpos SSTR2A demonstrou dados discrepantes de frequência de expressão deste subtipo de receptor em certos tipos tumorais. (YAMADA et al., 1993)

Diferenças no perfil de expressão dos SSTR observado em nosso estudo com os encontrados na literatura (ainda que os resultados já publicados sejam algo heterogêneos entre si), podem ser explicadas por fatores tais como a reduzida amostra, uma vez que TNE são neoplasias raras, agravado por se tratar de um estudo de um único centro de referência em oncologia e sua natureza retrospectiva, nos quais perdas de dados podem ser frequentes (como foi observado nas perdas de até 25% nas amostras para análise do SSTR5). Essas perdas podem ter acontecido pela retirada dos blocos e lâminas pelos próprios pacientes ou já na própria análise histopatológica e imuno-histoquímica, por perda de qualidade do material armazenado ao longo do tempo (o primeiro paciente incluído foi tratado em 2010) ou porque a amostra armazenada era pequena e não permitiu a realização de toda a análise pelo patologista. Além disso, foi empregada técnica única para análise da expressão dos SSTR (imuno-histoquímica) e a leitura realizada por observador único. Entretanto, outros fatores, além do perfil de expressão dos SSTR pelos TNE, podem estar relacionados aos desfechos clínicos.

A afinidade de ligação também está relacionada ao subtipo de SSTR, com a maior afinidade estabelecida para o SSTR2 e menor afinidade pelos SSTR3 e SSTR5 (como observado na nossa população), e virtualmente nenhuma afinidade pelos subtipos SSTR1 e SSTR4. (YAMADA et al., 1993) Ademais, a densidade desses receptores é um fator que sabidamente influencia na detecção de lesões *in vivo* através dos exames de cintilografia (OLSEN et al., 1995) e, possivelmente, nos resultados clínicos da terapia radionuclídica. Um estudo de pré-clínico encontrou uma forte correlação entre altos níveis de dano ao DNA e alta expressão de SSTR2 e diferentes respostas terapêuticas provocadas pela PRRT em modelos de camundongos com diferentes graus de expressão de SSTR2. (FEIJTEL et al., 2020)

Graus heterogêneos de expressão de SSTR2 em TNE estão associados a diferentes graus de dano ao DNA, influenciam fenótipos tumorais e impactam a resposta terapêutica em diferentes modelos murínicos e, potencialmente, em pacientes.

(FEIJTEL et al., 2020) Mesmo nos tumores derivados de linhagem celular, os quais geralmente se assume um padrão homogêneo, Feijtel e colaboradores (FEIJTEL et al., 2020) observaram uma resposta intratumoral heterogênea à PRRT com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. A heterogeneidade de expressão do SSTR2 também foi observada não apenas entre as diferentes amostras avaliadas de TNE de pâncreas de pacientes inscritos neste estudo, mas também dentro de cada amostra tumoral, ainda que em graus diferentes. Os autores demonstraram, portanto, em modelos pré-clínicos, que os diferentes graus de expressão de SSTR2 e sua distribuição intra-tumoral difere, podendo representar a causa subjacente à diferença na eficácia terapêutica e nos diferentes fenótipos tumorais recorrentes.

O grau de expressão de SSTR2 se correlaciona com a resposta clínica à terapia com análogos da somatostatina. (FEIJTEL et al., 2020) Pacientes com maiores níveis de expressão de SSTR2 têm uma SLP e SG significativamente maior após terapia com análogo da somatostatina comparado a pacientes com menores graus de expressão deste mesmo receptor. (QIAN et al., 2016) No entanto, apesar de a densidade celular dos alvos da PRRT e a fração de células tumorais positivas para a expressão dos mesmos influenciarem na captação da radioatividade, isso não pode, *per se*, ser capaz de sempre prever a eficácia terapêutica, visto que outras características celulares também podem ter influência. (FEIJTEL et al., 2020)

Mutações do tipo perda nos genes *DAXX* e *ATR-X* já apresentaram associação com menor sobrevida em pacientes com TNE de pâncreas e correlação com estadiamento tumoral e presença de metástases, redução do tempo de sobrevida livre de recaída e redução da sobrevida tumor associada. (MARINONI et al., 2014) Análises de sobrevida com modelos de regressão demonstraram que alterações no número de cópias com ganhos no cromossomo 14 são um forte preditor de uma pior sobrevida em pacientes com TNE de íleo. (ANDERSSON et al., 2009)

Entretanto, a taxa muito baixa de mutações genéticas observadas nos TNE quando comparado a outras entidades tumorais, sugere que outros mecanismos, como mudanças epigenéticas, possam estar envolvidas no desenvolvimento e progressão de TNE. (DI DOMENICO et al., 2017) Estudo com TNE de pâncreas já indicou o gene *RASSF1A* como um dos mais hipermetilados e mais frequentemente encontrado em tumores metastáticos, (DAMMANN et al., 2003) assim como a hipermetilação em

TIMP-3 foi significativamente mais frequente em cenários metastáticos. (WILD et al., 2003)

Em análise genômica, epigenética e transcriptômica de uma coorte de 85 pacientes com TNE de intestino delgado, foi observada elevada desregulação epigenética nas amostras teciduais, e usando modelo de riscos proporcionais de Cox para análise da SLP, uma diferença entre os subgrupos estudados, sendo o grupo que abrigava a perda da heteroziguidade do cromossomo 18 aquele com maior SLP (mediana não alcançada em 10 anos de seguimento), quando comparado aos grupos sem variação no número de cópias (56 meses, $p= 0,10$) e o grupo com múltiplas variações no número de cópias (21 meses, $p= 0,002$). (KARPATHAKIS et al., 2016)

A epigenética pode, portanto, ter impacto clínico. A análise de perfis de metilação pode distinguir subtipos tumorais e permite prever quais pacientes terão melhor resposta a agentes terapêuticos e melhor sobrevida. (DI DOMENICO et al., 2017) No entanto, estudos genéticos e epigenéticos ainda são caros e pouco acessíveis, especialmente no Brasil, mesmo em centros de referência para oncologia, estando disponível quase exclusivamente em caráter de pesquisa científica, o que torna seu uso em larga escala no cotidiano clínico pouco viável. Faz-se, portanto, extremamente necessário e urgente a validação de outros biomarcadores para análise de sobrevida, mais baratos e acessíveis, com aplicabilidade na prática clínica.

Avanços nos métodos diagnósticos e no estadiamento melhoraram os cuidados oferecidos aos pacientes com TNE. O impacto de fatores prognósticos tradicionais como características patológicas, índices de proliferação celular e características demográficas já foram extensivamente descritos para essa patologia. (PANZUTO et al., 2005; EZZIDDIN et al., 2011; VINJAMURI et al., 2013; QIAN et al., 2016; DASARI et al., 2017; AALBERSBERG et al., 2019)

Nesse contexto, outras características patológicas e marcadores de proliferação celular se mostram como os marcadores prognósticos mais consistentes para a previsão de desfechos clínicos a longo prazo. No entanto, diante da intrínseca e característica heterogeneidade dos TNE, tais marcadores podem levar a erros na prática clínica em alguns casos. Por isso se faz necessário a pesquisa de fatores

prognósticos adicionais, especialmente aqueles dirigidos à biologia tumoral e do paciente. (YAO et al., 2008)

O papel de biomarcadores a partir de dados provenientes de hemograma completo no prognóstico de pacientes com TNE já foi observado em pacientes submetidos a quimioterapia e cirurgia, (SALMAN et al., 2016a; POZZA et al., 2019) mas relatos publicados até o momento sobre o papel prognóstico desses marcadores na resposta à terapia radionuclídica são escassos e questionáveis. (BLACK et al., 2018; HOFLAND; BRABANDER; DE HERDER, 2019; OHLENDORF et al., 2021) O presente estudo descreve de forma pioneira a associação entre valores elevados de NLR e desfechos clínicos tardios em pacientes com TNE tratados com ao menos um ciclo de ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. Nesta população, pacientes com uma NLR pré-terapia > 1,8 demonstraram uma menor SG estatisticamente significativa e uma tendência a pior SLP.

A aplicabilidade dos marcadores inflamatórios como fatores prognósticos em câncer emergiu com diversos estudos descrevendo piores resultados clínicos nos casos que apresentavam estado pró-inflamatório. A inflamação pode influir no microambiente tumoral para a progressão tumoral e patogênese, seja fornecendo suprimento de moléculas bioativas ao tumor, tais como fatores de crescimento que mantêm a sinalização da proliferação, fatores pró-angiogênicos e enzimas modificadores de matriz extracelular que facilitam a angiogênese, invasão e disseminação, seja por fatores de sobrevivência que limitam a morte celular. (HANAHAN; WEINBERG, 2011) Além disso, a ativação continuada de neutrófilos induzida por tumores pode levar a importante estresse oxidativo e conseqüentemente, dano pró-mutagênico no DNA. (MARIANI; SENA; RONCUCCI, 2014)

Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês, *tumor necrosis factor*), controlam populações de células inflamatórias e intermediam muitos processos inflamatórios, e o fator de crescimento tumoral beta (do inglês, *tumor growth factor*, TGF- β) influencia positiva e negativamente os processos de inflamação e reparo tecidual. Já as quimiocinas são uma família de citocinas quimiotáticas que possuem um alto grau de especificidade para quimioatração de populações específicas de leucócitos e determinam a evolução natural da resposta inflamatória. (MISRA et al., 2018)

A ativação da imunidade inata e inflamação resultam na produção de citocinas que podem estimular ou inibir o crescimento tumoral e progressão. A maioria das citocinas pró-inflamatórias produzidas por células do hospedeiro imune ou pelas próprias células tumorais, como TNF- α e diversas interleucinas (IL-6, IL-10, IL-12 e IL-17) promovem o desenvolvimento e progressão tumoral. (LIN; KARIN, 2007)

A NLR e PLR são dois marcadores bem relatados e tradicionalmente relacionados à sobrevida em diversos tumores, tais como melanoma, pulmão e mama, entre outros. (ZHAN; MA; JIAN, 2018; MANDALIYA et al., 2019; ZHANG; GONG, 2020) Entretanto, inúmeros valores de corte para PLR e NLR já foram relatados, o que leva a questionamentos quanto à reprodutibilidade e confiabilidade desses marcadores. (DUPRÉ; MALIK, 2018) Além disso, a contagem de leucócitos pode ter influências geográficas e étnicas. (AZAB; CAMACHO-RIVERA; TAIOLI, 2014)

De forma semelhante ao nosso estudo, Salman e colaboradores (SALMAN et al., 2016) demonstraram que pacientes com diagnóstico de TNE e com menor NLR tinham uma SLP significativamente mais longa (22,2 meses contra 11,1 meses), e uma PLR basal elevada estava associada com uma menor mediana de SLP (21,9 meses contra 11,2 meses). A análise ROC indicou que a mediana de 2,17 previa de forma acurada uma SLP de 11,5 meses com 98,5% e 53,7% de sensibilidade e especificidade, respectivamente; e uma mediana de PLR de 181,5 era tinha acurácia em predizer uma SLP de 12,5 meses com 98,5% de sensibilidade e especificidade de 63,3%.

Um estudo conduzido por Gaitanidis e colaboradores (GAITANIDIS et al., 2018) buscou biomarcadores pré-operatórios capazes de predizer recidiva e resultados à cirurgia em um estudo prospectivo de 97 pacientes com TNE de pâncreas potencialmente ressecável. Tanto à análise univariada quanto à análise multivariada uma NLR > 2,3 foi associada com pior SLP (mediana de 37,9 contra 25,3 meses) e uma RR de 2,53 (95% IC 1,05-6,08, p = 0,038). Eles também realizaram uma subanálise nos 63 pacientes que não foram submetidos à cirurgia. Neste grupo específico, pacientes com NLR > 2,5 e PLR > 160,9 apresentaram uma pior SLP (36,2 contra 25,3 meses, p = 0,027 para NLR; e 36,2 contra 25 meses, p = 0,035 para a PLR). Na análise multivariada, a PLR > 160,9 foi um fator independente associado com pior SLP (RR 5,86, 95% IC 1,27-27,08, p = 0,023). A sensibilidade,

especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da PLR > 160,9 em prever progressão de doença foram 55,6%, 70,5%, 43,5% e 79,5%, respectivamente. Para os 34 pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa, foi realizada análise da sobrevida livre de ressecção (SLR) para identificar se havia associação entre SLR e níveis de marcadores inflamatórios pré-operatórios. Para essa análise, os pontos de corte ideais encontrados foram 1,51 para NLR e 156,3 para PLR. Uma PLR > 156,3 foi associada com pior SLR na análise univariada (mediana de 34,7 meses contra não alcançada, $p = 0,009$), mas não foram encontradas diferenças significativas nos marcadores inflamatórios entre os níveis pré-operatórios, na primeira visita de seguimento pós-cirurgia e entre níveis pré-operatórios e níveis no momento da recidiva.

Ainda avaliando sobre o papel de biomarcadores em pacientes com TNE, um estudo avaliou a associação entre biomarcadores inflamatórios e estadiamento TNM, tamanho tumoral e grau patológico em uma coorte de 165 pacientes com TNE de pâncreas. Nessa população, uma NLR > 2,4 foi significativamente associada com estágios III e IV, tamanho tumoral > 3 cm, graus patológicos 2 e 3, acometimento linfonodal e *status* funcional. Foi, portanto, postulado que a NLR pode ser utilizada para estratificar pacientes com maior risco de resistência terapêutica, recidiva precoce ou presença de metástase e concluído que a medida da NLR basal é um forte preditor independente de sobrevida global em pacientes com TNE de pâncreas. (LUO et al., 2017)

A fim de avaliar a associação e valor prognóstico da NLR, PLR e contagem plaquetária em pacientes com TNE GEP, Zhou e colaboradores (ZHOU et al., 2018) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise de 8 estudos retrospectivos, compreendendo um total de 724 pacientes com TNE GEP. Nesta análise, uma NLR foi significativamente associada com pior SG (RR agrupada 3,05, 95% IC 1,96-4,76, $I^2=0\%$, $p < 0,00001$) e sobrevida livre de recidiva (RR agrupada 3,3, 95% IC 2,04-5,32, $I^2=0\%$, $p < 0,00001$). Entre os casos de TNE de pâncreas, uma NLR baixa foi associada tanto com melhor SG (RR agrupada 4,21, 95% IC 1,95-9,13, $I^2=0\%$, $p < 0,003$). Os autores sugeriram que uma NLR elevada pode ser um fator prognóstico adverso para pacientes com TNE GEP, mas limitada principalmente aos tumores de origem pancreática, já que eles representaram a maioria dos casos nos estudos avaliados.

No entanto, nem todos os estudos encontraram valor prognóstico da NLR para análise da SLP. Utilizando dados do estudo CLARINET, (CAPLIN et al., 2014) estudo clínico de fase 3 que avaliou o efeito antiproliferativo do análogo da somatostatina lanreotide comparado a placebo em 204 pacientes com TNE GEP e encontrou uma SLP significativamente maior no braço do lanreotide, Grenader e colaboradores (GRENADER et al., 2020) avaliaram o valor prognóstico da NLR em TNE de origem intestinal e pancreática. A NLR basal estratificada em tercis não teve nenhuma influência prognóstica sobre a SLP ($p=0,67$) assim como quando utilizado o ponto de corte de 4 ($p=0,62$). Os resultados discrepantes com a literatura já publicada pode ser um reflexo das características da coorte, composta de pacientes com tumores de baixo grau, doença relativamente estável e um número relativamente baixo de pacientes com NLR maior que o ponto de corte de 4.

Já em concordância com a literatura e avaliando outros biomarcadores inflamatórios séricos, Ohlendorf e colaboradores, (OHLENDORF et al., 2021) baseados numa coorte de 33 pacientes, relataram que a elevação de tais marcadores estava associada com a resposta à PRRT e resultados de longo prazo. Pacientes não respondedores à PRRT apresentavam maior nível de proteína C reativa (PCR), razão PCR/albumina, contagem absoluta de neutrófilos e contagem absoluta de plaquetas x PCR. Com relação à SLP, uma PCR $< 2,5$ mg/dL e contagem de leucócitos $< 6,5 \times 10^9/L$ foram marcadores significativos à análise multivariada.

Dados sobre se PRRT alteraria o microambiente tumoral inflamatório ainda são escassos. Estudo pré-clínico com modelos de xenoenxertos de TNE tratados com PRRT mostraram aumento da infiltração de células apresentadoras de antígeno e células *natural-killers* no microambiente tumoral. (WU et al., 2013)

Os resultados encontrados pelo presente estudo corroboram com a literatura e expandem o painel de biomarcadores de ampla e fácil disponibilidade para avaliação prognóstica de pacientes com TNE avançado submetidos à PRRT. No entanto, apesar dos relevantes resultados com relação ao valor prognóstico da NLR e PLR neste cenário, nenhuma relação de causa e efeito pode ser estabelecida entre a NLR elevada e a resposta à terapia. O mecanismo pelo qual o estado pró-inflamatório poderia interferir na terapia radionuclídica também necessita de maiores investigações e o ponto de corte ideal ainda precisa ser estabelecido e carece de validação externa.

De fato, a etiologia desta inflamação no cenário oncológico não é totalmente conhecida, já que estes marcadores podem se elevar em outros cenários inflamatórios. Os glóbulos brancos são influenciados por muitos fatores além da biologia tumoral (tais como sexo, hormônios sexuais, infecção bacteriana), localização geográfica e etnias. Além disso, inúmeros valores de corte para PLR e NLR já foram relatados, o que leva a questionamentos quanto à reprodutibilidade e confiabilidade desses marcadores. Nesse sentido, o referido estudo por Gaitanidis e colaboradores (GAITANIDIS et al., 2018) também teve como objetivo identificar quais fatores clínicos estavam associados com biomarcadores inflamatórios de forma a evitar resultados falso-positivos. Desta forma a NLR elevada foi associada com aumento no tamanho tumoral ($p= 0,008$) e a PLR elevada, com doença metastática ($p= 0,031$).

Em estudo prévio, Pisarek e colaboradores (PISAREK et al., 2010) objetivaram avaliar a presença dos 5 subtipos de receptores, incluindo as isoformas 2A e 2B, em amostras de 18 pacientes com TNE tratados cirurgicamente e estabelecer qual subtipo é a forma dominante de receptor em tumores em particular e dessa forma prever a resposta à terapia com os seus análogos. A análise imuno-histoquímica realizada pelos autores evidenciou o padrão de expressão $SSTR1 > SSTR5 > SSTR3 > SSTR2A > SSTR2B$, com distribuição principalmente citoplasmática e apenas poucos espécimes com apresentação exclusiva de MC ou mista (citoplasma e MC); sendo proposto, além dos análogos frios octreotida e lanreotida, outros análogos novos multiligantes seletivos para SSTR1 e SSTR5 como alternativas terapêuticas. (PISAREK et al., 2010)

Como observado, pode existir uma variação considerável na expressão dos SSTR não apenas entre diferentes tipos tumorais, mas também entre tumores do mesmo tipo. (HOFLAND; LAMBERTS, 2001; DE HERDER et al., 2003) Além disso, a comparação de dados entre diferentes estudos utilizando técnicas de biologia molecular e imuno-histoquímica com anticorpos SSTR2A demonstrou dados discrepantes de frequência de expressão deste subtipo de receptor em certos tipos tumorais. (YAMADA et al., 1993)

A afinidade de ligação também está relacionada ao subtipo de SSTR, com a maior afinidade estabelecida para o SSTR2 e menor afinidade pelos SSTR3 e SSTR5, como observado na nossa população, e virtualmente nenhuma afinidade pelos subtipos SSTR1 e SSTR4. (YAMADA et al., 1993) Além disso, densidade desses receptores

de somatostatina é um fator que sabidamente influencia na detecção de lesões *in vivo* através dos exames de cintilografia (OLSEN et al., 1995) e possivelmente nos resultados clínicos da terapia radionuclídica.

O benefício da PRRT com ^{177}Lu -DOTA-TATE na sobrevida e qualidade de vida de pacientes com TNE avançado tem tido dados cada vez mais consolidados que corroboram sua indicação nesta população. O impacto e efeitos limitantes na eficácia terapêutica a longo prazo, causados pela heterogeneidade intra-tumoral, já são largamente observados em diversos tipos de tumores e parecem ocorrer também na resposta à PRRT de pacientes com TNE. Tal heterogeneidade embaraça ainda mais o cuidado terapêutico dessa complexa e heterogênea patologia, se fazendo necessário, portanto, um melhor entendimento da biologia tumoral específica de cada paciente, levando a um planejamento terapêutico personalizado. Nesse sentido, a cascata inflamatória pode interferir na resposta terapêutica ao tratamento oncológico, e a NLR parece ser um fator prognóstico acurado e custo-efetivo em prever a resposta à PRRT em pacientes com TNE avançado. Maiores estudos clínicos e de pesquisa básica são necessários para validar os achados relatados no presente estudo, e explorar os mecanismos subjacentes no qual o estado pró-inflamatório interagem com a terapia radionuclídica. Ademais, estudos clínicos combinando PRRT e imunoterapia devem prosseguir.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo não foram observadas associações entre a expressão imunohistoquímica de SSTR2, SSTR3 e SSTR5 na membrana celular de células tumorais de TNE e os desfechos clínicos sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com diagnóstico de TNE avançado e que foram submetidos a terapia com ^{177}Lu -DOTA-TATE.

Na análise do papel de biomarcadores inflamatórios como preditores prognóstico à terapia com PRRT, este estudo observou uma associação significativa entre a NLR e o desfecho sobrevida global. Pacientes com NLR acima de 1,8 apresentaram uma menor sobrevida global e pacientes com NLR abaixo de 1,8 apresentaram uma tendência a maior sobrevida livre de progressão. A análise da PLR não demonstrou associação com os dois desfechos clínicos estudados.

7. REFERÊNCIAS

- AALBERSBERG, E. A. et al. Parameters to predict progression-free and overall survival after peptide receptor radionuclide therapy: A multivariate analysis in 782 patients. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 9, p. 1259–1265, 2019.
- AKINKUNMI, G. A. **Estudo de conjugação do anticorpo anti-CD20 para marcação com radionuclídeos metálicos ou lantanídeos**. São Paulo: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.osti.gov/etdeweb/servlets/purl/22180371>>. Acesso em: 20 nov. 2021.
- ALBRECHTSEN, N. J. W.; REHFELD, J. F. On premises and principles for measurement of gastrointestinal peptide hormones. **Peptides**, v. 141, 1 jul. 2021.
- ANDERSSON, E. et al. High-resolution genomic profiling reveals gain of chromosome 14 as a predictor of poor outcome in ileal carcinoids. **Endocrine-Related Cancer**, v. 16, n. 3, p. 953–966, set. 2009.
- ARNOLD, R. et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. **Gut**, v. 38, p. 430–438, 1996.
- ARONSON, J. K. Rare diseases and orphan drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 243–245, mar. 2006.
- AZAB, B.; CAMACHO-RIVERA, M.; TAIOLI, E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.
- BAKKER, W. H. et al. [mIn-DTPA-D-Phe1]-Octreotide, a Potential Radiopharmaceutical for Imaging of Somatostatin Receptor-Positive Tumors: Synthesis, Radiolabeling and in vitro Validation. **Life Sciences**, v. 49, p. 1583–1591, 1991.
- BAUER, W. et al. A Very Potent and Selective Octapeptide Analogue of Somatostatin With Prolonged Action. **Life Sciences**, v. 31, p. 1133–1140, 1982.
- BLACK, J. R. M. et al. The inflammation-based index can predict response and improve patient selection in NETs treated with PRRT: a pilot study IBI predicts response to PRRT The inflammation-based index can predict response and improve patient selection in NETs treated with PRR. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2018.
- BODEI, L. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: The IEO phase I-II study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 12, p. 2125–2135, dez. 2011.
- BREEMAN, W. A. P. et al. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ⁹⁰Y, ¹¹¹In and ¹⁷⁷Lu at high specific activities. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 30, n. 6, p. 917–920, 1 jun. 2003.
- BUCHANAN, K. D. et al. Neuroendocrine Tumors A European View. **The American Journal of Medicine**, v. 81, p. 14–22, 1986.
- CAPLIN, M. E. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 224–233, 17 jul. 2014.

CHANG, J. S. et al. An updated analysis of the epidemiologic trends of neuroendocrine tumors in Taiwan. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

CHINOL, M. et al. Receptor-Mediated Radiotherapy With ^{90}Y -DOTA-DPhe 1 -Tyr 3 -octreotide: The Experience of the European Institute of Oncology Group. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 32, n. 2, p. 141–147, 2002.

CHO, M. S. et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. **Blood**, v. 120, n. 24, p. 4869–4872, 6 dez. 2012.

COY, D. H. et al. Solid Phase Synthesis of Growth Hormone-release Inhibiting Factor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 54, n. 4, p. 1267–1273, 1973.

CWIKLA, J. B. et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): A phase II study. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 4, p. 787–794, 15 out. 2009.

DAMMANN, R. et al. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. **Oncogene**, v. 22, n. 24, p. 3806–3812, 12 jun. 2003.

DASARI, A. et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 10, p. 1335–1342, 1 out. 2017.

DE HERDER, W. W. et al. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. **Endocrine-Related Cancer**, v. 10, p. 451–458, 2003.

DE JONG, M. et al. Internalization of radiolabelled [^{111}In DTPA $^\circ$]octreotide and [DOTA $^\circ$, Tyr 3]octreotide: Peptides for somatostatin and receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. **Nuclear Medicine Communications**, v. 19, p. 283–288, 1998.

Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA): princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2021.

DI DOMENICO, A. et al. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). **Endocrine-related cancer**, v. 24, n. 9, p. R315–R334, 1 set. 2017.

DUPRÉ, A.; MALIK, H. Z. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 44, n. 5, p. 566–570, 2018.

EZZIDDIN, S. et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 3, p. 459–466, mar. 2011.

FEIJTEL, D. et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response. **Theranostics**, v. 11, n. 2, p. 491–505, 2020.

- GAITANIDIS, A. et al. Markers of Systemic Inflammatory Response are Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs): A Prospective Analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 1, p. 122–130, 1 jan. 2018.
- GARCIA-CARBONERO, R. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy-Chemotherapy. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 3, p. 281–294, 1 set. 2017.
- GENESTRETI, G. et al. ¹¹¹In-Pentetreotide (OctreoScan) scintigraphy in the staging of small-cell lung cancer: Its accuracy and prognostic significance. **Nuclear Medicine Communications**, v. 36, n. 2, p. 135–142, 3 fev. 2015.
- GRANBERG, D. et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. **Clinical Endocrinology**, v. 59, p. 793–799, 2003.
- GRENADER, T. et al. Prognostic value of the neutrophil/lymphocyte ratio in enteropancreatic neuroendocrine tumors. **Anti-Cancer Drugs**, p. 216–222, 2020.
- GUTHRIE, G. J. K. et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 88, n. 1, p. 218–230, out. 2013.
- HALLET, J. et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. **Cancer**, v. 121, n. 4, p. 589–597, 1 fev. 2015a.
- HALLET, J. et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. **Cancer**, v. 121, n. 4, p. 589–597, 1 fev. 2015b.
- HAMPERL, H. Ueber gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide). **Virchow's Archive European Journal of Pathology**, v. 300, p. 46, 1937.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011.
- HAUSO, O. et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. **Cancer**, v. 113, n. 10, p. 2655–2664, 15 nov. 2008.
- HICKS, R. J. et al. **ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues**. Neuroendocrinology. Anais...S. Karger AG, 1 set. 2017.
- HIRONAKA, F. H. et al. **Medicina nuclear: Princípios e aplicações**. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.
- HOFLAND, J.; BRABANDER, T.; DE HERDER, W. W. **Letter to the Editor: “the Inflammation-Based Index Can Predict Response and Improve Patient Selection in NETs Treated with PRRT: A Pilot Study”** **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** Endocrine Society, , 1 nov. 2019.
- HOFLAND, L. J.; LAMBERTS, S. W. J. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. **Annals of Oncology**, v. 12, n. SUPPLE. 2, 2001.

HUKOVIC, N.; KUMAR, U.; PATEL, Y. C. Agonist-dependent regulation of cloned human somatostatin receptor types 1-5 (hSSTR1-5): Subtype selective internalization or upregulation. **Endocrinology**, v. 137, n. 9, 1996.

ISGRÒ, M. A.; BOTTONI, P.; SCATENA, R. Neuron-specific enolase as a biomarker: Biochemical and clinical aspects. In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.] Springer New York LLC, 2015. v. 867p. 125–143.

IYODA, A.; AZUMA, Y.; SANO, A. Neuroendocrine tumors of the lung: clinicopathological and molecular features. **Surgery Today**, v. 50, n. 12, p. 1578–1584, 1 dez. 2020.

KAM, B. L. R. et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 39, n. SUPPL. 1, fev. 2012.

KARPATHAKIS, A. et al. Prognostic impact of novel molecular subtypes of small intestinal neuroendocrine tumor. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 1, p. 250–258, 1 jan. 2016.

KASSIS, A. I.; ADELSTEIN, S. J. Radiobiologic Principles in Radionuclide Therapy. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, n. 1, p. 4S-12S, 2005.

KIM, J. Y.; HONG, S. M.; RO, J. Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 29, p. 11–16, 1 ago. 2017.

KŐVÁRI, B. et al. Syntaxin 1: A novel robust immunophenotypic marker of neuroendocrine tumors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, 1 fev. 2020.

KRENNING, E. et al. Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotide. **Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 2, p. 219–223, 1999a.

KRENNING, E. P. et al. Localisation of Endocrine-Related Tumours With Radioiodinated Analogue of Somatostatin. **The Lancet**, p. 242–244, 4 fev. 1989.

KRENNING, E. P. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 20, p. 716–731, 1993.

KRENNING, E. P. et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. **Annals of Oncology**, v. 10, n. SUPPL. 2, 1999b.

KULAKSIZ, H. et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. **Gut**, v. 50, p. 52–60, 2002.

KUMAR, U. et al. Subtype-Selective Expression of the Five Somatostatin Receptors (hSSTR1-5) in Human Pancreatic Islet Cells A Quantitative Double-Label Immunohistochemical Analysis. **Diabetes**, v. 48, p. 77–85, 1999.

KVOLS, L. K. et al. The Presence of Somatostatin Receptors in Malignant Neuroendocrine Tumor Tissue Predicts Responsiveness to Octreotide. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 65, p. 505–518, 1992.

KWEKKEBOOM, D. J. et al. [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: Comparison with [111In-DTPA0]octreotide in patients. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, n. 9, p. 1319–1325, 2001.

KWEKKEBOOM, D. J. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu- DOTA0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 13, p. 2124–2130, 2008.

KWEKKEBOOM, D. J. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. **Neuroendocrinology**, v. 90, n. 2, p. 220–226, ago. 2009.

KWEKKEBOOM, D.; KRENNING, E. P.; DE JONG, M. Peptide Receptor Imaging and Therapy. **The Journal Nuclear Medicine**, v. 41, p. 1704–1713, 2000.

LAMBERTS, S. W. J. et al. Parallel in Vivo and in Vitro Detection of Functional Somatostatin Receptors in Human Endocrine Pancreatic Tumors: Consequences with Regard to Diagnosis, Localization, and Therapy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 71, n. 3, 1990.

LAMBERTS, S. W. J. ; HOFLAND, L. J. ;; NOBELS, F. R. E. ; Neuroendocrine tumor markers. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 22, n. 4, p. 309–339, 2001.

LANGHANS, T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum Virchows. **Virchows Archiv**, v. 38, p. 559–560, 1887.

LEBTAHI, R. et al. Clinical Impact of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Management of Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors. **Journal of Nuclear Medicine** , v. 38, p. 853–858, 1997.

LEBTAHI, R. ; et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy: A first-line imaging modality for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **Gastroenterology**, v. 115, n. 4, p. 1025–1027, 1998.

LIN, W.-W.; KARIN, M. A cytokine-mediated link between innate immunity, ... [J Clin Invest. 2007] - PubMed result. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 5, p. 1175–83, 2007.

LUBARSCH, O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. **Virchows Archiv**, v. 111, p. 280–317, 1888.

LUO, G. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. **Oncology Letters**, v. 13, n. 4, p. 2454–2458, 1 abr. 2017.

MAHATA, S. K.; CORTI, A. Chromogranin a and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. In: **Annals of the New York Academy of Sciences**. [s.l.] Blackwell Publishing Inc., 2019. v. 1455p. 34–58.

MANDALIYA, H. et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR),

- platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). **Translational Lung Cancer Research**, v. 8, n. 6, p. 886–894, 1 dez. 2019.
- MARIANI, F.; SENA, P.; RONCUCCI, L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. **World Journal of Gastroenterology**, n. 29, p. 9716–9731, 7 ago. 2014.
- MARINONI, I. et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, 2014.
- MISRA, S. et al. Inflammation and Cancer. **Wound Healing: Stem Cells Repair and Restorations, Basic and Clinical Aspects**, v. 420, n. 6917, p. 239–274, 2018.
- MIURA, T. et al. Increased neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasm based on the 2017 World Health Organization classification. **BMC Surgery**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
- MIZUTANI, G. et al. Expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in neuroendocrine tumors using real-time RT-PCR method and immunohistochemistry. **Acta Histochemica et Cytochemica**, v. 45, n. 3, p. 167–176, 2012.
- MODLIN, I. M. et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: The rapid pace of no progress. **American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 7, p. 1464–1473, jul. 2007.
- MODLIN, I. M.; BODEI, L.; KIDD, M. A Historical Appreciation of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasia. **Thoracic Surgery Clinics**, v. 24, n. 3, p. 235–255, 2014.
- NAGTEGAAL, I. D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. **Histopathology**, v. 76, n. 2, p. 182–188, 1 jan. 2020.
- OBENDORFER, S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. **Frankfurter Zeitschrift für Pathologie**, v. 1, p. 425–432, 1907.
- OBERNDORFER, S. **Karzinoide handbuch der speziellen. handbuch der speziellenpathologischen anatomie und histologie**. Berlin: Springer, 1928.
- OBERNDORFER, SVERH. DTSCH. PATH. GES. Über die “kleinen Dünndarmcarcinome.” **Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie**, v. 11, p. 113–116, 1907.
- OHLENDORF, F. et al. Predictive and Prognostic Impact of Blood-Based Inflammatory Biomarkers in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Commencing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. **Diagnostics**, v. 11, n. 3, p. 504, 12 mar. 2021.
- OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, 2006.
- OLSEN, J. O. et al. Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors With Indium-111 Pentetreotide (OctreoScan). **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 23, n. 3, p. 251–261, 1995.

- ORONSKY, B. et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. **Neoplasia**, v. 19, n. 12, p. 991–1002, 1 dez. 2017.
- O'TOOLE, T. J.; SHARMA, S. **Physiology, Somatostatin**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538327/>>. Acesso em: 29 jan. 2022.
- OTTE, A. et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 24, p. 792–795, 1997.
- PAGANELLI, G. et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 41, n. 10, p. 1845–1851, 1 out. 2014.
- PANDIT, S.; ANNAMARAJU, P.; BHUSAL, K. **Carcinoid Syndrome**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846309/>>. Acesso em: 29 jan. 2022.
- PANZUTO, F. et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: Comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. **Endocrine-Related Cancer**, v. 12, n. 4, p. 1083–1092, dez. 2005.
- PAPE, U. F. et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Endocrine-Related Cancer**, v. 15, n. 4, p. 1083–1097, dez. 2008.
- PARTELLI, S. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 3, p. 255–265, 1 set. 2017.
- PASAOGLU, E. et al. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 19, n. 2, p. 81–87, 1 abr. 2015.
- PATEL, N.; BARBIERI, A.; GIBSON, J. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. **Surgical Pathology Clinics**, v. 12, n. 4, p. 1021–1044, 1 dez. 2019.
- PATEL, Y. C. Somatostatin and Its Receptor Family. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 20, p. 157–198, 1999.
- PEARSE, A. G. E. The Diffuse Neuroendocrine System: Historical Review. **Frontiers of Hormone Research**, v. 12, p. 1–7, 1984.
- PISAREK, H. et al. SSTR1 and SSTR5 subtypes are the dominant forms of somatostatin receptor in neuroendocrine tumors. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 48, n. 1, p. 142–147, 2010.
- POZZA, A. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with midgut neuroendocrine tumors undergoing resective surgery. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 34, n. 11, p. 1849–1856, 1 nov. 2019.

PUJATTI, P. B. **Desenvolvimento de derivados da bombesina radiomarcados com Lutécio-177 : Relação estrutura e potencial diagnóstico-terapêutico para tumor de próstata.** São Paulo: [s.n.].

QIAN, Z. R. et al. Association between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. **Pancreas**, v. 45, n. 10, p. 1386–1393, 1 nov. 2016.

RANSOM, W. B. Primary carcinoma of the ileum. **The Lancet**, v. 136, n. 3507, p. 1020–1023, 15 nov. 1890.

REICHLIN, S. Somatostatin (Second of Two Parts). **New England Journal of Medicine**, v. 309, n. 25, p. 1556–1563, 1983a.

REICHLIN, S. Somatostatin. **New England Journal of Medicine**, v. 309, n. 24, p. 1495–1501, 1983b.

REISINE, TERRY.; BELL, G. I. Molecular Biology of Somatostatin Receptors'. **Endocrine Reviews**, v. 16, n. 4, p. 427, 1995.

REUBI, J. C. et al. Somatostatin Receptors in Human Cancer: Incidence, Characteristics, Functional Correlates and Clinical Implications. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 43, n. 3, p. 27–35, 1992.

REUBI, J. C.; LANDOLT, A. M. High Density of Somatostatin Receptors in Pituitary Tumors from Acromegalic Patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 59, n. 6, 1984.

REUBI, J. C.; LANDOLT, A. M. The Growth Hormone Responses to Octreotide in Acromegaly Correlate with Adenoma Somatostatin Receptor Status. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 68, n. 4, 1989.

REUBI, J. C.; WASER, B.; SHEPPARD, M. Somatostatin receptors are present in small-cell but not in non-small-cell primary lung carcinomas: Relationship to EGF-receptors. **Int. J. Cancer**, v. 45, p. 269–274, 1990.

REUBI, J.-C. et al. Somatostatin Receptors in Malignant Tissues. **J. Steroid Biochem. Molec. Biol**, v. 37, n. 6, p. 1073–1077, 1990.

REUBI, J.-C. The role of Peptides and their Receptors as Tumor Markers. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 22, n. 4, p. 917–939, 1993.

REUBI, J.-C. et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 27, n. 3, p. 273–282, mar. 2000.

RINDI, G. 3. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. **Tumori**, v. 96, p. 806–809, 2010.

RINDI, G. et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. **Modern Pathology**, v. 31, n. 12, p. 1770–1786, 1 dez. 2018.

- RUBIN DE CELIS FERRARI, A. C.; GLASBERG, J.; RIECHELMANN, R. P. Carcinoid syndrome: Update on the pathophysiology and treatment. **Clinics**, v. 73, 2018.
- SABET, A. et al. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 42, n. 8, p. 1238–1246, 26 jul. 2015.
- SALMAN, T. et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study. **Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. 281–286, 13 abr. 2016.
- SALTYKOW, S. Beiträge zur Kenntnis der “karzinoiden Darmtumoren.” **Verh Dtsch Ges Pathol**, v. 15, p. 302–307, 1912.
- SANSOVINI, M. et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. **Neuroendocrinology**, v. 97, n. 4, p. 347–354, 2013.
- SCHALLY, A. V. Oncological Applications of Somatostatin Analogues. **Cancer Research**, v. 48, p. 6977–6985, 1988.
- SCHIAVO LENA, M. et al. Histopathological and Immunophenotypic Changes of Pancreatic Neuroendocrine Tumors after Neoadjuvant Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). **Endocrine Pathology**, v. 31, n. 2, p. 119–131, 1 jun. 2020.
- SOWA-STASZCZAK, A. et al. Does combination of “cold” and “hot” somatostatin analogs prolong survival of patients with neuroendocrine neoplasms? **Endocrine Journal**, v. 64, n. 2, p. 171–177, 2017.
- STROSBERG, J. et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 2, p. 125–135, 12 jan. 2017.
- STROSBERG, J. et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, 2018a.
- STROSBERG, J. et al. Final Overall Survival in the Phase 3 NETTER -1 Study of Lutetium-177-DOTATATE in Patients With Midgut NETS. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 15, p. 4112–4112, 2021.
- STROSBERG, J. R. et al. First update on overall survival, progression-free survival, and health-related time-to-deterioration quality of life from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15_suppl, p. 4099–4099, 20 maio 2018b.
- TAN, E. H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 2, n. 1, p. 28, 2011.
- TAUHATA, L. et al. **Radioproteção e dosimetria: Fundamentos**. 6ª Revisão ed. Rio de Janeiro: IRD/CNEN, 2006.
- TEMPLETON, A. J. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 6, 11 jun. 2014.

TOMITA, T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 20, n. 3, p. 336–346, 2020.

TRAVIS, W. D. **Lung neuroendocrine neoplasms. In: WHO classification of Tumours series, 5th ed: Thoracic tumors, WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Lyon: IARC Press, 2021.

VINIK, A. I. et al. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. **Acta Oncologica**, v. 28, n. 3, p. 389–402, 1989.

VINIK, A. I.; CHAYA, C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 21–48, 1 fev. 2016.

VINJAMURI, S. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 90 Y-DOTATATE/90 Y-DOTATOC in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumours: Assessment of response, survival and toxicity. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 7, p. 1440–1448, 16 abr. 2013.

VITAL, K. D. et al. Radiofármacos e suas aplicações. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 1, n. 2, p. 69–79, 2019.

WALDHERR, C. et al. Tumor Response and Clinical Benefit in Neuroendocrine Tumors After 7.4 GBq 90 Y-DOTATOC. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 5, p. 610–616, 2002.

WECKBECKER, G. et al. Opportunities in somatostatin research: Biological, chemical and therapeutic aspects. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 12, p. 999–1017, 2003.

WEHRMANN, C. et al. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 22, n. 3, p. 406–416, jun. 2007.

WILD, A. et al. Frequent methylation-associated silencing of the tissue inhibitor of metalloproteinase-3 gene in pancreatic endocrine tumors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1367–1373, 1 mar. 2003.

WILDER, R. M. et al. Carcinoma of the islands of the pancreas hyperinsulinism and hypoglycemia. **Journal of the American Medical Association**, v. 89, n. 5, p. 348–355, 1927.

WILLIAMS, E. D.; SANDLER, M. The Classification of Carcinoid Tumours. **The Lancet**, v. 281, n. 7275, p. 238–239, 1963.

WU, Y. et al. Induction of Anti-Tumor Immune Responses by Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE in a Murine Model of a Human Neuroendocrine Tumor. **Diagnostics**, v. 3, n. 4, p. 344–355, 2013.

YAMADA, Y. et al. Somatostatin Receptors, an Expanding Gene Family: Cloning and Functional Characterization of Human SSTR3, a Protein Coupled to Adenylyl Cyclase. **Molecular Endocrinology**, v. 6, n. 12, p. 2136–2142, 1992a.

YAMADA, Y. et al. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 89, p. 251–255, 1992b.

YAMADA, Y. et al. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and a fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 195, n. 2, p. 884–852, 1993.

YAO, J. C. et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 18, p. 3063–3072, 2008.

YUCEL, B. et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 11, p. 6687–6692, 2013.

ZAKNUN, J. J. et al. **The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. **Anais...**Springer Verlag, 1 maio 2013.

ZANDEE, W. T. et al. Limited value for urinary 5-HIAA excretion as prognostic marker in gastrointestinal neuroendocrine tumours. **European Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 5, p. 361–366, 2016.

ZHAN, H.; MA, J. Y.; JIAN, Q. C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 484, p. 136–140, 1 set. 2018.

ZHANG, F.; GONG, W. Prognostic Value of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 28 jul. 2020.

ZHANG, J. et al. The efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 146, n. 6, p. 1533–1543, 1 jun. 2020.



ZHOU, Y. et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. **Oncotargets and Therapy**, v. 11, p. 2489–2496, 1 maio 2018.

8. ANEXOS

8.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

	INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Estudo da expressão de receptores da somatostatina como fator prognóstico de resposta à terapia radiouclídica com ¹⁷⁷ -Lu-DOTA em pacientes com tumor neuroendócrino metastático.		
Pesquisador: Daniel Alves Bulzico		
Área Temática:		
Versão: 2		
CIAE: 2019150.5.0000.5374		
Instituição Proponente: Hospital do Câncer I		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.944.289		
Apresentação do Projeto:		
- Confirma Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020.		
Objetivo da Pesquisa:		
- Confirma Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
- Confirma Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
- Confirma Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020.		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
- Confirma Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020.		
Recomendações:		
Não se aplica.		
Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204		
Bairro: CENTRO		
CEP: 20.231-082		
UF: RJ		
Município: RIO DE JANEIRO		
Telefone: (21)3207-4200		
Fax: (21)3207-4258		
E-mail: cep@inca.gov.br		

Página 01 de 08

	INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA	
---	--	---

Continuação do Parecer: 3.944.289

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 3.910.092, datado de 11 de Março de 2020:

1. Quanto ao Projeto de Pesquisa (documentos "Projeto_TNE_CEP.docx" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1493790.pdf" de 18/02/2020):

1.1. No item "Riscos" lê-se "Por se tratar de estudo sem intervenção nos indivíduos pesquisados, não HÁVERÁ RISCO ALCUM para os participantes deste estudo" (destaque nosso). ENTRETANTO, de acordo com a Resolução CNS 456/2012 considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade: "Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente" (Resolução CNS 456/2012, item II.22). No caso do projeto em análise, SOLICITA-SE informar que os riscos potenciais se referem à quebra accidental do anonimato dos dados (perda de confidencialidade), ainda que a equipe de pesquisa se comprometa com a garantia da confidencialidade. Solicita-se adequação.

Resposta: Os ajustes foram feitos e foi incluída a informação sobre o risco de quebra accidental do anonimato dos dados. (página 10)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2. Tendo em vista que o sigilo e a confidencialidade são direitos dos participantes de pesquisa, SOLICITA-SE descrever no projeto de pesquisa como as informações destes serão anonimadas antes de serem encaminhados para qualquer outra instância. (Resolução CNS 486 de 2012, item III.2.)

Resposta: Foi incluída a informação que "A metodologia do estudo prevê que os dados serão analisados de forma codificada e anônima antes de serem encaminhados para qualquer outra instância, não sendo possível identificar os pacientes. Da mesma forma, os resultados serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos indivíduos..." (página 9)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-082

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4200

Fax: (21)3207-4258

E-mail: cep@inca.gov.br

Página 02 de 08

1.3. No campo 4 ("Finalidade da pesquisa") do documento "FORMULARIO_SUBMISSAO_INCA.pdf" foi sintetizado "Mestrado". NO ENTANTO, não constam nomes de aluno(a) ou de orientador(es), nem informações sobre o Curso de Pós Graduação e a Instituição envolvidos. SOLICITA-SE incluir estas informações no corpo do projeto e no cadastro na Plataforma Brasil.

Resposta: Foi incluída a seguinte informação na seção JUSTIFICATIVA: "Por fim, o projeto em questão será objeto de estudo de dissertação de mestrado de Beatriz Arruda Mathews de Lima, aluna matriculada no Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer (PPGD-INCA) sob a orientação de Daniel Alves Bulzico (docente do programa e pesquisador principal do presente projeto)." (página 4)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.4. Com base na Res. CNS nº 466 de 2012, item IV.1 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.4.1.8, SOLICITA-SE descrever no projeto de pesquisa como será realizado o recrutamento dos participantes de pesquisa assim como será conduzido o processo de obtenção do consentimento informado, especialmente o(s) responsável(is) e o(s) local(is) para tal.

Resposta: Tal informação foi incluída na seção MATERIAIS E MÉTODOS/Procedimentos: "Durante consulta ambulatorial de rotina previamente agendada, os pacientes que se encontrem vivos e em acompanhamento com equipe médica assistente serão convidados a participar do estudo pelos pesquisadores envolvidos no projeto e que fazem parte da equipe de atendimento assistencial dos pacientes em questão. Para todos os participantes, antes de qualquer procedimento, será lido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após elucidação de todas as dúvidas, os participantes deverão assinar o termo. Nos casos em já tenha ocorrido o óbito do paciente, será solicitada formalmente a dispensa do TCLE ao CEP-INCA." (página 7)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.5. SOLICITA-SE apresentar Declarações do Pesquisador conforme "Modelos Declarações do pesquisador", disponível no Portal do INCA no endereço <https://www.inca.gov.br/pesquisa/comites-de-etica-e-bioseguranca/comite-etica-em-pesquisa/modelos>.

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.201-000
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4558 E-mail: cep@inca.gov.br

documentos-para-submissao-projetos-cep-inca

Resposta: Enviado via Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao Formulário para Submissão de Pesquisas no INCA-No campo 7 ("Autorização dos Serviços que serão requisitados para execução desta pesquisa") SOLICITA-SE adequação apresentando a ciência da chefe da Divisão de Anatomia Patológica (DIPAT) do INCA. O referido campo no documento "FORMULARIO_SUBMISSAO_INCA.pdf" foi assinado pelo médico patologista de equipe de pesquisa. Cabe ressaltar que, conforme normativa do CEP-INCA, os estudos onde o Investigador Principal ou seus Colaboradores são também chefes da Unidade ou Serviço da Instituição, a concordância do(s) Serviço(s) para a realização do estudo deverá ser assinada pelo substituto ou a Chefe Imediata da Unidade e/ou Serviço.

Resposta: Feita adequação, incluída a assinatura da Dra Verônica Moreira (Chefe DIPAT)

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto à solicitação de dispensa de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: A solicitação de dispensa de TCLE são procedi nos termos apresentados pelo pesquisador. A utilização de material biológico em projetos de pesquisa está condicionada à obtenção de um TCLE específico que poderá ser elaborado utilizando o documento "Modelo de TCLE" disponível no Portal do INCA através do endereço <https://www.inca.gov.br/pesquisa/comites-de-etica-e-bioseguranca/comite-etica-em-pesquisa/modelos-documentos-para-submissao-projetos-cep-inca>. A solicitação de dispensa de obtenção de TCLE poderá ser solicitada posteriormente ao CEP-INCA para os participantes falecidos e/ou sem possibilidades de contato (sem acompanhamento regular na instituição, sem endereço residencial válido e/ou sem contato telefônico após pelo menos três tentativas frustradas), apresentando a lista nominal (registro de prontuário) dos participantes enquadrados nessa categoria. SOLICITA-SE adequação.

Resposta: Feita adequação e elaborado TCLE – enviado em anexo na Plataforma Brasil.

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.201-000
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4558 E-mail: cep@inca.gov.br

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N° 466/2012 e na Norma Operacional CNS N° 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Resposta o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P PROJETO_1493790.pdf	23/03/2020 12:41:51		Aceito
Recursos Anexados pelo Pesquisador	resposta_ao_CEP_projeto_PRRT.doc	23/03/2020 12:41:30	Daniel Alves Bulzico	Aceito
Outros	Formulário_CEP_INCA_v2.pdf	23/03/2020 12:40:30	Daniel Alves Bulzico	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Assessoria	INCA_TCE_PRRT_V1.docx	23/03/2020 12:39:53	Daniel Alves Bulzico	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_pesquisador_assenadas.pdf	23/03/2020 12:39:33	Daniel Alves Bulzico	Aceito
Projeto Estabelecido / Brochura Investigador	Projeto_VNE_CEP_V2.docx	23/03/2020 12:39:12	Daniel Alves Bulzico	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PLATAFORMA_B BRASIL.pdf	13/02/2020 15:18:37	Daniel Alves Bulzico	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESSENDE, 128 - SALA 304 CEP: 20.231-060
 Bairro: CENTRO Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 12 de 18

RIO DE JANEIRO, 31 de Março de 2020

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESSENDE, 128 - SALA 304 CEP: 20.231-060
 Bairro: CENTRO Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 12 de 18

8.2 FICHA DE AVALIAÇÃO: PARÂMETROS SOCIAIS E CLÍNICO-LABORATORIAIS

NOME: _____

MATRÍCULA: _____ NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO: Lu _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____

SEXO: () MASCULINO () FEMININO

ALTURA: _____ PESO: _____

IMC: _____ CLASSIFICAÇÃO IMC: () DESNUTRIÇÃO () EUTRÓFICO

() SOBREPESO () OBESIDADE C. 1 () OBESIDADE C. 2 () OBESIDADE C. 3

IMC PÓS-TRATAMENTO: _____

HAS: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

DM: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

OUTRAS

COMORBIDADES:

CREATININA: _____ CLEARANCE DE CREATININA:

ETILISMO: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

HEPATITE: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

SÍTIO

PRIMÁRIO:

ORIGEM:

ESTADIAMENTO (UICC): _____ () INDISPONÍVEL)

Ki67: _____ () INDISPONÍVEL

METÁSTASE HEPÁTICA: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

Nº METÁSTASES HEPÁTICAS: () 0 () 1 () 2 A 5 () 5 A 10 () > 10

Nº CAPTAÇÕES HEPÁTICAS CINTILOGRAFIA: _____ S. KRENNING

FÍGADO: _____

METÁSTASE ÓSSEA: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

Nº CAPTAÇÕES ÓSSEAS CINTILOGRAFIA: _____ S. KRENNING OSSO:

METÁSTASE PULMONAR: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

Nº CAPTAÇÕES PULMONARES CINTILOGRAFIA: _____ S. KRENNING PULMÃO:

OUTRAS CAPTAÇÕES ABDOMINAIS CINTILOGRAFIA EXTRA-HEPÁTICAS:

SÍNDROME CARCINOIDE? () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

USO DE SANDOSTATIN PRÉVIO À PRRT: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL
RESSECÇÃO PRÉVIA DE METÁSTASES HEPÁTICAS? () NÃO () SIM ()
INDISPONÍVEL

TACE/HAE PREVIAMENTE À PRRT: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

QUIMIOTERAPIA ANTES DA PRRT: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

RADIOABLAÇÃO ANTES DA PRRT: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

EVEROLIMUS PRÉVIO À PRRT: () NÃO () SIM () INDISPONÍVEL

NÚMERO DE CICLOS DE PRRT: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

DATA 1º CICLO: _____/_____/_____

DATA 2º CICLO: _____/_____/_____

DATA 3º CICLO: _____/_____/_____

DATA 4º CICLO: _____/_____/_____

RETRATAMENTO COM PRRT: () NÃO () SIM

NÚMERO DE CICLOS DO RETRATAMENTO: () 5 () 6 () 7 () 8

DATA 5º CICLO: _____/_____/_____

DATA 6º CICLO: _____/_____/_____

DATA 7º CICLO: _____/_____/_____

DATA 8º CICLO: _____/_____/_____

MUDANÇAS NO SCORE DE KRENNING APÓS PRRT? () NÃO () SIM ()
INDISPONÍVEL

CONTRAINDICAÇÃO À PRRT? () NÃO () SIM SE SIM, QUAL?

TRATAMENTOS POSTERIORES À PRRT:

HEMOGLOBINA (HB):

HB PRÉ PRRT: _____ HB PÓS 1º CICLO: _____

HB PRÉ 2º CICLO: _____ HB PÓS 2º CICLO: _____

HB PRÉ 3º CICLO: _____ HB PÓS 3º CICLO: _____

HB PRÉ 4º CICLO: _____ HB PÓS 4º CICLO: _____

LEUCÓCITOS (LEUCO):

LEUCO PRÉ PRRT: _____ LEUCO PÓS 1º CICLO: _____

LEUCO PRÉ 2º CICLO: _____ LEUCO PÓS 2º CICLO: _____

LEUCO PRÉ 3º CICLO: _____ LEUCO PÓS 3º CICLO: _____

LEUCO PRÉ 4º CICLO: _____ LEUCO PÓS 4º CICLO: _____

LINFÓCITOS (LINFO)

LINFO PRÉ PRRT: _____ LINFO PÓS 1º CICLO: _____

LINFO PRÉ 2º CICLO: _____ LINFO PÓS 2 CICLO: _____
LINFO PRÉ 3º CICLO: _____ LINFO PÓS 3º CICLO: _____
LINFO PRÉ 4º CICLO: _____ LINFO PÓS 4º CICLO: _____

NEUTRÓFILOS (NEUTRO)

NEUTRO PRÉ PRRT: _____ NEUTRO PÓS 1º CICLO: _____
NEUTRO PRÉ 2º CICLO: _____ NEUTRO PÓS 2 CICLO: _____
NEUTRO PRÉ 3º CICLO: _____ NEUTRO PÓS 3º CICLO: _____
NEUTRO PRÉ 4º CICLO: _____ NEUTRO PÓS 4º CICLO: _____

PLAQUETAS (PLT):

PLT PRÉ PRRT: _____ PLT PÓS 1º CICLO: _____
PLT PRÉ 2º CICLO: _____ PLT PÓS 2 CICLO: _____
PLT PRÉ 3º CICLO: _____ PLT PÓS 3º CICLO: _____
PLT PRÉ 4º CICLO: _____ PLT PÓS 4º CICLO: _____

CREATININA (CR):

CR PRÉ PRRT: _____ CR PÓS 1º CICLO: _____
CR PRÉ 2º CICLO: _____ CR PÓS 2 CICLO: _____
CR PRÉ 3º CICLO: _____ CR PÓS 3º CICLO: _____
CR PRÉ 4º CICLO: _____ CR PÓS 4º CICLO: _____

TRANSAMINASE OXALACÉTICA (TGO):

TGO PRÉ PRRT: _____ TGO PÓS 1º CICLO: _____
TGO PRÉ 2º CICLO: _____ TGO PÓS 2 CICLO: _____
TGO PRÉ 3º CICLO: _____ TGO PÓS 3º CICLO: _____
TGO PRÉ 4º CICLO: _____ TGO PÓS 4º CICLO: _____

TRANSAMINASE PIRÚVICA (TGP):

TGP PRÉ PRRT: _____ TGP PÓS 1º CICLO: _____
TGP PRÉ 2º CICLO: _____ TGP PÓS 2 CICLO: _____
TGP PRÉ 3º CICLO: _____ TGP PÓS 3º CICLO: _____
TGP PRÉ 4º CICLO: _____ TGP PÓS 4º CICLO: _____

FOSFATASE ALCALINA (FA):

FA PRÉ PRRT: _____ FA PÓS 1º CICLO: _____
FA PRÉ 2º CICLO: _____ FA PÓS 2 CICLO: _____
FA PRÉ 3º CICLO: _____ FA PÓS 3º CICLO: _____
FA PRÉ 4º CICLO: _____ FA PÓS 4º CICLO: _____

GAMA GUTILTRANSFERASE (GGT)

GGT PRÉ PRRT: _____ GGT PÓS 1º CICLO: _____
GGT PRÉ 2º CICLO: _____ GGT PÓS 2 CICLO: _____
GGT PRÉ 3º CICLO: _____ GGT PÓS 3º CICLO: _____
GGT PRÉ 4º CICLO: _____ GGT PÓS 4º CICLO: _____

ALBUMINA (ALB):

ALB PRÉ PRRT: _____ ALB PÓS 1º CICLO: _____

ALB PRÉ 2º CICLO: _____ ALB PÓS 2 CICLO: _____

ALB PRÉ 3º CICLO: _____ ALB PÓS 3º CICLO: _____

ALB PRÉ 4º CICLO: _____ ALB PÓS 4º CICLO: _____

BILIRRUBINAS TOTAIS (BT):

BT PRÉ PRRT: _____ BT PÓS 1º CICLO: _____

BT PRÉ 2º CICLO: _____ BT PÓS 2 CICLO: _____

BT PRÉ 3º CICLO: _____ BT PÓS 3º CICLO: _____

BT PRÉ 4º CICLO: _____ BT PÓS 4º CICLO: _____

DESIDROGENASE LÁCTICA (LDH):

LDH PRÉ PRRT: _____ LDH PÓS 1º CICLO: _____

LDH PRÉ 2º CICLO: _____ LDH PÓS 2 CICLO: _____

LDH PRÉ 3º CICLO: _____ LDH PÓS 3º CICLO: _____

LDH PRÉ 4º CICLO: _____ LDH PÓS 4º CICLO: _____

INR

INR PRÉ PRRT: _____ INR PÓS 1º CICLO: _____

INR PRÉ 2º CICLO: _____ INR PÓS 2 CICLO: _____

INR PRÉ 3º CICLO: _____ INR PÓS 3º CICLO: _____

INR PRÉ 4º CICLO: _____ INR PÓS 4º CICLO: _____

CgA:

PRÉ PRRT: _____ PÓS PRRT: _____

8.3 FICHA PATOLOGIA – MC SSTR2

IDENTIFICAÇÃO	LÂMINA	NEGATIVO	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	INDISPONÍVEL
Lu001						
Lu002						
Lu003						
Lu004						
Lu005						
Lu006						
Lu007						
Lu008						
Lu009						
Lu010						
Lu011						
Lu012						
Lu013						
Lu014						
Lu015						
Lu016						
Lu017						
Lu018						
Lu019						
Lu020						
Lu021						
Lu022						
Lu023						
Lu024						
Lu025						
Lu026						
Lu027						
Lu028						
Lu029						
Lu030						
Lu031						
Lu032						
Lu033						

Lu034						
Lu035						
Lu036						
Lu037						
Lu038						
Lu039						
Lu040						
Lu041						
Lu042						
Lu043						
Lu044						
Lu045						
Lu046						
Lu047						
Lu048						
Lu049						
Lu050						
Lu051						
Lu052						
Lu053						
Lu054						
Lu055						
Lu056						
Lu057						
Lu058						
Lu059						
Lu060						
Lu061						
Lu062						
Lu063						
Lu064						
Lu065						
Lu066						
Lu067						
Lu068						
Lu069						
Lu070						

Lu071						
Lu072						
Lu073						
Lu074						
Lu075						
Lu076						
Lu077						
Lu078						
Lu079						
Lu080						
Lu081						
Lu082						
Lu083						
Lu084						
Lu085						
Lu086						
Lu087						
Lu088						
Lu089						
Lu090						
Lu091						
Lu092						
Lu093						
Lu094						
Lu095						
Lu096						

8.4 FICHA PATOLOGIA – MC SSTR3

IDENTIFICAÇÃO	LÂMINA	NEGATIVO	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	INDISPONÍVEL
Lu001						
Lu002						
Lu003						
Lu004						
Lu005						
Lu006						
Lu007						
Lu008						
Lu009						
Lu010						
Lu011						
Lu012						
Lu013						
Lu014						
Lu015						
Lu016						
Lu017						
Lu018						
Lu019						
Lu020						
Lu021						
Lu022						
Lu023						
Lu024						
Lu025						
Lu026						
Lu027						
Lu028						
Lu029						
Lu030						
Lu031						
Lu032						
Lu033						

Lu034						
Lu035						
Lu036						
Lu037						
Lu038						
Lu039						
Lu040						
Lu041						
Lu042						
Lu043						
Lu044						
Lu045						
Lu046						
Lu047						
Lu048						
Lu049						
Lu050						
Lu051						
Lu052						
Lu053						
Lu054						
Lu055						
Lu056						
Lu057						
Lu058						
Lu059						
Lu060						
Lu061						
Lu062						
Lu063						
Lu064						
Lu065						
Lu066						
Lu067						
Lu068						
Lu069						
Lu070						

Lu071						
Lu072						
Lu073						
Lu074						
Lu075						
Lu076						
Lu077						
Lu078						
Lu079						
Lu080						
Lu081						
Lu082						
Lu083						
Lu084						
Lu085						
Lu086						
Lu087						
Lu088						
Lu089						
Lu090						
Lu091						
Lu092						
Lu093						
Lu094						
Lu095						
Lu096						

8.5 FICHA PATOLOGIA – MC SSTR5

IDENTIFICAÇÃO	LÂMINA	NEGATIVO	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	INDISPONÍVEL
Lu001						
Lu002						
Lu003						
Lu004						
Lu005						
Lu006						
Lu007						
Lu008						
Lu009						
Lu010						
Lu011						
Lu012						
Lu013						
Lu014						
Lu015						
Lu016						
Lu017						
Lu018						
Lu019						
Lu020						
Lu021						
Lu022						
Lu023						
Lu024						
Lu025						
Lu026						
Lu027						
Lu028						
Lu029						
Lu030						
Lu031						
Lu032						
Lu033						

Lu034						
Lu035						
Lu036						
Lu037						
Lu038						
Lu039						
Lu040						
Lu041						
Lu042						
Lu043						
Lu044						
Lu045						
Lu046						
Lu047						
Lu048						
Lu049						
Lu050						
Lu051						
Lu052						
Lu053						
Lu054						
Lu055						
Lu056						
Lu057						
Lu058						
Lu059						
Lu060						
Lu061						
Lu062						
Lu063						
Lu064						
Lu065						
Lu066						
Lu067						
Lu068						
Lu069						
Lu070						

Lu071						
Lu072						
Lu073						
Lu074						
Lu075						
Lu076						
Lu077						
Lu078						
Lu079						
Lu080						
Lu081						
Lu082						
Lu083						
Lu084						
Lu085						
Lu086						
Lu087						
Lu088						
Lu089						
Lu090						
Lu091						
Lu092						
Lu093						
Lu094						
Lu095						
Lu096						

8.6 Submissão na Revista *Pancreas*

Pancreas	
Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of PRRT in NET patients.	
<small>Manuscript Draft</small>	
Manuscript Number:	PANCREAS 21452
Full Title:	Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of PRRT in NET patients.
Short Title:	NLR and PRRT
Article Type:	Full Manuscript
Keywords:	neuroendocrine tumor; biomarker; survival; peptide-related radionuclide therapy
Corresponding Author:	Daniel Buitos, MD, PhD Instituto Nacional de Câncer, Instituto Nacional de Câncer Rio de Janeiro, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Instituto Nacional de Câncer, Instituto Nacional de Câncer
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Beatriz Amada Mathias de Lima, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Beatriz Amada Mathias de Lima, MD Ronaldo Gonçalves, MD Cibele Carnot, MD, PhD Bruno Vilela, MD Carolina Peraz, MD Renata Felix, MD, PhD Michel Carmo, MD Luiz Machado, MD Fernanda Valaman, MD, PhD Rosane Cortes, MD, PhD Priscila Brunati Pujeti, PhD Daniel Buitos, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Introduction: 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) is a palliative therapeutic option for advanced Neuroendocrine Tumors (NETs). The role for biomarkers from full blood count, including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in terms of PRRT response and patients' prognosis is still to be determined. Methods: Medical records from 95 patients with advanced NET and submitted to PRRT between 2010 and 2017 were reviewed, median NLR and PLR were calculated from baseline blood count and dichotomized as high or low. Progression-free survival (PFS) and Overall Survival (OS) were calculated. Results: NLR and PLR median values were 1.8 and 123, respectively. Patients with low NLR had a significantly longer OS (estimated median of 77.5 months, 95% CI: 27.3-127.7) when compared to patients with high NLR (estimated median of 47.7 months, 95% CI: 34.7 - 60.8); $p = 0.04$. Patients with low NLR had a trend towards a longer median PFS when compared to patients with high NLR (estimated median of 77 months (95% CI: 27.3 - 127.7), and 47.7 months, (95% CI: 34.7 - 60.7), respectively $p = 0.08$.

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation

Conclusion: Patients with advanced-stage NET with NLR higher than 1.8 have worse long term clinical outcomes after PRRT.

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation