

Novinky v léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů z pohledu nukleární medicíny

Petra Němčíková

3. LF UK, Praha

Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Souhrn

V posledních letech roste incidence gastroenteropankreatických neuroendokrinních tumorů (GEP NET) a objevují se nové možnosti terapie těchto nádorů. Zavedenými metodami terapie tohoto onemocnění je chirurgická léčba, radioterapie a u méně diferencovaných typů chemoterapie, ke kompletní remisi onemocnění však dochází pouze asi u 5 % pacientů.

V posledních třech letech byla proto v ČR zavedena nová terapeutická modalita nukleární medicíny – jedná se o (¹⁷⁷Lu)oxodotreotid, radiofarmakum vykazující vysokou afinitu vůči somatostatinovým receptorům typu 2 (SST2) zvýšeně exprimovaným maligními buňkami GEP NET. Článek podává základní souhrnné informace o peptidové receptorové radioterapii pomocí (¹⁷⁷Lu)oxodotreotidu (Lutathera).

Summary

News in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours from the perspective of nuclear medicine

In recent years, the incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) has been increasing, and new treatment options for these tumours are emerging. The established methods of therapy for this disease are surgical treatment, radiotherapy and, in less differentiated types, chemotherapy. However, complete remission of the disease only occurs in about 5% of patients.

Therefore, in the last three years, a new therapeutic modality of nuclear medicine was introduced in the Czech Republic – it is (¹⁷⁷Lu)oxodotreotide, a radiopharmaceutical showing a high affinity for somatostatin receptors type 2 (SST2) that are highly expressed by malignant GEP-NET cells. The article provides basic summary information about peptide receptor radiotherapy using (¹⁷⁷Lu)oxodotreotide (Lutathera).

Klíčová slova

- neuroendokrinní tumor
- GEP NET
- Lutathera

Keywords

- neuroendocrine tumour
- GEP-NETs
- Lutathera

Úvod

Neuroendokrinní tumory (NET) jsou vzácné a vyskytují se v asi 0,5 % všech malignit. Během posledních dvou desetiletí dochází ke vzestupu jejich incidence a prevalence. V evropské populaci je incidence těchto nádorů přibližně 3–4 případy na 100 000 obyvatel. Gastroenteropankreatické neuroendokrinní tumory (GEP NET) představují heterogenní skupinu, která se strukturně, histogeneticky i biologickým chováním liší od běžných epitelových nádorů. GEP NET mají schopnost vyprodukovat,

vázat a vylučovat množství hormonálních peptidů a jiných látek. Základní klasifikace je dělí na funkční a nefunkční tumory s klinickými symptomy, nebo bez nich. Řada tumorů nevylučuje biologicky aktivní látky a tyto nádory se mohou projevit až později ve spojitosti se vzdálenými metastázami. Klinický obraz onemocnění může být velmi různorodý, v závislosti na způsobu růstu primárního nádoru a charakteru produktu nádorových buněk. Závažnost příznaků NET se může pohybovat od velmi nenápadných symptomů až po těžké, život ohrožující projevy, mezi něž řadíme karcinoidovou krizi, me-

tabolický rozvrat a dehydrataci při přítomnosti VIPomu (nádor s nadprodukcí vazoaktivního intestinálního polypeptidu), či těžkou protrahovanou hypoglykemií u inzulinomu.

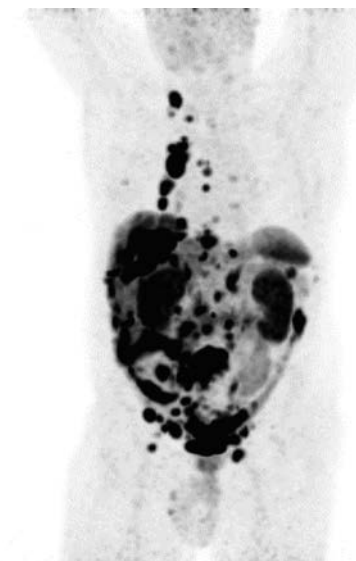
Mezi specifické markery takových funkčních nádorů můžeme řadit např. glukagon, inzulin či vazoaktivní peptid. K diagnostice NET se však používají převážně markery nespecifické, které s velkou pravděpodobností signalizují přítomnost NET a dají se využít i u afunkčních nádorů. Mezi nespecifické markery řadíme např. chromogranin A a pankreatický polypeptid. Společnou vlastností dobře diferencovaných NET je exprese somatostatinových receptorů 5 podtypů (SSTR1–5). Přítomnost receptorů má velký význam jak pro diagnostiku, tak pro terapii neuroendokrinních nádorů. Receptory slouží jako terapeutické cíle, skrze které lze dosáhnout symptomatické kontroly, ale také protinádorového účinku.

Diagnostika

Diagnóza NET se opírá o posouzení klinického nálezu a hodnocení výsledků pomocných vyšetření. Nález vysoké koncentrace hormonu při typické symptomatologii podporuje diagnózu. Následuje lokalizace nádoru, dle možnosti určení primárního zdroje a zajištění histologického nálezu a staging (určení rozsahu nádoru). Mezi vyšetřovací metody řadíme lokalizační techniky, což jsou konvenční zobrazovací metody, endoskopická a radionuklidová vyšetření. Dobrá prognóza u NET je výsledkem včasné diagnostiky a následné terapie. Na nukleární medicíně využíváme k diagnostice NET např. pozitronovou emisní tomografii s (^{68}Ga)edotreotidu (SomaKit). Radiofarmakum slouží k lokalizaci primárních tumorů a metastáz GEP NET, které exprimují somatostatinové receptory (obr. 1). Pozitronové radiofarmakum ^{68}Ga -DOTATOC představuje agonistu SSTR, který se skládá z peptidu a radionuklidu galia-68 navázaného přes azamakrocyclický chelátor tetraextan (DOTA), jde o derivát oktreotidu značený galiem-68 s vysokou afinitou k SSTR2 a doplňkovou afinitou k SSTR5. Vyšetření je indikováno u pacientů s GEP-NET, slouží ke zjištění primárního nádoru, rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem nebo lokální léčbou, upřesnění diagnostiky recidiv a rozsahu metastatického postižení u nových pacientů i pacientů v léčbě. V případě NET, které jsou málo diferencované a vykazují rychlou proliferaci, může být pro diagnostiku využita rovněž (^{18}F)FDG. Zvyklá terapie NET zahrnuje chemoterapii, radioterapii či chirurgickou léčbu, která je metodou volby u dobře diferencovaných nádorů.

U generalizovaných metastazujících nádorů je snaha o co nejradikálnější odstranění nádorové tkáně – ať už chirurgicky, radiofrekvenční ablací, embolizací či chemoembolizací. Jako další volba jsou používána analoga somatostatinů, která tlumí funkční symptomy a byl u nich rovněž prokázán antiproliferační efekt na nádorové buňky. Systémová chemoterapie se využívá pouze u rychle progredujících nádorů, kdy lze použít 5-fluorouracil, dakarbazin nebo doxorubicin. U neresekovatelných metastazujících GEP NET lze ve specifických indikacích využít cílenou molekulární léčbu. Ta se zaměřuje na vaskulární endoteliální růstový faktor (bevacizumab), studovány byly rovněž tyrosinkinázové inhibitory (např. sorafenib či sunitinib).

Obr. 1: 3D tomografické zobrazení při PET/CT ^{68}Ga -DOTA-TOC se zvýšenou akumulací radiofarmaka v patologických lézích



Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Muž 65 let, generalizovaný NET neznámého origa, rozsáhlé postižení peritonea, mesenteria, metastatické postižení jater, skeletu, lymfadenopatie po obou stranách bránice, retroklavikulárně vpravo, mediastinum, parasternálně, retroperitoneálně, parailicky, inguinálně, postižení pravostranné pleury.

Mezi další účinné cílené léky patří everolimus. Terapeutickou modalitou v nukleární medicíně nově využívanou v České republice pro paliativní léčbu je (^{177}Lu)oxodotreotid (Lutathera). Tento lék je v České republice registrován od roku 2019 (úhrada schválena od roku 2020), přičemž prvním pacientům byl podáván v prvním čtvrtletí roku 2021 ve FN UP Olomouc a FN Motol Praha a od dubna 2023 také na Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice. V zahraničí však peptidová receptorová radioterapie pomocí somatostatinových analogů patří mezi zavedené metody už od 90. let 20. století.

Během posledních desetiletí byl výzkum a vývoj soustředěn na terapii NET pomocí ^{90}Y a ^{177}Lu značených somatostatinových analogů, např. oktreotátu a oktreotidu (DOTATE a DOTATOC).

Peptid-receptor radionuklidová terapie (PRRT)

^{177}Lu se řadí mezi smíšené zářiče emitující beta a gama záření. Emisi beta částic se přeměňuje na stabilní hafnium ^{177}Hf . Poločas rozpadu je u ^{177}Lu 6,7 dne.

Indikace pacientů pro léčbu (^{177}Lu)oxodotreotidu (Lutathera) schvaluje multidisciplinární tým složený z onkologů a lékařů nukleární medicíny.

Z indikačního hlediska se používá k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, progredujících a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů s prokázanou zvýšenou expresí somatostatinových receptorů u dospělých pacientů. Plicní karcinoid typický a atypický, popř. NET jiné než gastroenteropankreatické lokalizace jsou mimo indikační omezení PRRT v SPC a úhrady přípravku.

Důležité aspekty a příprava před terapií

Před léčbou

- poslední aplikace depotních analog somatostatinu by měla být nejméně 30 dní před nástupem
- krátkodobě působící Sandostatin postačí vysadit 24 h před aplikací

Kontraindikace PRRT

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- zjištěné nebo předpokládané těhotenství nebo případy, kdy těhotenství nebylo vyloučeno
- laktace
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min

Léčba se nedoporučuje

- předchozí radioterapie s ozařováním z externího zdroje na více než 25 % kostní dřeně
- závažné srdeční selhání (třída III nebo IV dle klasifikace NYHA)
- selhání ledvin s clearance kreatininu < 50 ml/min
- narušená hematologická funkce: Hb < 80 g/l, trombocyty < $75 \times 10^9/l$ nebo leukocyty < $2 \times 10^9/l$ (s výjimkou lymfopenie)
- porucha funkce jater: buď celková bilirubinémie > trojnásobek horní hranice normálu nebo
- albuminémie < 30 g/l a poměr protrombinového času snížený pod 70 %
- pacienti s negativním průkazem dostatečné přítomnosti somatostatinových receptorů nebo se smíšenými viscerálními lézemi (skóre zachytu tumorem < 2 dle vizuální škály) dle zobrazovacího vyšetření somatostatinových receptorů

Pacienti s rizikovými faktory

U pacientů s dále uvedenými komplikacemi je větší riziko rozvoje nežádoucích účinků. Doporučuje se je proto sledovat během léčby častěji. Pokud dojde k toxicitě vyžadující úpravu dávky, řídíme se SPC.

- morfologické abnormality močových cest nebo ledvin
- močová inkontinence
- mírné až středně závažné chronické onemocnění ledvin s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min
- předchozí chemoterapie
- hematologická toxicita 2. a vyššího stupně (CTCAE) před léčbou (s výjimkou lymfopenie)
- metastázy v kostech
- předchozí onkologická radioterapie látkami na bázi ^{131}I nebo jiné terapie využívající otevřených zdrojů radioaktivního záření
- jiné maligní nádory v anamnéze (pokud pacient není v remisi alespoň pět let)

^{177}Lu oxodotreotid (Lutathera) v klinickém podání

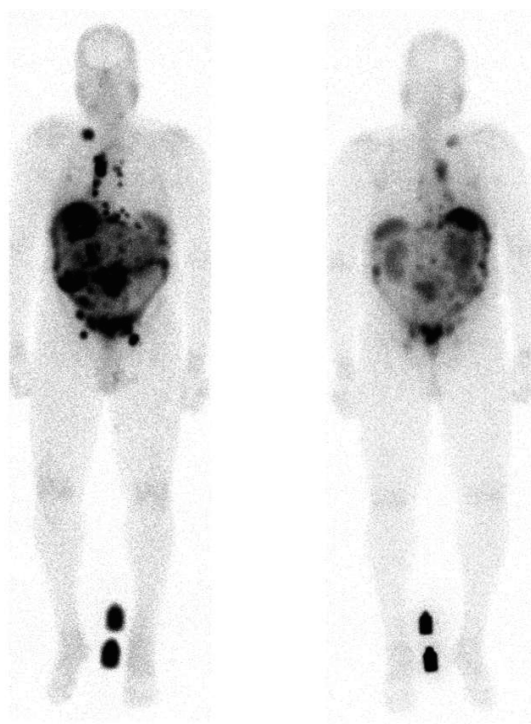
^{177}Lu oxodotreotid je dodáván jako roztok pro infuzi/injekci o objemové aktivitě 370 MBq/ml v jednodávkovém balení. Celkový objem roztoku se pohybuje v rozmezí 20–25 ml s kalibrací na den podání 7 400 MBq (MegaBecquerel).

Aplikace terapie probíhá ve 4 cyklech s intervalem 8 týdnů, přičemž v každém cyklu je pacientovi aplikováno 7 400 MBq (^{177}Lu)oxodotreotidu. U pacienta jsou 3–4 týdny před zahájením terapie i bezprostředně před terapií provedeny odběry krve za účelem stanovení krevního obrazu, koagulace, glykemie, jaterních enzymů, bilirubinu, celkové bílkoviny, kyseliny močové, CRP, renálních parametrů. Zdravotní stav a hodnoty markerů u pacientů je tedy nezbytné sledovat před každým cyklem. V případě zhoršení některého ze sledovaných parametrů na kritickou mez může dojít k prodloužení intervalu mezi jednotlivými cykly až na 16 týdnů či redukci aplikované aktivity až na polovinu (3 700 MBq). Pokud pacient po 16 týdnech vykazuje známky trombocytopenie stupně 2 a vyššího, hematologickou toxicitu stupně 3 a vyššího (s výjimkou lymfopenie), známky renální toxicity či hepatotoxicity, musí být terapie ukončena.

Průběh hospitalizace

Pacient je přijímán den před aplikací za účelem dostatečné přípravy, ke kontrole hydratace a přerušení užívání léčiv zvyšujících hladinu draslíku v krvi (např. antihypertenziva ze skupiny ACEi a sartany, dále kalium šetřící diuretika jako je spironolakton). Jako náhradní antihypertenziva se využívají blokátory kalciových kanálů, diuretika či centrální antihypertenziva. Pacientovi jsou v den příjmu zavedeny dva speciální žilní přístupy (minimidline) jeden do každé horní končetiny pro aplikaci radiofarmaka a důležitou premedikaci. Kromě tumoru je (^{177}Lu)oxodotreotid vychytáván především ledvinami a resorbován tubuly, proto je jako profylaxe ozaření ledvin podávána infuze fyziologického roztoku o objemu 1 l s obsahem 25 g L-lysin hydrochloridu a 25 g L-arginin hydrochloridu (přípravek LysaKare). Aplikace aminokyselin pomocí prvního žilního přístupu začíná minimálně 30 minut před aplikací radiofarmaka a trvá 4 hodiny (průtok 250 ml/h). Před podáním roztoku aminokyselin jsou rovněž pacientovi preventivně aplikována antiemetika, aby došlo k potlačení nevolnosti, a antihistaminika pro prevenci alergické reakce. Po 30 minutách od započetí podávání roztoku aminokyselin je zahájena aplikace radiofarmaka. Výrobce preferovaný způsob aplikace radiofarmaka spočívá v gravitační infuzi, který využíváme i na našem oddělení nukleární medicíny s kladnou zkušeností. Aplikace radiofarmaka má trvat 30 minut. Během podání radiofarmaka a následné hospitalizace je pacient monitorován (riziko lokální reakce, hyperkalemie či hormonální krize). Mezi nejčastější nežádoucí účinky (^{177}Lu)oxodotreotidu patří především nauzea a zvracení, snížení chuti k jídlu, celková nevěle, popřípadě únava. Dále se pak u pacientů mohou vyskytnout poruchy krve a lymfatického systému, jako je trombocytopenie, lymfopenie, anémie či pancytopenie. Závažné nežádoucí účinky (stupeň 3–4) se objevují až u 10 % pacientů. Vzácně byly hlášeny i případy vzniku premaligních a maligních novotvarů krve. Může dojít ke zhoršení jaterních funkcí – tento nežádoucí účinek stupně 3–4 je udáván u 3 % pacientů. Přestože se radiofarmakum vylučuje ledvinami, vzhledem k protektivnímu podávání aminokyselin je významná renální toxicita uváděna u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout záživací obtíže

Obr. 2: Distribuční snímek po 24 hodinách od aplikace (^{177}Lu)oxodotreotidu (Lutathera)



Zdroj: Oddělení nukleární medicíny, Nemocnice České Budějovice

Planární snímek v přední a zadní projekci. Je patrná zvýšená akumulace radiofarmaka v metastatických lézích jako na obr. 1 při diagnostice PET/CT ^{68}Ga -DOTATOC. Jedná se o stejného pacienta s rozsáhlým postižením peritonea, mesenteria, metastatické postižení jater, skeletu, lymfadenopatie po obou stranách bránice, retroklavikulárně vpravo, mediastinum, parasternálně, retroperitoneálně, parailicky, inguinálně, postižení pravostranné pleury.

či poruchy spánku či nervového systému. Velmi vzácně může dojít k neuroendokrinní hormonální krizi z náhlého vyplavení bioaktivních produktů nebo k syndromu z nádorového rozpadu. Postterapeutický celotělový scan (obr. 2) se provádí 24 hodin po aplikaci přípravku Lutathera a je doplněn o hybridní zobrazení SPECT/low dose CT trupu k přesnějšímu posouzení patologických lézí. V intervalu mezi aplikacemi je pacient v péči ošetřujícího onkologa s kontrolami krevních testů před další aplikací přípravku Lutathera. Následně po ukončení všech cyklů terapie se v časovém odstupu doplňuje kontrolní hybridní zobrazení pomocí ^{68}Ga -DOTATOC ke zhodnocení výsledku terapie.

Závěr

Diagnostika a léčba GEP NET se neobejde bez týmové spolupráce řady odborníků různých specializací. Peptidová receptorová radionuklidová terapie (PRRT) pomocí (^{177}Lu)oxodotreotidu (Lutathera) představuje antiproliferační a antisekreční efekt léčby s cíleným vnitřním ozářením nádorových buněk a je určena pro nemocné s dobře diferencovaným (G1 a G2) neresekovatelným nebo metastazujícím tumorem gastroenteropankreatického původu (GEP NET) v progresi, u nichž byla scintigraficky prokázána přítomnost

somatostatinových receptorů. Léčba zahrnuje čtyři intravenózní aplikace 7400 MBq (^{177}Lu)oxodotreotidu (Lutathera) v odstupu 8 týdnů. Tato vysoce sofistikovaná terapie je novou slibnou léčebnou metodou pro pacienty s GEP NET a může u nich zpomalit další progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života zmírněním průvodních potíží při tomto specifickém nádorovém onemocnění.

Literatura

1. Adams, S., Baum, R., Rink, T. et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 25, 1: 79–83, 1998.
2. Castellano, D., Capdevilla, J., Sastre, J. et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: A phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801). *Eur J Cancer* 49, 18: 3780–3787, 2013.
3. European Medicines Agency. Assessment report. EMA/506460/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Lutathera. International non-proprietary name: lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide. (20. 7. 2017)
4. Huguet, I., Grossman, A. B., O'Toole, D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 104, 2: 105–111, 2017.
5. Kouvaraki, M. A., Ajani, J. A., Hoff, P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22, 23: 4762–4771, 2004.
6. Krenning, E. P., Kooij, P. P., Bakker, W. H. et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [^{111}In -DTPA-d-Phe1]-octreotide: a case history. *Ann N Y Acad Sci* 733: 496–506, 1994.
7. Kunz, P. L. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Diagnosis and classification. *Clin Adv Hematol Oncol* 13: 4–6, 2015.
8. Mitry, E., Walter, T., Baudin, E. et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 50, 18: 3107–3115, 2014.
9. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2023.
10. Sedláčková, E. Neuroendokrinní nádory v roce 2016. *Remedia* 26, 6: 552–558, 2016.
11. Sedláčková, E. Současný pohled na terapii neuroendokrinních nádorů. *Remedia* 23, Supl. 1: S28–S32, 2013.
12. Seregni, E., Maccauro, M., Chiesa, C. et al. Treatment with tandem [^{90}Y]DOTA-TATE and [^{177}Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41, 2: 223–230, 2014.
13. Strosberg, J. R., Fine, R. L., Choi, J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117, 2: 268–275, 2011.
14. Šachlová, M. Neuroendokrinní tumory trávicího traktu a možnosti jejich léčby. *Remedia* 20, 6: 364–367, 2010.
15. Vlk, M., Fialová, K., Lančová, L. et al. Lutecium oxodotreotid v léčbě neuroendokrinních tumorů. *Farmakoterapie* 18, 2: 197–206, 2022.
16. Wang, L. F., Lin, L., Wang, M. J. et al. The therapeutic efficacy of ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 99, 10: e19304, 2020.

MUDr. PETRA NĚMČÍKOVÁ
Oddělení nukleární medicíny
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
e-mail: nemcikova.petra@nemcb.cz