

# Νευροενδοκρινείς όγκοι: Θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια

Δημήτρης Γ. Παπαμιχαήλ<sup>1</sup> MD, PhD  
 Παρασκευή Ε. Εξαδακτύλου<sup>2</sup> MD  
 Βασιλική Δ. Χατζηπαυλίδου<sup>2</sup> MD

1. Πυρηνικός Ιατρός, Α' Εργαστήριο  
 Ακτινολογίας Πανεπιστημίου  
 Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.  
 2. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής  
 Αντικαρκινικό Νοσοκομείο  
 «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη,  
 Μακεδονία, Ελλάδα

Λέξεις-κλειδιά: Νευροενδοκρινείς όγκοι  
 -Θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια -Λουτέσιο-177  
 -Υττριο-90 -Βισμούθιο-213

## Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Βασιλική Χατζηπαυλίδου,  
 Διευθύντρια Τμήματος Πυρηνικής  
 Ιατρικής, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»,  
 Αλ. Συμεωνίδη 2, Τ.Κ. 54007,  
 Θεσσαλονίκη, Μακεδονία,  
 Ελλάδα  
 Τηλέφωνο: +302310898180  
 hpavlidou@gmail.com

## Received:

26 Φεβρουαρίου 2016

## Accepted revised:

18 Μαρτίου 2016

## Περίληψη

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (neuroendocrine tumors-NET) αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με κοινή εμβρυολογική προέλευση και ποικίλη βιολογική συμπεριφορά, που προέρχονται από κύτταρα του νευροενδοκρινικού συστήματος, του συστήματος APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Χαρακτηρίζονται από υπερέκφραση και των πέντε υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR1-SSTR5) στην κυτταρική τους μεμβράνη και ιδιαίτερος του τύπου 2 (SST2) και ως εκ τούτου ανοίγουν το δρόμο για τη στοχευμένη θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια-reptide receptor radionuclide therapy (PRRT). Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αποτελεί την θεραπευτική επιλογή, με πιθανή την πλήρη ίαση, σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης (λανρεοτιδίνη και οκτρεοτιδίνη) αναστέλλουν τα συμπτώματα των NET και αποτελούν θεραπεία πρώτης εκλογής σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για NET μη παγκρεατικής προέλευσης. Η συστηματική χημειοθεραπεία χορηγείται κυρίως στους ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα. Επί μη ανταπόκρισης της νόσου προτείνεται η θεραπεία με PRRT. Οι ιδανικοί υποψήφιοι για PRRT είναι οι ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο υψηλής και μέτριας διαφοροποίησης. Τα ανάλογα σωματοστατίνης επισημασμένα με <sup>111</sup>In, ύττριο-90 (<sup>90</sup>Y), λουτέσιο-177 (<sup>177</sup>Lu) και βισμούθιο-213 (<sup>213</sup>Bi), συγκεντρώνονται εκλεκτικά στα νεοπλασματικά κύτταρα, προκαλώντας μέγιστη ιστική βλάβη στους όγκους και επηρεάζοντας ελάχιστα τους υγιείς ιστούς και το ανοσοποιητικό σύστημα. Κατά την ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, ανακύπτει το συμπέρασμα πως οι ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο βαθμού 1 ή 2 παρουσιάζουν περισσότερο χρόνο επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης νόσου-PFS (progression free survival) και συνολικής επιβίωσης OS (overall survival), ενώ παράλληλα η ποιότητα ζωής τους είναι καλύτερη, μετά από θεραπεία PRRT σε σχέση με τα ανάλογα σωματοστατίνης, τη χημειοθεραπεία και άλλες στοχευμένες θεραπείες.

Hell J Nucl Med 2016; 19(1): 75-82

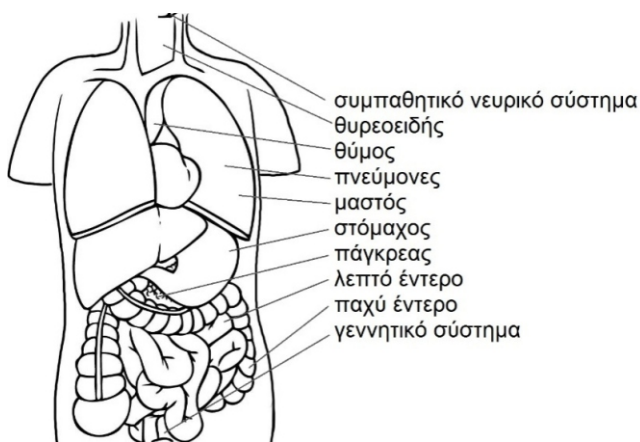
Published online: 1 Απριλίου 2016

## Εισαγωγή

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (neuroendocrine tumors-NET) αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με κοινή εμβρυολογική προέλευση και ποικίλη βιολογική συμπεριφορά, που προέρχονται από κύτταρα του νευροενδοκρινικού συστήματος, το ονομαζόμενο σύστημα amine precursor uptake and decarboxylation (APUD). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού-gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors, (GEP-NET) στους οποίους υπάγονται οι όγκοι του στομάχου, του εντέρου και των νησιδίων του παγκρέατος. Στους NET υπάγονται οι καρκινοειδείς όγκοι, οι όγκοι από χρωμαφινικά κύτταρα (φαιοχρωμο-κυττώματα, παραγαγγλιώματα), ο μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, τα αδενώματα της υπόφυσης, και το καρκίνωμα από τα κύτταρα Merkel του δέρματος και άλλοι [1]. Εντοπίζονται συχνότερα στο γαστρεντερικό σύστημα (72%) και στην αναπνευστική οδό (25%) [2]. Σε ποσοστό λιγότερο από 5%, οι NET προσβάλλουν άλλες δομές του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι ο θύμος, ο μαστός και το γεννητικό σύστημα (Εικόνα 1). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι NET ταξινομούνται ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησής τους σε 3 κατηγορίες, ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εστία ή τη διασπορά της νόσου: στις νεοπλασίες υψηλής και μέτριας διαφοροποίησης (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 < 2% και 2%-20% αντίστοιχα) και στα καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης (Ki-67 > 20%) [3].

Τα νεοπλάσματα αυτά έχουν μικρή επίπτωση, εξελίσσονται βραδέα και διακρίνονται από την ικανότητά τους να εκκρίνουν μία πληθώρα βιοδραστικών ουσιών (αμινών και πολυπεπτιδικών ορμονών) [4] [1]. Ανάλογα με τον αν συνοδεύονται από την εμφάνιση ή μη κλινικών συνδρόμων διακρίνονται στους λειτουργικούς (εκκριτικούς) όγκους ή μη λειτουργικούς όγκους. Οι τελευταίοι γίνονται αντιληπτοί, λόγω των πιεστικών φαινομένων που προκαλούν σε παρακείμενους ιστούς, γεγονός που επεξηγεί και την συχνή

ύπαρξη μεταστατικών εντοπίσεων κατά τη διάγνωσή τους [4]. Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό γνώρισμά τους αποτελεί η υπερέκφραση και των πέντε υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR1- SSTR5) στην κυτταρική τους μεμβράνη και ιδιαίτερος του τύπου 2 (SST2) [5]. Η σωματοστατίνη είναι ένα νευροπεπτίδιο που παράγεται από νευροενδοκρινικά, φλεγμονώδη και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [6]. Επιτελεί μία πληθώρα λειτουργιών όπως η αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης και η καταστολή απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης [7] καθώς και αναστολή κινητικότητας και κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η δράση της πραγματοποιείται μέσω των πέντε υποδοχέων της (SSTR1-SSTR5). Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων της πρωτεΐνης G [1]. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της στο πλάσμα, τα ανάλογα της λανρεοτιδής και οκτρεοτιδής χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς [8].



**Εικόνα 1.** Συνήθεις εντοπίσεις των νευροενδοκρινών όγκων.

Οι NET αντιπροσωπεύουν το 0,5% όλων των κακοηθειών. Η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 2/100.000 [9] και όπως προκύπτει από νεότερα δεδομένα διαρκώς αυξάνεται [10]. Σύμφωνα με την έρευνα των Hallet J και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε στο Οντάριο του Καναδά κατά τη διάρκεια των ετών 1994 έως και 2009, ανευρέθηκαν 5619 νέες περιπτώσεις ασθενών με NET αυξάνοντας τη συχνότητα εμφάνισης από 2.48 στο 5.86/100.000 ετησίως [11].

Τόσο οι απεικονιστικές μέθοδοι υψηλής διακριτικής ικανότητας, όπως το υπερηχογράφημα (US), η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία-endoscopic ultrasonography (EUS), η αξονική τομογραφία-computed tomography (CT), η μαγνητική τομογραφία-magnetic resonance imaging (MRI), όσο και οι εξετάσεις της πυρηνικής ιατρικής όπως η τομογραφική απεικόνιση-single photon emission tomography (SPET) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου-positron emission tomography (PET) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους [12].

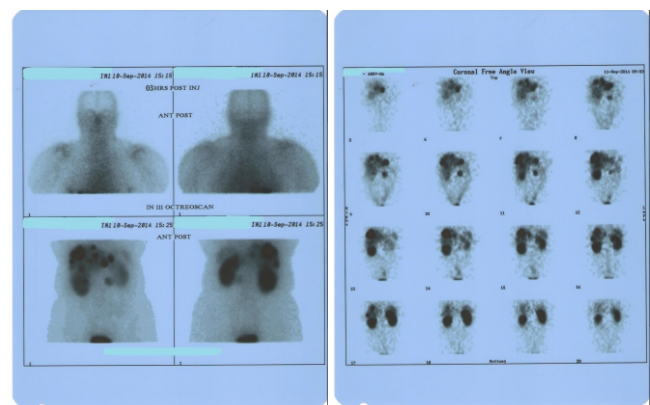
Δυστυχώς κατά τη στιγμή της διάγνωσης, μόνο το 20% περίπου των ασθενών εμφανίζουν περιορισμένη νόσο και επομένως εξαιρέσιμη νεοπλασία [13]. Η συνηθέστερη μεταστατική εντόπιση αφορά το ήπαρ, ενώ οι πνεύμονες, τα οστά και ο εγκέφαλος προσβάλλονται σπανιότερα [14].

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου παραμένει η μοναδική

επιλογή με πιθανή την πλήρη ίαση, σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο [15]. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με ηπατική διασπορά της νόσου κυμαίνεται στο 30% του συνόλου [16]. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης, λανρεοτιδής και οκτρεοτιδής και η ιντερφερόνη-α αναστέλλουν τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου και σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (10%) περιορίζουν τη νόσο [17]. Η συστηματική χημειοθεραπεία χορηγείται κυρίως στους ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα, εκ των οποίων μονάχα το 20%-35% παρουσιάζει ανταπόκριση [18]. Τα κύτταρα των NET παρουσιάζουν συχνά (80%) [19] υπερέκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για τη στοχευμένη θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτιδία-peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).

## Επιλογή των ασθενών

Τα ραδιοεπισημασμένα πεπτιδία συνδέονται στους υποδοχείς σωματοστατίνης στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων. Το σύμπλεγμα υποδοχέως-ραδιοεπισημασμένου πεπτιδίου ενδοκυτταρώνεται στο κυτταρόπλασμα και ακτινοβολεί τον πυρήνα προκαλώντας ανεπανόρθωτες βλάβες στις νουκλεοτιδικές αλυσίδες. Η στοχευμένη θεραπεία PRRT συμπεριλαμβάνεται πλέον στους προτεινόμενους θεραπευτικούς αλγόριθμους για την αντιμετώπιση των NET από τις ιατρικές και επιστημονικές κοινότητες [1, 20, 21]. Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για NET μη παγκρεατικής προέλευσης [22]. Επί μη ανταπόκρισης της νόσου στα ανάλογα σωματοστατίνης, προτείνεται η χορήγηση α-ιντερφερόνης σε λειτουργικούς όγκους και η θεραπεία PRRT σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους (ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εντόπιση), ως θεραπεία δεύτερης φάσης [11]. Οι ιδανικοί υποψήφιοι για PRRT είναι οι ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο (στάδιο 4) υψηλής και μέτριας διαφοροποίησης [23]. Σε ασθενείς με NET χαμηλής διαφοροποίησης ενδείκνυται η χημειοθεραπεία [1].



**Εικόνα 2.** Στατική 3h p.i. και τομογραφική 48h p.i. απεικόνιση με <sup>111</sup>In-octreotide (Octreoscan) σε ασθενή με καρκινοειδές λεπτό έντερο (αργενταφινωμα) με ηπατικές μεταστάσεις.

**Πίνακας 1.** Φυσικά χαρακτηριστικά των συχνότερα χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών ραδιονουκλιδίων.

Ραδιοϊσότοπο	Ακτινοβολία	Ημίσεια ζωή	Εμβέλεια	Μέγιστη ενέργεια εκπομπής
<sup>111</sup> In	Auger + γ	2.8 ημέρες	< 1mm	0.5-25keV (Auger), 245keV (γ)
<sup>90</sup> Y	β	2.67 ημέρες	12mm	2.28MeV
<sup>177</sup> Lu	β+γ	6.68 ημέρες	2mm	500keV (β), 210keV (γ)
<sup>213</sup> Bi	α+β	46 λεπτά	<90μm	8.35MeV (α), 1.96MeV (β)

Προϋπόθεση για PRRT αποτελεί η επαρκής νεφρική λειτουργία, η επαρκής παραγωγή κυττάρων από το μυελό των οστών και η επαρκής συγκέντρωση υποδοχέων σωματοστατίνης στους όγκους [24]. Η ανάδειξη της υπερέκφρασης υποδοχέων σωματοστατίνης, χορηγώντας επισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης με ινδίο-111 (<sup>111</sup>In-octreoscan) ή γάλλιο-68 (<sup>68</sup>Ga), εξασφαλίζει την εκλεκτική συγκέντρωση των θεραπευτικών ραδιοϊσοτόπων: <sup>111</sup>In, ύτριο-90 (<sup>90</sup>Y), λουτέσιο-177 (<sup>177</sup>Lu) και βισμούθιο-213 (<sup>213</sup>Bi) πλάσματικά κύτταρα, έτσι ώστε να προκληθεί μέγιστη βλάβη στους όγκους και ελάχιστη βλάβη στους υγιείς ιστούς και στο ανοσοποιητικό σύστημα [25].

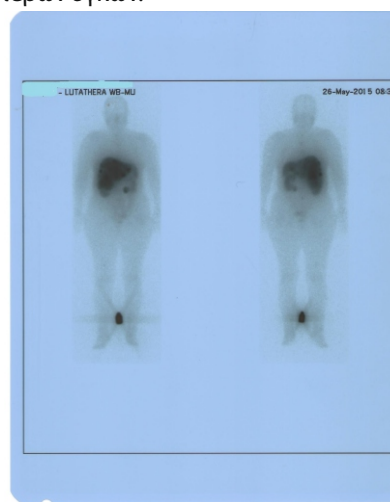
## Ραδιονουκλίδια

Το <sup>111</sup>In χρησιμοποιήθηκε πρώτα για την επισημάνση των αναλόγων σωματοστατίνης (Πίνακας 1). Μολονότι η θεραπεία με <sup>111</sup>In ελέγχει τα συμπτώματα, δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα για τον περιορισμό της νόσου λόγω της μικρής διεισδυτικής ικανότητας των ηλεκτρονίων Auger που εκπέμπονται [26]. Κατά συνέπεια, εισήχθησαν στην κλινική πράξη ραδιοϊσότοπα, τα οποία εκπέμπουν ακτινοβολία μεγαλύτερης ενέργειας και διεισδυσης στους ιστούς.

Το <sup>90</sup>Y εκπέμπει β-ακτινοβολία και εναποθέτει υψηλές δόσεις σε απόσταση έως και 12 χιλιοστά, προκαλώντας κυτταρική βλάβη από την άμεση ακτινοβολήση προερχόμενη από το ίδιο το κύτταρο, αλλά και από την αθροιστική ακτινοβολήση, προερχόμενη από τα γειτονικά κύτταρα [27]. Υπολογίζεται πως το 87% της ενέργειας του <sup>90</sup>Y σε έναν όγκο διαμέτρου 5 εκατοστών εναποτίθεται στην περιοχή του όγκου, ενώ σε έναν όγκο διαμέτρου 2 χιλιοστών εναποτίθεται μονάχα το 20% της ενέργειας του ραδιονουκλιδίων [28].

Ένας άλλος εκπομπός β-ακτινοβολίας είναι το <sup>177</sup>Lu. Εξαιτίας της σύγχρονης εκπομπής γ-ακτινοβολίας επιτρέπει τη θεραπεία, την απεικόνιση και τη δοσιμετρία μετά τη χορήγησή του (Εικόνα 3). Λόγω της μικρότερης διαπερατότητας της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας στους ιστούς, το <sup>177</sup>Lu εναποθέτει το 67% της ενέργειάς του σε έναν όγκο διαμέτρου 2 χιλιοστών και προκαλεί μικρότερη βλάβη στους νεφρούς και το μυελό των οστών. Τελικά, το <sup>90</sup>Y προτιμάται για την θεραπεία μεγάλων όγκων ή όγκων με ετερογενή κατανομή υποδοχών σωματοστατίνης, ενώ το <sup>177</sup>Lu προτιμάται για τη θερα-

πεία μικρότερων όγκων.



**Εικόνα 3.** Απεικόνιση μετά την έγχυση επισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης με <sup>177</sup>Lu σε ασθενή με καρκινοειδές λεπτού εντέρου (αργενταφίνωμα) με ηπατικές μεταστάσεις.

Το <sup>213</sup>Bi εκπέμπει σωματίδια α πολύ υψηλής ενέργειας. Η ενέργεια, η οποία εναποτίθεται στα νεοπλασματικά κύτταρα υπολογίζεται έως και 500 φορές μεγαλύτερη από την ενέργεια των ραδιονουκλιδίων εκπομπής β-ακτινοβολίας [29]. Ενδεικτικά, 1-3 σωματίδια αρκούν για να προκληθεί μη αναστρέψιμη βλάβη σε έναν κυτταρικό πυρήνα και να επέλθει τελικά κυτταρικός θάνατος. Παρά το μικρό χρόνο ημιζωής του ραδιονουκλιδίου (46 λεπτά), η γεννήτρια ακτίνιο-225/<sup>213</sup>Bi επιτρέπει την κλινική εφαρμογή του <sup>213</sup>Bi, παράγοντας το θεραπευτικό ραδιονουκλίδιο κοντά στο χώρο της θεραπείας.

## PRRT με ένα ραδιονουκλίδιο

Η ενδοφλέβια χορήγηση ενός ραδιονουκλιδίου συνιστάται κάθε 6-9 εβδομάδες για 4-5 φορές, έως ότου επιτευχθεί η συνολική επιθυμητή χορηγούμενη ενεργότητα. Η μέγιστη συνολική ενεργότητα περιορίζεται λόγω της προκαλούμενης τοξικότητας στα κριτικά όργανα, δηλαδή στους νεφρούς και σε μικρότερο βαθμό στο μυελό των οστών. Για την προστασία των νεφρών χορηγούνται κατιονικά αμινοξέα

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα μελετών μετά τη θεραπεία PRRT με ένα ραδιονουκλίδιο.

Δημοσίευση	Ραδ/κο	n	CR	MR+PR	SD	PD	OS	PFS
Waldherr C et al. 2001 [36]	<sup>90</sup> Y-dotatoc	41	2%	22%	61%	15	26	-
Waldherr C et al. 2002 [37]	«	36	5%	18%	69%	8%	-	-
Virgolini I et al. 2002 [38]	«	154	-	14%	41%	-	-	-
Paganelli G et al. 2002 [39]	«	87	5%	23%	49%	20%	-	-
Chinol M et al. 2002 [40]	«	111	5%	22%	49%	20%	-	-
Bodei L et al. 2003 [41]	«	21	-	29%	52%	19%	-	-
Bodei L et al. 2004 [42]	«	141	4%	22%	55%	18%	-	-
Valkema R et al. 2006 [43]	«	58	-	21%	50%	29%	36.7	29.3
Forrer F et al. 2006 [44]	«	116	4%	23%	62%	11%	-	-
Staszczak A et al. 2010 [45]	«	46	-	31%	47%	22%	-	37.4
Bushnell DL Jr et al. 2010 [46]	«	90	-	4%	70%	12%	26.9	16.3
Pcwikla JB et al. 2010 [47]	«	60	-	23%	73%	5%	22	17
Pfeifer AK et al. 2011 [48]	«	53	4%	23%	64%	12%	-	29
Imhof A et al. 2011 [49]	«	1109	1%	34%	5%	-	94.6	12.7
Vinjamuri S et al. 2013 [50]	<sup>90</sup> Y dotatoc/tate	67	-	25%	47%	29%	46	-
Romer A et al. 2014 [51]	<sup>90</sup> Y-dotatoc	910	1%	44%	53%	-	35.9	12.7
Kwekkeboom DJ et al. 2008 [52]	<sup>177</sup> Lu-dotatate	310	2%	34%	35%	20%	46	33
Garkavij M et al. 2010 [53]	«	12	-	41%	42%	17%	-	-
Sward C et al. 2010 [54]	«	26	-	38%	50%	13%	-	-
Bodei L et al. 2011 [55]	«	51	2%	53%	27%	18%	-	36
Sansovini M et al. 2013 [56]	«	26	12%	27%	46%	-	-	-
van Vliet EI et al. 2013 [57]	«	266	-	28%	49%	24%	51	23
DelpassandES et al. 2014 [58]	«	37	-	31%	41%	28%	-	-
Paganelli G et al. 2014 [59]	«	43	-	7%	77%	16%	-	36
Ezziddin S et al. 2014 [60]	«	74	-	54%	35%	11%	55	26
Baum RP et al. 2015 [61]	«	58	-	21%	64%	17%	-	13
Kratochwil C, et al. 2014 [62]	<sup>213</sup> Bi-dotatoc	7	14%	28%	44%	-	-	36

N=αριθμός των ασθενών, CR=πλήρη ύφεση, PR=μερική ανταπόκριση, MR=ελάχιστη ανταπόκριση, PD=εξελισσόμενη νόσος, OS=μέση συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα μελετών μετά τη θεραπεία PRRT με <sup>90</sup>Y και <sup>177</sup>Lu.

Δημοσίευση	Μόριο	N	CR	PR	SD	PD	OS	PFS
Kunikowska J et al. 2011 [66]	<sup>90</sup> Y-dotatate	25	-	12%	64%	16%	-	29.4
Seregni E et al. 2014 [67]	«	26	7.7%	34.6%	42.3%	15.4%	-	25
Villard L et al. 2012 [68]	<sup>90</sup> Y-dotatoc	249	2.2%	20.9%	23.9%	-	66.1	10.4
Pfeifer AK et al. 2011 [69]	«	69	7.4%	16.2%	61.8%	14.7%	-	29

N=αριθμός των ασθενών, CR=πλήρη ύφεση, PR=μερική ανταπόκριση, PD=εξελισσόμενη νόσος, OS=μέση συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου.

(διάλυμα λυσίνης±αργινίνης), τα οποία αποτρέπουν την επαναρρόφηση του ραδιονουκλιδίου στα εγγύς σωληνάκια. Η χορήγηση των αμινοξέων επιτυγχάνει μείωση της δόσης ακτινοβολίας των νεφρών 30% κατά μέσο όρο [30], αλλά συχνά προκαλεί ναυτία και τάση για εμετό. Η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας από τους νεφρούς κυμαίνεται 1.1-5.1Gy/GBq μετά τη θεραπεία με <sup>90</sup>Y και 0.3-1.7Gy/GBq μετά τη θεραπεία με <sup>177</sup>Lu [31], ενώ η ικανότητα κάθαρσης της κρεατινίνης μειώνεται ετησίως κατά 7.3% και 3.8%, αντίστοιχα [32]. Η νεφροτοξικότητα εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως είναι ο διαβήτης, η υπέρταση και η προηγηθείσες νεφροτοξικές θεραπείες.

Η αιματολογική τοξικότητα εμφανίζεται συνήθως 4-6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, είναι συνήθως ήπιας μορφής και αναστρέφει σε λίγες εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας. Σοβαρή τοξικότητα, βαθμού 3 ή 4, παρουσιάζεται σε λιγότερο από το 13% των ασθενών μετά από θεραπεία με <sup>90</sup>Y και σε λιγότερο από το 10% των ασθενών μετά από θεραπεία με <sup>177</sup>Lu [33]. Έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας λευχαιμίας με συχνότητα που δεν υπερβαίνει το 2% των ασθενών [34].

Σε πρόσφατη μελέτη, η ομάδα ελέγχου, δηλαδή οι ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε PRRT, παρουσίασε συνολική επιβίωση-overall survival (OS) 22 μήνες και επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου-progression free survival (PFS) 5.5 μήνες [35]. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μετά από θεραπεία PRRT με <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu και <sup>213</sup>Bi. Σημειώνεται η εξέλιξη των θεραπευτικών πρωτόκολλων και η αξιοποίηση αποδοτικότερων ραδιονουκλιδίων με τη πάροδο του χρόνου. Ταυτόχρονα, σχηματίστηκε ένα ραδιοεπισημασμένο πεπτιδίο (dotatate) με 6 έως 9 φορές υψηλότερη συγγένεια για τους υποδοχείς σωματοστατίνης (SST2) [23]. Οι παραπάνω εξελίξεις είχαν ως αποτέλεσμα την αξιοσημείωτη αύξηση των OS και PFS.

## PRRT με δύο ραδιονουκλίδια

Η ιδιότητα του <sup>90</sup>Y να εναποθέτει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε μεταστάσεις μεγάλου μεγέθους και του <sup>177</sup>Lu σε μεταστάσεις μικρότερου μεγέθους οδήγησε εύλογα στο συνδυασμό των δύο ραδιοϊσοτόπων για τη θεραπεία ασθενών με μεταστάσεις ποικίλου μεγέθους. Πληθώρα δημοσιεύσεων περιγράφουν τα αποτελέσματα από το συνδυασμό των ραδιονουκλιδίων και υποστηρίζουν την υπεροχή της μεθόδου (Πίνακας 3), χωρίς να αυξάνεται η τοξικότητα μετά τη θεραπεία [63]. Χαρακτηριστικά, μελέτη με συνολικά 805 ασθενείς αναφέρει πως από τους 157 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με το συνδυασμό <sup>90</sup>Y και <sup>177</sup>Lu, μονάχα το 1.3% των ασθενών εμφάνισε σοβαρή νεφρική τοξικότητα και το 10.9% των ασθενών σοβαρή αιματολογική τοξικότητα [64]. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε 358 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με <sup>90</sup>Y ήταν 2.8% και 14.1% αντίστοιχα, ενώ σε 290 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με <sup>177</sup>Lu ήταν 0 και 3.1% αντίστοιχα.

Συστήνεται η χορήγηση <sup>90</sup>Y συνολικής ενεργότητας 2.5-5.0GBq (68-135mCi) και <sup>177</sup>Lu 5.55-7.4GBq (150-200mCi) ανά 6-16 εβδομάδες [1]. Εκτός από τη διαδοχική εναλλαγή ραδιοϊσοτόπου, αναφέρεται στη βιβλιογραφία η ταυτόχρονη χορήγηση δύο ραδιονουκλιδίων. Μία δοσιμετρική μελέτη υπολόγισε τη βέλτιστη αναλογία της ενεργότητας του <sup>90</sup>Y και <sup>177</sup>Lu για όγκους διαμέτρου 2-3 χιλιοστά και κατέληξε στην αναλογία 25%-75% [65].

## PRRT σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με NET χαμηλής διαφοροποίησης (βαθμός 3) ή εξελισσόμενης νόσου [1]. Ο συνηθέστερος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων για NET χαμηλής διαφοροποίησης είναι η σισπλατίνη και η ετοποσίδη. Ανταπόκριση της νόσου παρουσιάζει το 42-67% των ασθενών με μικρή όμως διάρκεια (8-9 μήνες) [70]. Η στρεπτοζοκίνη (STZ) έχει καθιερωθεί για τη θεραπεία των ασθενών με εξελισσόμενη νόσο, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για γαστροεντεροπαγκρεατικούς όγκους. Ο συνδυασμός STZ και 5-φθοριουρα-

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα μελετών μετά το συνδυασμό PRRT και χημειοθεραπείας (ΧΜΘ).

Δημοσίευση	Ραδ/κο	ΧΜΘ	n	CR	PR	SD	PD
Claringbold PG et al. 2012 [77]	<sup>177</sup> Lu	Capecitabine+ temozolomide	35	15%	38%	38%	10%
Kong G et al. 2014 [78]	<sup>177</sup> Lu	5-FU	68	-	39%	29%	7%
Claringbold PG et al. 2015 [79]	<sup>177</sup> Lu	everolimus	16	-	44%	56%	-

*N=αριθμός των ασθενών, CR=πλήρη ύφεση, PR=μερική ανταπόκριση, P=εξελισσόμενη νόσος, OS=μέση συνολική επιβίωση, PFS=επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου.*

κίλης (5-FU) ή/και δοξορουβικίνης επιφέρει ανταπόκριση της νόσου σε ποσοστό 35%–40% των ασθενών [1].

Νεότερες χημειοθεραπευτικοί μέθοδοι, όπως ο συνδυασμός της καπεσιταβίνης (πρόδρομος της 5-FU) και της τεμοζολαμίδης, η σουνιτινίπη (αναστολέας υποδοχέων τυροσινικών κινασών) και η εβερολίμη (αναστολέας του στόχου της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) υπόσχονται καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, αλλά προκαλούν αιματολογική τοξικότητα σε υψηλά ποσοστά [24, 73, 74]. Η ανταπόκριση των NET βαθμού 1 και 2 στη χημειοθεραπεία παραμένει χαμηλή (7%–20%) και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα [1].

Έχει διαπιστωθεί πως ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ευαισθητοποιούν τα καρκινικά κύτταρα στην ακτινοβολία [75]. Ο συνεργικός συνδυασμός των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και των ραδιονουκλιδίων έχει τη δυναμική να ενισχύσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και να αυξήσει το χρόνο επιβίωσης ελεύθερο εξέλιξης της νόσου (έως και 40 μήνες έναντι <18 μήνες με χημειοθεραπεία) [1]. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μελετών μετά από το συνδυασμό PRRT και χημειοθεραπείας.

## Άλλες μέθοδοι

Οι επιπλοκές από τις ηπατικές μεταστάσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο [5]. Η χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών εντοπίσεων ενδείκνυται όταν οι εστίες περιορίζονται σε έναν ηπατικό λοβό ή σε δύο γειτονικούς λοβούς. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις επιλέγεται μια διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση, όπως είναι ο ενδαρτηριακός εμβολισμός (TAE), ο χημειοεμβολισμός (TACE), η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοκύματα (RFA) και ο ραδιοεμβολισμός ή αλλιώς εκλεκτική εσωτερική ραδιοθεραπεία (SIRT) [5].

Μία εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων αποτελεί η ενδαρτηριακή έγχυση επισημασμένων πεπτιδικών αναλόγων της σωματοστατίνης μετά από υπερεκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η εναπόθεση μεγαλύτερης συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου απευθείας στις εστίες

του ήπατος συγκριτικά με την ενδοφλέβια έγχυση και συνεπώς προκαλείται μεγαλύτερη βλάβη στις εστίες [80]. Μία από τις πρώτες μελέτες ενδαρτηριακής έγχυσης πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα [81]. Δεκαεπτά ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία χωρίς νεφρική, ηπατική ή μυελική τοξικότητα ενώ 8 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση της νόσου ακτινολογικά. Στη συνέχεια, άλλη μελέτη υπολόγισε τη συγκέντρωση του αναλόγου της σωματοστατίνης dotatoc στις ηπατικές εστίες μετά από εκλεκτική ενδαρτηριακή έγχυση 3.75 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη συγκέντρωση μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του [82].

Η θεραπεία PRRT επιλέγεται εναλλακτικά ως προεγχειρητική θεραπεία (νεοεπικουρική-*neoadjuvant therapy*), έτσι ώστε να γίνει εφικτή η χειρουργική αφαίρεση των εστιών στο ήπαρ [1]. Ενδεικτικά, μία μελέτη που περιελάμβανε 29 ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο είχε ως σκοπό την εκτίμηση του θεραπευτικού οφέλους της προεγχειρητικής θεραπείας PRRT [83]. Η χειρουργική εξαίρεση των εστιών κρίθηκε εφικτή σε 9 ασθενείς (31% του συνόλου) μετά τη θεραπεία. Ο μέσος χρόνος PFS των ασθενών που χειρουργήθηκαν ήταν 69 μήνες, εν αντιθέσει με τον μέσο χρόνο PFS των ανεγχείρητων ασθενών που ήταν 49 μήνες.

*Συμπέρασμα*, οι ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο βαθμού 1 ή 2 παρουσιάζουν περισσότερο χρόνο PFS και OS μετά από θεραπεία PRRT σε σχέση με τα ανάλογα σωματοστατίνης, τη χημειοθεραπεία και άλλες στοχευμένες θεραπείες. Επιπροσθέτως, η θεραπεία PRRT βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, μειώνοντας τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα. Για τους παραπάνω λόγους, η θεραπεία PRRT έχει επικρατήσει ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης των ανεγχείρητων NET υψηλής και μέτριας διαφοροποίησης.

## Βιβλιογραφία

1. Σκούρα Ε, Δατσέρης Ι. Η συμβολή του Octreoscan, του MIBG και του PET-scan στη διάγνωση των Νευροενδοκρινικών όγκων. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* 2008; 7 (1): 47-55
2. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(5): 800-16.
3. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18Suppl 1: S1-16.

4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.
5. Sun L, Coy DH. Somatostatin and its Analogs. *Curr Drug Targets* 2016; 17(5):529-37.
6. Benali N, Ferjoux G, Puente E et al. Somatostatin receptors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:27-32.
7. Gerasimou G, Moralidis E, Gotzamani-Psarrakou A. Somatostatin receptor imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in gastro-intestinal tract and lung neuroendocrine tumors-Impact on targeted treatment. *Hell J Nucl Med* 2010; 13(2): 158-62.
8. Pawlikowski M, Melań-Mucha G. Somatostatin analogs-from new molecules to new applications. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(6): 608-13.
9. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1:3-7.
10. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 20; 26(18):3063-72
11. Hallet J, Law CH, Cukier M et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 15; 121(4):589-97.
12. Souftas VD, Chatzistefanou A. Currently applied cross-sectional diagnostic modalities and imaging guided interventional modalities for treatment of neuroendocrine tumors. *Hell J Nucl Med* 2011; 14(3):213-8.
13. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
14. Mallory GW, Fang S, Giannini C et al. Brain carcinoid metastases: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2013; 118:889-95.
15. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-76.
16. Modlin IM, Lye KD, Kidd M et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 15; 97(4):934-59.
17. Eriksson B, Öberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl 2):S31-8.
18. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E et al. ENETS Consensus Guidelines for Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90:214-9.
19. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:368-77.
20. O' Berg K, Hellman P, Ferolla P et al. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii120-3.
21. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2):220-6.
22. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):8-19.
23. Maecke HR, Reubi JC. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med* 2011; 52(6):841-4.
24. Fani M, Maecke HR, Okarvi SM. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* 2012; 2(5):481-501.
25. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40(2):78-88.
26. Valkema R, De Jong M, Bakker WH et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>111</sup>In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002; 32(2): 110-22.
27. Minarik D, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M. Evaluation of quantitative <sup>90</sup>Y SPECT based on experimental phantom studies. *Physics in Medicine and Biology* 2008; 53(20):5689-703.
28. Siegel JA, Stabin MG. Absorbed fractions for electrons and beta particles in spheres of various sizes. *J Nucl Med* 1994; 35(1):152-6.
29. Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted  $\alpha$ -particle radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2013; 1; 19(3):530-7.
30. Chinol M, Bodei L, Cremonesi M et al. Receptor-mediated radiotherapy with <sup>90</sup>Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* 2002; 32(2): 141-7.
31. Cremonesi M, Botta F, Di Dia A et al. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54:37-51.
32. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with <sup>90</sup>Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and <sup>177</sup>Lu-DOTA(0), Tyr(3)- octreotate. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1):835-91S.
33. Bodei L, Cremonesi M, Kidd M et al. Peptide receptor radionuclide therapy for advanced neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin* 2014; 24(3):333-49.
34. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J et al. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1):R1-8.
35. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; Feb; 364(6):501-13.
36. Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. The clinical value of [<sup>90</sup>Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumors: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12:941-5.
37. Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43:610-6.
38. Virgolini I, Britton K, Buscombe J et al. In- and <sup>90</sup>Y-DOTA-Ianreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002; 32(2): 148-55.
39. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz-Junak D et al. <sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66(6):393-8.
40. Chinol M, Bodei L, Cremonesi M et al. Receptor-mediated radiotherapy with <sup>90</sup>Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* 2002; 32(2): 141-7.
41. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(2): 207-16.
42. Bodei L, Cremonesi M, Grana C et al. Receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(7): 1038-46.
43. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(2): 147-56.
44. Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 2006; Jan-Febr; 26(1B): 703-7.
45. Sowa-Staszczak A, Pach D, Kunikowska J et al. Efficacy and safety of <sup>90</sup>Y-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumours. *Endokrynol Pol* 2011; 62(5):392-400.
46. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS et al. <sup>90</sup>Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28(10):1652-9.

47. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 787-94.
48. Pfeifer AK, Gregersen T, Grønbaek H et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011; 93(3): 189-96.
49. Imhof A, Brunner P, Marinček N et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2416-23.
50. Vinjamuri S, Gilbert TM, Banks M et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATATE/<sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumours: assessment of response, survival and toxicity. *Br J Cancer* 2013; 108(7): 1440-8.
51. Romer A, Seiler D, Marinček N et al. Somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA]-TOC versus [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(2): 214-22.
52. Kwekkeboom DJ, Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2124-30.
53. Garkavij M, Nickel M, Sjogreen-Gleisner K et al. <sup>177</sup>Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010; 116(4 Suppl): 1084-92.
54. Swärd C, Bernhardt P, Ahlman H et al. [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0-Tyr 3]-octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney. *World J Surg* 2010; 34(6): 1368-72.
55. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(12): 2125-35.
56. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 97(4): 347-54.
57. Jvan Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ et al. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2013; 54(10): 1689-96.
58. Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. *Pancreas* 2014; 43: 518-25.
59. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A et al. <sup>177</sup>Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10): 1845-51.
60. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2014; 55: 183-90.
61. Baum RP, Wahl RL. Third Theranostics World Congress on Gallium-68 and PRRT: Abstracts. *J Nucl Med* 2015; 56 Suppl 2: 2A-30.
62. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(11): 2106-19.
63. Seregni E, Maccauro M, Chiesa C et al. Treatment with tandem [<sup>90</sup>Y]DOTA-TATE and [<sup>177</sup>Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(2): 223-30.
64. Castellano D, Grande E, Valle J et al. Expert consensus for the management of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75(6): 1099-114.
65. Walrand S, Hanin FX, Pauwels S et al. Tumour control probability derived from dose distribution in homogeneous and heterogeneous models: assuming similar pharmacokinetics, <sup>125</sup>Sn-<sup>177</sup>Lu is superior to <sup>90</sup>Y-<sup>177</sup>Lu in peptide receptor radiotherapy. *Phys Med Biol* 2012; 57(13): 4263-75.
66. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(10): 1788-97.
67. Seregni E, Maccauro M, Chiesa C et al. Treatment with tandem [<sup>90</sup>Y]DOTATATE and [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(2): 223-30.
68. Villard L, Romer A, Marinček N et al. Cohort study of somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC versus [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC plus [<sup>177</sup>Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(10): 1100-6.
69. Pfeifer AK, Gregersen T, Gronbaek H et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 189-96.
70. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
71. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-71.
72. Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG et al. Treatment with combined streptozocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 53-8.
73. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM. Effective treatment of neuroendocrine tumors with temozolomide and capecitabine. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2005; 23(16): suppl 4216.
74. Yao JC, Shah MH, Ito T. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-23.
75. Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA et al. Phase II study of radiolabeled peptide <sup>177</sup>Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2): 302-11.
76. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): R53-73.
77. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiolabeled <sup>177</sup>Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27(9): 561-9.
78. Kong G, Thompson M, Collins M et al. Assessment of predictors of response and long-term survival of patients with neuroendocrine tumour treated with peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10): 1831-44.
79. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrineTumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015; 30(6): 261-9.
80. Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiolabeled peptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(5): 595-602.
81. Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D et al. Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1827-37.
82. Kratochwil C, Giesel FL, López-Benítez R et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(10): 2899-905.
83. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR et al. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2015; 56(11): 1647-53.



## Neuroendocrine tumors: Peptide receptors radionuclide therapy (PRRT)

Dimitris G. Papamichail<sup>1</sup> MD, PhD, Paraskevi E. Exadaktylou<sup>2</sup> MD, Vasiliki D. Chatzipavlidou<sup>2</sup> MD

1. 1st Laboratory of Radiology of Athens University, Aretaieion Hospital, 2. Nuclear Medicine department Anticancer hospital "Theageneion" Thessaloniki, Macedonia, Greece

### Abstract

Neuroendocrine tumors (neuroendocrine tumors-NET) are a heterogeneous group of neoplasms with a common embryological origin and diverse biological behavior, derived from cells of the neuroendocrine system, the system APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). They are characterized by overexpression of all five somato-

statin receptors (SSTR1-SSTR5), particularly type 2 (SST2). Surgical resection of the tumor is the treatment option, with a possibility of complete remission in patients with limited disease. Somatostatin analogs (octreotide and lanreotide) are the treatment of choice in patients with residual disease, particularly when it comes to NET non-pancreatic origin. Systemic chemotherapy is administered primarily to patients with poorly differentiated carcinomas. PRRT treatment is recommended in case of non-responsiveness of the disease. The ideal candidates for PRRT are patients with unresectable disease of high and intermediate differentiation. Somatostatin analogs radiolabelled with Indium-111 (<sup>111</sup>In), Yttrium-90 (<sup>90</sup>Y), Lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu) and Bismuth-213 (<sup>213</sup>Bi), are selectively concentrated in the tumor cells, causing maximum tissue damage to tumors and with fewer effects on healthy tissue and the immune system. In the current review, it was demonstrated that patients with unresectable grade 1 or 2 disease showed increased PFS (progression free survival) and OS (overall survival), while quality of life was improved after PRRT treatment as compared to somatostatin analogs, chemotherapy and other targeted therapies.