

Obrazowanie receptorów somatostatynowych (SSTR) przy użyciu dwóch różnych analogów somatostatyny znakowanych galem-68 - istotny klinicznie wpływ oceny ekspresji SSTR na personalizowane postępowanie u pacjenta z NEN

Maksymilian Olesiński¹, Kamila Undas¹, Marta Opalińska²

1. Studenckie Koło Naukowe z Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
2. Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) to rzadka, heterogenna grupa nowotworów, wywodząca się z komórek mających zdolność wytwarzania, magazynowania i wydzielania hormonów oraz amin biogennych. NEN mogą występować w różnych narządach; najczęściej zlokalizowane są w układzie pokarmowym i oddechowym. Konwencjonalne metody obrazowania radiologicznego, w tym USG, CT, MRI i EUS są ważnymi narzędziami w diagnozowaniu pacjentów z NEN. Jednakże w wielu przypadkach, zwłaszcza w przypadku dobrze zróżnicowanych form, nie zawsze umożliwiają wykrycie guza pierwotnego czy określenia stopnia zaawansowania choroby i oceny odpowiedzi na leczenie [1].

Bardzo istotną klinicznie cechą NEN jest nadekspresja, na ich powierzchni, receptorów somatostatynowych (SSTR). Odkrycie tej cechy umożliwiło w ciągu ostatnich 20 lat opracowanie metod obrazowania, a następnie spersonalizowanego i precyzyjnego leczenia opartego na analogach somatostatyny.

Naturalnie występująca somatostatyna jest peptydem posiadającym 2 aktywne formy, zawierające 14 i 28 aminokwasów, oba wiążące się z wszystkimi pięcioma naturalnie występującymi u ludzi podtypami SSTR. Ma ona bardzo niską stabilność metaboliczną *in vivo* (<2 minut), co wymusiło konieczność opracowania jej analogów, obecnie używanych do obrazowania i terapii NEN. Analogi somatostatyny charakteryzują się zwiększoną odpornością na peptydazy, ale też różnym powinowactwem do podtypów SSTR [2]. Profile powinowactwa radiofarmaceutyków opartych na analogach somatostatyny do poszczególnych podtypów ludzkiego SSTR podsumowano w tabeli 1 [3].

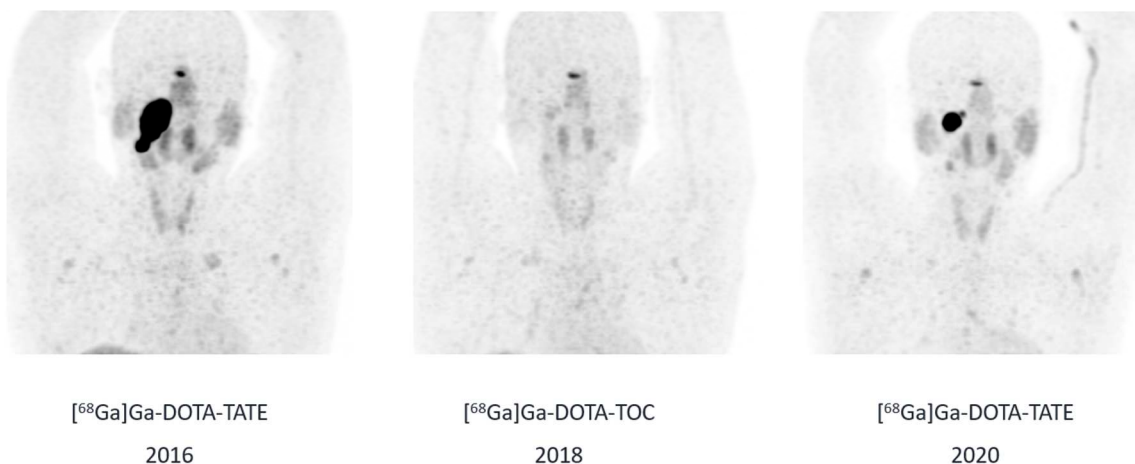
Peptyd/Analog somatostatyny	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatyna-28	5.2 ± 0.3	2.7 ± 0.3	7.7 ± 0.9	5.6 ± 0.4	4.0 ± 0.3
[68Ga]Ga-DOTA-TATE	> 10.000	0.2 ± 0.04	>1.000	300 ± 140	377 ± 18
[68Ga]-DOTA-TOC	> 10.000	2.5 ± 0.5	613 ± 140	> 1.000	73 ± 21
[68Ga]-DOTA-NOC	>10,000	1.9±0.4	40.0±5.8	260±74	7.2±1.6

Tabela 1. Powinowactwo somatostatyny-28 i wybranych analogów somatostatyny znakowanych galem-68 do poszczególnych podtypów ludzkiego SSTR. Wartości IC50 (Half maximal inhibitory concentration) ± SEM podano w nmol/L.

Pamiętać trzeba, że dystrybucja SSTR w NEN różni się w zależności od typu guza i stopnia jego zróżnicowania. SSTR2 i SSTR5 są zwykle obecne na komórkach NENs, podczas gdy prawidłowe tkanki cechuje ekspresja SSTR typu 3 i 5. Zgodnie z literaturą, NEN trzustki, takie jak gastrinoma wykazują nadekspresję SSTR2 w około 100%, SSTR5 w 35%, SSTR3 w 20% i SSTR1 w 10%, insulinoma wykazuje nadekspresję SSTR2 w 70%, SSTR1 w 60%, SSTR3 w 35% i SSTR4 w 3%, a NEN jelita czczego cechuje nadekspresja SSTR2 w około 95%, SSTR1 w 50%, SSTR5 w 48% i SSTR3 w 15%, SSTR 4 w 3% przypadków [4]. W warunkach klinicznych potwierdzenie ekspresji SSTR w NEN stanowi podstawę do ustalenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Brak takiej ekspresji ogranicza możliwości leczenia zarówno z użyciem długodziałających analogów somatostatyny jak i celowanej terapii radioizotopowej analogami somatostatyny (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT).

Aktualnie dostępne są trzy, wykorzystywane w praktyce klinicznej, analogi somatostatyny do obrazowania SSTR w technice PET/CT: [68Ga]Ga-DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (DOTA-TOC), [68Ga]Ga-DOTA-NaI3-Octreotide (DOTA-NOC) i [68Ga]Ga-DOTA-Tyr3-Octreotate (DOTA-TATE) [5]. Znaczniki te wykazują pewne różnice farmakokinetyczne, i co klinicznie istotne, ich powinowactwo do różnych podtypów SSTR nie jest jednakowe [Tabela 1]. Warto pamiętać, że ekspresja poszczególnych podtypów SSTR może być różna w guzie pierwotnym i w przerzutach, może również zmieniać się w trakcie leczenia. Jest to szczególnie istotne w planowaniu postępowania terapeutycznego. W ujęciu teranostycznym, przed leczeniem z użyciem długodziałających analogów somatostatynowych, czy zastosowaniem PRRT konieczne jest sprawdzenie czy dany analog somatostatyny rzeczywiście połączy się z komórkami nowotworowymi, bo tylko w takim przypadku możemy liczyć na skuteczność terapii.

Poniżej przedstawiamy 3 kolejne obrazy PET/CT uzyskane u tego samego pacjenta z nieoperacyjną zmianą przerzutową NET G3 trzustki (po usunięciu ogniska pierwotnego) do przestrzeni zagardłowej wykonane z użyciem 2 różnych ligandów tj. [68Ga]Ga-DOTA-TATE i [68Ga]Ga-DOTA-TOC na przestrzeni 4 lat. W badaniu z [68Ga]Ga-DOTA-TATE widoczna jest doskonała ekspresja SSTR i brak tej ekspresji w badaniu z [68Ga]Ga-DOTA-TOC. Opisywana zmiana w przestrzeni zagardłowej była widoczna w badaniach anatomicznych w całym okresie obserwacji; w badaniu TK w 2018 roku jej wymiar wynosił 30x17x37mm. Pacjent od grudnia 2016 rozpoczął leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny, a w styczniu 2017 dołączono chemioterapię CAPTEM (kapecytabina z temozolomidem), co spowodowało, widoczne w badaniu z 2020 roku, częściowe zmniejszenie rozmiaru zmiany.



Podsumowanie:

Prezentowane przez nas obrazy PET/CT ukazują istotną różnicę w obrazowaniu NEN w zależności od zastosowanego znacznika, co w prezentowanym przypadku wynika najpewniej ze zróżnicowanego powinowactwa radiofarmaceutyków do receptora SSTR. Wynik obrazowania PET/CT [68Ga]Ga-analogiem somatostatyny z użyciem różnych ligandów może dać więc istotną klinicznie różnicę w obrazowaniu SSTR u tego samego pacjenta i w skrajnych przypadkach doprowadzić do nieoptymalnego wyboru terapii (np. dyskwalifikacji od leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny i PRRT w przypadku rozsiewu choroby). Podkreśla to rosnącą rolę teranostyki w spersonalizowanym i precyzyjnym postępowaniu u pacjentów z NEN.

- [1] F. Panzuto *et al.*, "European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3," *J Neuroendocrinol*, vol. 35, no. 8, Aug. 2023, doi: 10.1111/jne.13306.
- [2] C. B. Johnbeck, U. Knigge, and A. Kjær, "PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: Current status and review of the literature," *Future Oncology*, vol. 10, no. 14. Future Medicine Ltd., pp. 2259–2277, Nov. 01, 2014. doi: 10.2217/fon.14.139.
- [3] Antunes P, Ginja M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jul;34(7):982-93. doi: 10.1007/s00259-006-0317-x.
- [4] G. Pepe, R. Moncayo, E. Bombardieri, and A. Chiti, "Somatostatin receptor SPECT," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 39, no. SUPPL.1. Feb. 2012. doi: 10.1007/s00259-011-2019-2.
- [5] M. Chianelli, C. D'alessandria, V. Todino, and R. Mikolajczak, "Clinical indications to the use of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumors," 2010. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/47742936>