

**mjr lek. Adam Daniel DURMA**, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej WIM-PIB

## **Ocena skuteczności leczenia radioligandowego przy użyciu izotopów lutetu-177 oraz itru-90 u chorych na nowotwory neuroendokrynne**

**Promotor:** płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marek SARACYN

### **STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM**

Nowotwory neuroendokrynne (ang. Neuroendocrine neoplasms – NENs) to rzadka grupa nowotworów wywodzących się z tkanki neuroendokrynnej, które mogą rozwijać się w każdej części ciała. Jedną z linii leczenia jest terapia radioligandowa z użyciem izotopów lutetu-177 i itru-90. W dotychczasowych badaniach terapia ta dowodziła swojej skuteczności, której towarzyszyła mniejsza liczba powikłań i większa tolerancja przez chorych niż w przypadku leczenia systemowego – chemioterapii lub terapii celowanych).

Celem głównym badań była ocena skuteczności leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynne przy użyciu izotopu lutetu-177 w połączeniu z analogiem somatostatyny – [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE oraz terapii tandemowej przy użyciu mieszanki izotopów lutetu-177 i itru-90 połączonych z analogiem somatostatyny – [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE/[<sup>90</sup>Y]Y-DOTAT-TATE w polskiej populacji.

Celami szczegółowymi były:

- 1) analiza epidemiologiczna chorych na nowotwory neuroendokrynne;
- 2) ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia radioligandowego u chorych, u których zastosowano więcej niż jeden standardowy cykl leczenia;
- 3) ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u chorych, u których leczenie radioligandowe zastosowano w przypadku NEN o nieznanym punkcie wyjścia, innym niż wywodzący się z prajelita środkowego oraz w stopniu zróżnicowania G3, tj. poza aktualnymi wskazaniami rejestracyjnymi jedyne go dostępnego na rynku radiofarmaceutyku zawierającego izotop lutetu-177;
- 4) ocena wpływu rodzaju stosowanego radioizotopu lub mieszanki radioizotopów na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Cele zostały zrealizowane w cyklu 3 opublikowanych oryginalnych prac monotematycznych, w których Doktorant jest pierwszym autorem.

### **Publikacja nr 1**

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Kapusta W, Żmudzki W, Mróz A, Kos-Kudła B, Kamiński G. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms and Results of Their Treatment with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE or [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE and [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTA-TATE—A Six-Year Experience in High-Reference Polish Neuroendocrine Neoplasm Center. *Cancers*. 2023; 15(22):5466. doi: 10.3390/cancers15225466.

### **Publikacja nr 2**

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Mróz A, Kapusta W, Dmochowska B, Żmudzki W, Kamiński G. Re-treatment with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE or [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE and [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTA-TATE of patients with progressive neuroendocrine neoplasm. *Nucl. Med. Rev* 2023;26:143-152. doi: **10.5603/nmr.96672**.

### **Publikacja nr 3**

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Mróz A, Żmudzki W, Kamiński G. Radioligand Therapy with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE or [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE and [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTA-TATE in Patients with Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Locations, or Locations Other Than the Midgut and Pancreas as Primaries in a G1, G2 and G3 Grade. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 24;16(9):1205. doi: 10.3390/ph16091205.

W pierwszej zaprezentowanej publikacji stwierdzono, iż najczęściej kwalifikowanymi do leczenia chorymi w populacji polskiej są chorzy z nieczynnym hormonalnie NEN G2 trzustki, w średnim wieku 60 lat. Mediana czasu wolnego od progresji podczas leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny wyniosła 21 miesięcy. Po leczeniu radioligandowym stabilizację choroby obserwowano u 69,5% pacjentów; częściową regresję u 20,3%, całkowitą regresję u 0,60%, a progresję u 9,6% chorych, a w długoterminowej blisko trzyletniej obserwacji stabilizacja choroby utrzymywała się u 55,5% chorych, progresję stwierdzono u 26,9%, podczas gdy 1,6% pacjentów zmarło. Po leczeniu radioligandowym PFS wyniósł 29,3 miesięcy, a OS 34,0 miesiące.

W drugiej publikacji, podczas obserwacji chorych po ponownym leczeniu radioligandowym stabilizację zaobserwowano u 62,5%, progresję u 12,5%, a zgon u 25% chorych. Opisane działania niepożądane były spowodowane głównie pierwszym cyklem leczenia, dlatego powtórne leczenie radioligandowe należy rozważyć u chorych, którzy uzyskali dobrą odpowiedź na pierwszy cykl leczenia.

W trzeciej publikacji, u 87,5% chorych na NEN o nieznanym punkcie wyjścia, inny niż wywodzący się z prajelita środkowego oraz zróżnicowany w stopniu G3 odniosło korzyści z terapii radioligandowej bezpośrednio po leczeniu. Korzyści te utrzymywały się u ponad połowy chorych w obserwacji długoterminowej. W tej grupie chorych nie stwierdzono istotnego negatywnego wpływu na parametry nerek, a obniżenie parametrów szpiku kostnego było akceptowalne w odniesieniu do stabilizacji choroby nowotworowej. Zmniejszenie stężenia chromograniny A było czynnikiem predykcyjnym stabilizacji lub regresji NEN. Nie wykazano też istotnych statystycznie różnic w OS u PFS, ani liczby powikłań w zależności od użytego radioizotopu.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

- 1) terapia radioligandowa jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych na progresujące nowotwory neuroendokrynne, powodującą stabilizację lub częściową regresję u ponad 90% chorych w ocenie wczesnej oraz u ponad 56% chorych w obserwacji długoterminowej;
- 2) chory na nowotwór neuroendokrynnny będący w szóstej dekadzie życia, z pierwotną lokalizacją guza w trzustce oraz w stopniu zróżnicowania G2, powinien być kierowany do ośrodka referencyjnego bez zbędnej zwłoki;
- 3) powtórne leczenie radioligandowe może być efektywną i bezpieczną opcją terapeutyczną, którą należy rozważyć zwłaszcza u chorych, u których uzyskano dobrą odpowiedź na pierwszy cykl leczenia;
- 4) terapia radioligandowa u chorych na nowotwory neuroendokrynne o nieznanym punkcie wyjścia, inny niż wywodzący się z prajelita środkowego oraz zróżnicowany w stopniu G3, tj. poza aktualnymi wskazaniem rejestracyjnymi, może być skuteczna i bezpieczna, zarówno w ocenie wczesnej, jak i długoterminowej;
- 5) ocena wpływu rodzaju stosowanego radioizotopu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynne wymaga dalszych badań.

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

### **Assessment of the effectiveness of radioligand therapy with the use of lutetium-177 and yttrium-90 radioisotopes in patients with neuroendocrine neoplasms**

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a rare group of tumors originating from neuroendocrine tissue, which can develop in any part of the body. One line of treatment is radioligand therapy using lutetium and yttrium isotopes. In previous studies, the method has demonstrated its effectiveness, accompanied by fewer complications and greater tolerance by patients compared to systemic treatment (chemotherapy or targeted therapy).

The main goal of the research was to evaluate the effectiveness of treatment of patients with neuroendocrine neoplasms using [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and a combination of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE/[<sup>90</sup>Y]Y-DOTAT-TATE in the Polish population.

The specific objectives were:

- 1) epidemiological analysis of patients with neuroendocrine tumors;
- 2) evaluation of the effectiveness and safety of radioligand treatment in patients who have undergone more than one standard treatment cycle;
- 3) assessment of the effectiveness and safety of treatment in patients for whom radioligand therapy was applied in the case of NEN with an unknown point of origin, other than arising from the midgut, and with a differentiation grade of G3, i.e., beyond the current registration indications of the only available radiopharmaceutical on the market containing lutetium-177 isotope;
- 4) evaluation of the impact of the type of radioisotope or radioisotope mixture used on the effectiveness and safety of treatment.

These objectives were achieved in a series of three published monothematic publications.

#### **Manuscript 1**

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Kapusta W, Żmudzki W, Mróz A, Kos-Kudła B, Kamiński G. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms and Results of Their Treatment with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE or [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TATE—A Six-Year Experience in High-Reference Polish Neuroendocrine Neoplasm Center. *Cancers*. 2023; 15(22):5466. doi: 10.3390/cancers15225466.

## Manuscript 2

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Mróz A, Kapusta W, Dmochowska B, Żmudzki W, Kamiński G. Re-treatment with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE or [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TATE of patients with progressive neuroendocrine neoplasm. *Nucl. Med. Rev* 2023;26:143-152. doi: **10.5603/nmr.96672**.

## Manuscript 3

Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Jóźwik-Plebanek K, Dmochowska B, Mróz A, Żmudzki W, Kamiński G. Radioligand Therapy with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE or [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TATE in Patients with Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Locations, or Locations Other Than the Midgut and Pancreas as Primaries in a G1, G2 and G3 Grade. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 24;16(9):1205. doi: 10.3390/ph16091205.

The analysis showed that the most frequently qualified candidates for treatment in the Polish population are patients with hormonally non-functioning G2 neuroendocrine tumors of the pancreas, with an average age of 60 years old. The median progression-free survival during treatment with long-acting somatostatin analogs was 21 months. After radioligand therapy, disease stabilization was observed in 69.5% of patients; partial regression in 20.3%, complete regression in 0.60%, and progression in 9.6% of patients. In long-term observation (median observation time – 29.8 months), disease stabilization persisted in 55.5% of patients, progression was observed in 26.9%, while 17.6% of patients died. After radioligand therapy, the progression-free survival was 29.3 months, and the overall survival was 34.0 months.

In the observation of the group of patients after repeated radioligand therapy, stabilization was observed in 62.5%, progression in 12.5%, and death in 25% of patients. The reported complications mainly occurred during or after first cycle of treatment. Thus, retreatment with radioligand therapy should be considered for patients who have shown a good response to the initial treatment.

In 87.5% of patients with NEN of unknown origin other than originating from the midgut, and G3 (Ki-67 > 20%), there were benefits from radioligand therapy immediately after treatment. These benefits persisted in over half of the patients in long-term observation. In this group of patients, there was no significant decrease of kidney parameters, and the decrease in bone marrow parameters was acceptable in relation to the stabilization of the metastatic disease. A decrease in chromogranin levels was a predictive factor for the stabilization or regression of

NEN. There were also no statistically significant differences in overall survival, progression-free-survival, or the number of complications depending on the radioisotope used.

Based on the research conducted, the following conclusions were drawn:

- 1) radioligand therapy is an effective and safe method of treating patients with progressive neuroendocrine tumors, leading to stabilization or partial regression in over 90% of patients in early assessment and over 56% of patients in long-term observation;
- 2) a patient with a neuroendocrine tumor in the sixth decade of life, with the primary tumor located in the pancreas and a differentiation grade of G2, should be referred to a specialized center without unnecessary delay;
- 3) repeated radioligand therapy can be an effective and safe therapeutic option, especially for patients who have shown a good response to the first cycle of treatment;
- 4) radioligand therapy in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin, other than arising from the midgut and G3 grading, i.e., beyond current registration indications, may be effective and safe, both in early and long-term assessment;
- 5) further research is needed to evaluate the impact of the type of radioisotope used on the effectiveness and safety of treating patients with neuroendocrine tumors.

