

VALIDAZIONE ESTERNA DI PUNTEGGIO CLINICO PER PAZIENTI NEN CANDIDATI A PRRT

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

La terapia radio-recettoriale (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy* - PRRT) con lutezio-177 (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE rappresenta un'opzione terapeutica per il trattamento delle neoplasie neuroendocrine gastro-entero-pancreatiche (GEP-NEN) ben differenziate, in progressione, non resecabili o metastatiche, che esprimono i recettori per la somatostatina. Sebbene sia ampiamente dimostrata l'efficacia anti-tumorale della PRRT in questo contesto clinico, rimangono controversi gli aspetti sulle terapie sequenziali, sul *timing* ottimale per l'avvio della PRRT e sulla tipologia di pazienti ideali da candidare a tale terapia (1,2).

Ad oggi non esistono punteggi prognostici in grado identificare precocemente i pazienti che possano beneficiare della PRRT. Das et al hanno identificato un **punteggio clinico** (PC) correlato alla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) in pazienti candidati a PRRT (3) e gli stessi autori hanno condotto un recente studio con l'obiettivo di validarne il ruolo prognostico in una coorte di pazienti con NEN ben differenziati (4).

Metodi

Nello **studio di coorte multicentrico** sono stati inclusi pazienti con diagnosi di NEN ben differenziato candidati a PRRT con ¹⁷⁷Lu-dotatate dal 2016 al 2020. Per ognuno è stato generato un PC secondo il sistema in tabella (3).

Descrizione del punteggio clinico (PC) attribuito per ciascuna categoria inclusa nel calcolo			
	Punti attribuiti		
	0	1	2
Sintomi con necessità di trattamento	Nessuno	Sintomi di grado 1: <ul style="list-style-type: none"> • edemi arti inferiori responsivi a terapia diuretica • ostruzione intestino tenue (< 1 ogni 3 mesi) 	Sintomi di grado ≥ 2: <ul style="list-style-type: none"> • ostruzione recidivante intestino tenue (≥ 1 ogni 3 mesi); • edemi arti inferiori refrattari a terapia diuretica; • sazietà precoce
Massa tumorale in organi critici	Nessuno dei successivi	Moncone vaso mesenterico, moncone vena cava superiore/ inferiore, coinvolgimento epatico 25-49%, metastasi ossee asintomatiche (≥ 5), metastasi ossee sintomatiche (qualsiasi numero) o voluminosa linfadenopatia mediastinica	Cuore, orbite, cervello, sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento epatico ≥ 50%, idronefrosi, stenosi pilorica, inglobamento dei vasi mesenterici, fratture patologiche, coinvolgimento midollo spinale o compressione tracheo-bronchiale
PRRT non eseguibile per sede tumore primario	NET del pancreas	NET del tratto gastro-intestinale/ polmonare/a primitività sconosciuta	NET del timo
Presenza di carcinosi peritoneale	Assente	Presente	Non applicabile
Precedente terapia sistemica	Solo analogo della somatostatina	Analogo della somatostatina + altri agenti non chemioterapici (es. sunitinib, everolimus)	Chemioterapia (usata appropriatamente)



La risposta post-PRRT è stata valutata secondo i criteri RECIST 1.1., mediante *imaging* radiologico (TC o RM) da radiologi indipendenti non a conoscenza del PC del paziente. L'**outcome primario** era la PFS, definita come il tempo intercorso dall'inizio del trattamento (PRRT o altra terapia) alla progressione di malattia o decesso e valutata mediante metodo di Kaplan-Meier. Per analizzare l'associazione tra PC e risultati, è stato utilizzato il modello dei rischi di Cox corretto per dimensioni della neoplasia, *grading* tumorale, dose e cicli di PRRT.

Risultati

Nella **coorte di validazione** sono stati inclusi **126 pazienti** (età mediana 63.6 anni, IQR 52.9-70.7; 64 maschi), mentre la **coorte combinata** (rappresentata dalla coorte dello studio originale insieme a quella di validazione) era composta da un totale di **248 pazienti** (età mediana 63.3 anni, IQR 53.3-70.3; 126 maschi).

I risultati possono essere sintetizzati come segue:

- pazienti che hanno ricevuto 3-4 dosi di PRRT (n = 140): PFS mediana non raggiunta in quelli con PC ≤ 4 (per stabilità di malattia e nessun decesso) vs 16.9 mesi (IC 95% 13.5-24.7) in quelli con PC > 4;
- pazienti che hanno ricevuto 0 dosi di PRRT (n = 82): PFS mediana di 23.5 mesi (IC 95% 16.8-26.9 mesi) in quelli con PC ≤ 4 vs 12.5 mesi (IC 95% 4.99-14.9) in quelli con PC > 4;
- pazienti che hanno ricevuto 1 o 2 dosi di PRRT (n = 26): PFS mediana di 6.8 mesi (IC 95% da 4.4 mesi a non raggiunta) in quelli con PC ≤ 4 vs 3.1 mesi (IC 95% 1.2-7.2 mesi) in quelli con PC > 4 (p < 0.001, *log-rank test*);
- nella coorte di validazione, dall'analisi multi-variata di regressione di Cox, a ogni aumento di 2 punti nel PC corrispondeva una significativa diminuzione della PFS (*Hazard Ratio* - HR - 2.6, IC 95% 1.6-4.2).

Dopo aver dimostrato l'**associazione inversa tra PC e PFS** nella coorte di validazione, la successiva analisi multi-variata l'ha confermata anche nella coorte combinata (la PFS diminuiva significativamente per ogni aumento di 2 punti nel PC, HR 2.52, IC 95% 1.9-3.4).

Commento

I **limiti** di questo studio sono l'assegnazione retrospettiva del PC nella coorte di validazione e il breve periodo di *follow-up* post-trattamento, con conseguente numero limitato di decessi che non ha consentito di indagare adeguatamente la relazione tra PC e sopravvivenza complessiva. Pur in presenza delle suddette limitazioni, i risultati di questo studio confermano che punteggi maggiori di PC correlano con il peggioramento della PFS (la PFS diminuisce significativamente per ogni incremento di 2 punti di PC).

Anche se non è sorprendente che i pazienti con PC alto (> 4) presentino risposta peggiore alla PRRT rispetto a quelli con PC basso (< 4), i risultati di questo lavoro evidenziano che, **anche tra i pazienti con PC basso, gli aumenti del punteggio si associano a minori benefici post-PRRT**. Inoltre, il contributo dato al PC dai trattamenti precedenti e dal grado di coinvolgimento metastatico suggerisce che **i pazienti sottoposti a meno trattamenti pre-PRRT e con minore carico di malattia metastatica traggono un beneficio maggiore dalla terapia radiorecettoriale**. Per quanto riguarda, invece, la bassa risposta ottenuta nei pazienti sottoposti a 1 o 2 dosi di PRRT, gli autori suggeriscono che potrebbe essere necessario un minimo di 3 dosi di trattamento per bloccare la crescita tumorale, ma sono necessari ulteriori studi per approfondire l'argomento.

In **conclusione**, i risultati di questo lavoro confermano che il PC correla inversamente con la PFS e potrebbe, pertanto, rappresentare il primo strumento clinico da utilizzare per stimare il potenziale beneficio della PRRT nei pazienti con NEN ben differenziato eleggibili per tale terapia.

Bibliografia

1. 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](#).
2. 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](#).
3. Das S, Du L, Schad A, et al. A clinical score for neuroendocrine tumor patients under consideration for Lu-177-DOTATATE therapy. *Endocr Relat Cancer* [2021, 28: 203-12](#).
4. Das S, Chauhan A, Du L, et al. External validation of a clinical score for patients with neuroendocrine tumors under consideration for peptide receptor radionuclide therapy. *JAMA Netw Open* [2022, 5: e2144170](#).