

DATI FINALI SULLA SOPRAVVIVENZA NELLO STUDIO NETTER-1 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE + OCTREOTIDE LAR VS OCTREOTIDE LAR AD ALTE DOSI NEI PAZIENTI CON NEN DEL MIDGUT)

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono considerate rare, ma c'è un *trend* in aumento di incidenza e prevalenza, anche legato probabilmente a diagnosi migliore e più precoce (1-2). In considerazione della lenta crescita e di una sintomatologia aspecifica o spesso anche assente, può accadere che la diagnosi di NEN avvenga in fase avanzata di malattia, quando non può più essere presa in considerazione l'opzione chirurgica. Tra le alternative terapeutiche per il trattamento dei pazienti affetti da NEN in stadio avanzato (analoghi della somatostatina, terapie *target*, chemioterapia, trattamenti loco-regionali delle metastasi epatiche, ecc), la terapia radio-recettoriale (PRRT) ha guadagnato un posto centrale nel corso degli anni.

Terapia radio-recettoriale: concetti di base e meccanismo d'azione

La PRRT trova il proprio **razionale** nell'espressione, da parte delle NEN, dei recettori per la somatostatina (SSTR) (3). La presenza di tali recettori può essere documentata in vivo, mediante l'*imaging* medico-nucleare che utilizza analoghi della somatostatina radio-marcati. Attualmente vengono utilizzati i DOTA-peptidi, marcati con l'isotopo ⁶⁸Ga, che emette positroni rilevabili in PET/TC. Tale metodica si è dimostrata superiore, in termini di accuratezza diagnostica, rispetto all'Octreoscan marcato con ¹¹¹In (4).

La **positività dell'imaging** medico-nucleare, che documenta un'adeguata captazione del radio-peptide, rappresenta un **pre-requisito** fondamentale per la **selezione** del paziente candidato alla PRRT (5).

Il **meccanismo d'azione** dei radio-farmaci utilizzati per la PRRT, che nel corso degli anni sono stati prevalentemente ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATOC/DOTATATE, prevede l'internalizzazione del complesso recettore-peptide mediante endocitosi, che consente il rilascio di radiazioni cito-tossiche direttamente sulle cellule bersaglio (6).

Terapia radio-recettoriale: dagli studi iniziali all'approvazione del Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide

Il trattamento delle NEN con analoghi radio-marcati della somatostatina è stato utilizzato per la prima volta agli inizi degli anni '90. Nel corso di più di vent'anni d'esperienza sono stati pubblicati per lo più studi di fase I-II e studi retrospettivi, difficilmente confrontabili per l'ampia eterogeneità (popolazione di pazienti, tipi di NEN, radio-farmaci e isotopi radioattivi, dosi e schemi terapeutici). Nonostante tale eterogeneità, tuttavia, gli studi di efficacia hanno documentato in un'elevata percentuale di pazienti il controllo della malattia, in termini di risposta (parziale e completa) o di stabilizzazione (7-9). A fronte dei risultati di efficacia, inoltre, la PRRT si è dimostrata ben tollerata in termini di tossicità (10-11).

Solo nel 2017 è stato pubblicato il primo studio di fase 3 sulla PRRT (**NETTER-1**): uno studio multicentrico, randomizzato, che ha confrontato in 229 pazienti con NEN dell'intestino medio metastatici o localmente avanzati, inoperabili, in progressione, istologicamente comprovati e positivi agli SSTR, il trattamento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (4 dosi da 7.400 MBq ogni 8 settimane) + 30 mg di octreotide (OCT) ogni 4 settimane *versus* alte dosi di OCT (60 mg ogni 4 settimane) per il controllo dei sintomi. L'**endpoint primario** dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata secondo i criteri RECIST 1.1 per i tumori solidi. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE era associato a un **beneficio significativo**. La **PFS** è stata significativamente diversa tra i gruppi di trattamento ($p < 0.0001$) e i risultati dell'analisi *ad interim* hanno suggerito una sopravvivenza globale (OS) più lunga con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE rispetto a OCT LAR ad alte dosi. Al momento dell'analisi *ad interim*, non era stata raggiunta la mediana della PFS per ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, mentre quella per OCT LAR era di 8.5 mesi. Gli autori hanno riportato una riduzione del 79% del rischio di progressione o morte nei pazienti trattati nel braccio PRRT rispetto al braccio di controllo. La tossicità complessiva, infine, era limitata (sindrome mielo-displasica nel 2%) (12).

Lo studio NETTER-1 ha portato all'approvazione del primo radio-farmaco che ha completato il processo di registrazione, inserito dall'AIFA fra i farmaci innovativi, il Lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Tale radio-farmaco, disponibile in Italia dal mese di maggio 2019, è **registrato con questa indicazione**: trattamento dei tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET) ben differenziati, G1 e G2, in progressione, non asportabili o metastatici, positivi agli SSTR. Sebbene nel NETTER-1 siano stati inclusi solo pazienti *midgut*,



l'approvazione di ^{177}Lu -DOTATATE è stata estesa anche ai NET pancreatici (panNET), grazie ai risultati dello studio Erasmus, che aveva valutato sicurezza ed efficacia di ^{177}Lu -DOTATATE in un'ampia popolazione di pazienti (casistica mista), documentando che i pazienti con panNET, avevano OS più lunga (71 mesi) rispetto agli altri (13). Infine, un'analisi dello studio NETTER-1 ha dimostrato che, oltre a migliorare la PFS, ^{177}Lu -DOTATATE fornisce un significativo beneficio in termini di **qualità di vita** rispetto all'OCT ad alte dosi (14).

NETTER-1: risultati dell'analisi finale e commento

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'analisi finale dello studio NETTER-1, eseguita dopo cinque anni dalla randomizzazione dell'ultimo paziente.

L'**OS mediana** è risultata di 48.0 mesi (IC 95% 37.4-55.2) nel braccio PRRT vs 36.3 mesi (IC 95% 25.9-51.7) nel braccio di controllo. Tale differenza non è statisticamente significativa, ma questo risultato è stato potenzialmente inficiato da un alto numero di *cross-over*. Nel braccio di controllo infatti, 41/114 pazienti (36%) sono passati al trattamento con ^{177}Lu -DOTATATE durante il *follow-up* a lungo termine, in seguito a progressione. L'OS mediana, corretta tenendo conto del *cross-over*, è risultata di 30.9 mesi nel gruppo di controllo. Si è quindi registrata una differenza tra i due gruppi di trattamento, con una tendenza clinicamente significativa verso il miglioramento della OS mediana di 11.7 mesi in favore del ^{177}Lu -DOTATATE, da considerarsi clinicamente rilevante.

Inoltre, il ^{177}Lu -DOTATATE ha ottenuto un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo in termini di **PFS**, che rappresentava l'*endpoint* primario dello studio (HR 0.18, $p < 0.0001$).

Inoltre, un altro punto cruciale è che non sono stati segnalati nuovi **eventi avversi** gravi correlati al trattamento durante il *follow-up* a 5 anni (15).

I risultati dell'analisi finale del NETTER-1 hanno confermato che la PRRT rappresenta un trattamento sistemico efficace e sicuro e un'importante opportunità terapeutica per i pazienti GEP-NET. Sulla base di tali evidenze, la PRRT è ormai inserita negli algoritmi terapeutici clinici delle principali società scientifiche. Tuttavia, sebbene ad oggi l'indicazione alla PRRT nei GEP-NET sia quella di trattamento di seconda linea dopo il fallimento degli analoghi della somatostatina, nelle principali linee guida internazionali non c'è accordo su quale debba essere la corretta sequenza di trattamento. È auspicabile che nel prossimo futuro possa registrarsi un accordo tra le diverse linee guida internazionali nell'indicare il corretto posizionamento della PRRT negli algoritmi terapeutici, al fine di una sempre più appropriata gestione del paziente nella nostra pratica clinica.

Bibliografia

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* [2017, 3: 1335-42](#).
2. 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, 121: 589-97](#).
3. Oberg KE, Reubi JC, Kwakkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* [2010, 139, 742-53](#).
4. Graham MM, Gu X, Ginader T, et al. ^{68}Ga -DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* [2017, 58, 1452-8](#).
5. Virgolini IJ, Gabriel M, von Guggenberg E, et al. Role of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* [2009, 45 suppl 1: 274-91](#).
6. Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, et al. Overview of radiolabeled somatostatin analogs for cancer imaging and therapy. *Molecules (Basel)* [2020, 25: 4012](#).
7. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ^{177}Lu -octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* [2014, 41: 205-10](#).
8. Vinjamuri S, Gilbert TM, Banks M, 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. *Br J Cancer* [2013, 108: 1440-8](#).
9. Filice A, Fraternali A, Frasoldati A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: a single centre experience. *J Oncol* [2012, 2012: 320198](#).

10. Van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. GEP-NETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: R1-8](#).
11. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2015, 42: 5-19](#).
12. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2017, 376: 125-35](#).
13. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* [2017, 23: 4617-24](#).
14. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, 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. *J Clin Oncol* [2018, 36: 2578-84](#).
15. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al; NETTER-1 investigators. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [2021, 22: 1752-63](#).