

## TRATTAMENTO RADIO-RECETTORIALE CON <sup>177</sup>LUTEZIO NEI NET AVANZATI

### Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) sono stati tradizionalmente considerati neoplasie rare, ma nelle ultime tre decadi la loro prevalenza è aumentata di quasi 5 volte. Spesso, complici la lenta crescita e una sintomatologia aspecifica, i NET vengono diagnosticati in fase avanzata di malattia, cosa che ne rende impossibile la reseccabilità. Le alternative terapeutiche alla chirurgia per il trattamento dei pazienti affetti da NET comprendono gli analoghi della somatostatina, la terapia radio-recettoriale (PRRT), le terapie a bersaglio molecolare, la chemioterapia, i trattamenti loco-regionali delle metastasi epatiche, la radioterapia in caso di localizzazioni scheletriche e, qualora necessario, una terapia farmacologica atta a controllare gli effetti di una eventuale sindrome endocrina nei NET funzionanti.

Il trattamento dei NET con analoghi radio-marcanti della somatostatina inizia negli anni '90. L'octreotide marcato con Lutetio-177 (<sup>177</sup>Lu-oxodotretotide) è il primo radio-farmaco che ha completato il processo di registrazione, inserito dall'AIFA fra i farmaci innovativi e **disponibile in Italia dal maggio 2019** (1). Ha **indicazione** per il trattamento dei NET gastro-entero-pancreatici (GEP) ben differenziati, G1 e G2, in progressione, non asportabili o metastatici, positivi per i recettori della somatostatina.

Una recente **metanalisi** (2) ha valutato l'efficacia terapeutica della PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTATOC nei NET inoperabili o metastatici.

### Metodi

Sono stati inclusi *trial* clinici randomizzati di alta qualità (n > 10 pazienti) sulla PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTATOC nei pazienti adulti con NET, pubblicati fino al 30 aprile 2019. Nello specifico sono stati inclusi **22 studi**, comprendenti **1758 pazienti** trattati.

Gli **outcome** primari sono stati il grado di risposta (*Disease Response Rate*, DRR) e il grado di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR).

La risposta tumorale è stata valutata mediante i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), RECIST 1.1 e SWOG (*Southwest Oncology Group*).

Per valutare e quantificare l'eterogeneità tra gli studi sono stati usati i test Q di Cochrane e I<sup>2</sup>.

### Risultati per sottogruppi (tassi aggregati)

**Gruppo RECIST.** Sono stati analizzati 8 studi che hanno valutato 478 pazienti:

- DRR 0.33 (IC95% 0.25-0.42, P < 0.006);
- DCR 0.79 (IC95% 0.75-0.83, P = 0.62).

**Gruppo RECIST 1.1.** Sono stati analizzati 10 studi che hanno valutato 1127 pazienti:

- DRR 0.35 (IC95% 0.26-0.45, P < 0.001);
- DCR 0.83 (IC95% 0.78-0.88, P < 0.001).

**Gruppo SWOG.** Sono stati analizzati 5 studi che hanno valutato 459 pazienti:

- DRR 0.25 (IC95% 0.14-0.36, P < 0.001);
- DCR 0.82 (IC95% 0.74-0.89, P < 0.02).

Da questi risultati, emerge un'efficacia terapeutica promettente della PRRT con <sup>177</sup>Lu nel trattamento dei NET avanzati.

### Commento

Sebbene la metanalisi mostri come la PRRT con <sup>177</sup>Lu abbia un'efficacia incoraggiante, occorre precisare che il test statistico I<sup>2</sup> ha mostrato **eterogeneità tra gli studi**, dovuta a vari fattori (selezione dei pazienti *in primis*).

Tuttavia, il NETTER-1, ossia lo studio di fase III che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, ha mostrato come nel braccio trattato con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (in confronto con alte dosi di octreotide LAR):

- la DRR (RECIST 1.1) sia stata del 18% vs 3% (P < 0.001);
- i pazienti sopravvissuti più di 20 mesi siano stati 65.2% vs 10.8%;
- la sopravvivenza libera da progressione sia stata di 28.4 vs 8.3 mesi (P < 0.001).



Da un'analisi del NETTER-1 è inoltre emerso che la *Quality of Life* (QoL) dei pazienti migliora nel 40-70% dei casi. In un altro studio non è stato riscontrato alcun impatto significativo su leucociti o piastrine e non è stata osservata tossicità renale durante la PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC e nei 24 mesi successivi (2).

In **conclusione**, tale metanalisi dimostra che l'effetto terapeutico della PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate/octreotide nei pazienti con NET avanzati è promettente. Inoltre, l'efficacia della PRRT nel controllo della sindrome endocrina e della QoL dei pazienti con GEP-NET (anche G3) è sostenuta da vari studi clinici pubblicati e/o in corso (3-6).

### Bibliografia

1. Grimaldi F, Versari A, Fazio N. Novità sulla terapia radio-recettoriale (PRRT). AME Breaking News [14/2019](#).
2. Wang LF, Lin L, Wang MJ, et al. The therapeutic efficacy of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: a metanalysis. *Medicine* [2020, 99: e19304](#).
3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2017, 376: 125-35](#).
4. Khan S, Krenning EP, Essen MV, et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0,Tyr<sup>3</sup>]Octreotate. *J Nucl Med* [2011, 52: 1361-8](#).
5. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate in the phase III NETTER-1 trial. *J Clin Oncol* [2018, 36: 2578-84](#).
6. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* [2019, 26: 227-39](#).