

LA TERAPIA RADIORETTORIALE DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

I tumori neuroendocrini (NET) sono un gruppo molto eterogeneo di neoplasie, con diverse caratteristiche biologiche e cliniche, ma che frequentemente esprimono specifici recettori della membrana cellulare, come i recettori della somatostatina. Per il trattamento dei NET metastatici sono disponibili vari approcci terapeutici, quali la terapia ormonale, la chemioterapia, le terapie loco-regionali e le recenti terapie *target*, come gli inibitori dell'angiogenesi o delle tirosin-chinasi. Queste opzioni non sono mutuamente esclusive e nella maggior parte dei casi possono essere utilizzate in combinazione.

La **terapia radio recettoriale** (PRRT) è una radioterapia molecolare mirata, che consiste nella somministrazione sistemica di peptidi radiomarcanti a elevata affinità e specificità per recettori sovra-espressi dalle cellule tumorali, differendo quindi dalla radioterapia a fasci esterni. L'utilizzo di analoghi radiomarcanti della somatostatina, come ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATATE o ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³-octreotate è stato ampiamente valutato nel **trattamento di neoplasie neuroendocrine metastatiche esprimenti i recettori della somatostatina di tipo 2**.

I **candidati appropriati per la PRRT** sono i pazienti con NET ben o moderatamente differenziato, definiti dalla classificazione WHO come grado 1 e 2, ad elevata espressione dei recettori della somatostatina di tipo 2, valutata con *imaging* funzionale con scintigrafia con ^{111}In -pentetotide o ^{68}Ga -DOTA-peptide PET/CT.

La **risposta alla PRRT** deve essere valutata alla luce della risposta morfologica e funzionale, della risposta sintomatica e del miglioramento della qualità di vita. La PRRT ha dimostrato ottimi risultati in termini di risposta tumorale, sopravvivenza globale e miglioramento della qualità di vita, inducendo risposte obiettive (parziali fino al 30% e complete fino al 6%) con prolungamento della sopravvivenza. La combinazione dei due differenti radioisotopi Itrio-90 e Lutezio-177, somministrati sequenzialmente o in combinazione in diversi cicli terapeutici, sembra aumentare la sopravvivenza rispetto all'utilizzo di cicli terapeutici che prevedono la somministrazione di un solo radioisotopo.

Risultati meno favorevoli in termini di efficacia sono stati riportati per tumori timici e per quelli midollari della tiroide, mentre risultati incoraggianti sono stati ottenuti nel trattamento dei medulloblastomi e degli astrocitomi esprimenti i recettori della somatostatina.

Il rene rappresenta l'organo dose-limitante alle attività solitamente impiegate nella PRRT, ma l'utilizzo di protettori renali come gli aminoacidi carichi positivamente (L-lisina e/o L-arginina) induce una riduzione della dose renale assorbita fino al 60%. Lo sviluppo di **tossicità renale** a lungo termine è inferiore al 10% ed è stata osservata più frequentemente in pazienti con fattori di rischio predisponenti come l'ipertensione o il diabete mellito non controllati. La comparsa di **tossicità ematologica** di grado severo, per lo più reversibile, è generalmente < 15% con l'utilizzo di ^{90}Y -DOTATOC e < 5% con ^{177}Lu -DOTATATE. Sono stati riportati in letteratura solamente casi sporadici di sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta.

La **valutazione della strategia terapeutica appropriata** nei pazienti con NET dovrebbe essere basata sull'accurata valutazione dello stadio della malattia, della localizzazione anatomica, della funzionalità del tumore e dello stato dei recettori della somatostatina, nonché dal *grading* istologico e condivisa da un *team* multidisciplinare.

Bibliografia

1. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* [2010, 31: 169-88](#).
2. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* [2005, 46 Suppl 1: 62S-6](#).
3. Giovacchini G, Nicolas G, Forrer F. Peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *Anticancer Agents Med Chem* [2012, 12: 526-42](#).

4. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ^{90}Y -DOTA⁰,Tyr³-octreotide and ^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³-octreotate. *J Nucl Med* [2005, 46 Suppl 1: 83S-91](#).
5. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2010, 37: 1018-31](#).
6. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [^{90}Y -DOTA]-TOC versus [^{90}Y -DOTA]-TOC plus [^{177}Lu -DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* [2012, 30: 1100-6](#).