

PEPTIDNA RECEPTORNA RADIONUKLIDNA TERAPIJA PRI NEVROENDOKRINIH TUMORJIH

Peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

Asist. dr. Andrej Doma, dr.med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) je tarčna oblika zdravljenja, ki izkorišča prekomerno izražanost somatostatinskih receptorjev (SSTR), predvsem podtipa SSTR2, na površini nevroendokrinih tumorskih celic (NET). Ti receptorji so prisotni pri več kot 85 % NET, kar omogoča vezavo sintetičnih analogov somatostatina (npr. oktreotat, oktreotid), označenih z radionuklidom za PET/CT diagnostiko (⁶⁸Ga) ali zdravljenje (¹⁷⁷Lu).

¹⁷⁷Lu-DOTATATE se veže na SSTR2, se internalizira v celico in sprošča beta delce z dosegom do 2 mm, kar povzroča lokalizirano ionizirajoče sevanje in poškodbe DNK, ki vodijo v celično smrt. Zaradi kratkega dosega se poškodbe omejijo na tumorsko tkivo (t. i. *cross-fire effect*), kar zmanjša toksičnost za zdrave celice. Glavni zaplet je nefrotoksičnost zaradi akumulacije v ledvicah, ki se preprečuje z infuzijami aminokislin med zdravljenjem, saj te kompetitivno zavirajo tubularno reabsorpcijo.

Učinkovitost PRRT je potrjena v več kliničnih raziskavah. V študiji NETTER-1 (faza III) pri gastroenteropankreatičnih (GEP) NET G1/G2, ki so napredovali kljub terapiji z analogom somatostatina, je bila po 20 mesecih stopnja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) 65 % v skupini z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (v primerjavi z 11 % v kontrolni skupini, zdravljeni z dolgodelujočimi analogi somatostatina) in objektivnim odzivom 18 % proti 3 %.

Študija NETTER-2 (faza III) je potrdila učinkovitost PRRT kot zdravljenja prve linije pri napredovalnih GEP-NET G2/3, z mediano PFS 22,8 mesecev (v primerjavi z 8,5 meseci pri samem oktreotidu) in objektivnim odzivom 51,2 %; pri pankreatičnih NET je bila PFS 19,4 proti 8,5 mesecem.

Kombinacije PRRT s kemoterapijo (npr. CAPTEM: kapecitabin + temozolomid) pri pNET podaljšujejo PFS na 22,7 mesecev (v primerjavi z 14,4 meseci samo s temozolomidom). Preučujejo se tudi kombinacije z inhibitorji PARP (npr. olaparib), DNA-PK (peposertib) in mTOR (everolimus), ki povečujejo občutljivost tumorjev na sevanje, ki ga oddaja PRRT. Uvedba alfa sevalcev (²¹³Bi, ²²⁵Ac in ²¹²Pb), ki predstavljajo naslednjo generacijo PRRT, pa obeta še večjo terapevtsko učinkovitost.