

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.2.127>

# Development of radiolabeled somatostatin derivatives for neuroendocrine tumors

Hee-Kwon Kim

Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging & Therapeutic Medicine Research Center,  
Jeonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Jeonbuk 54907, Republic of Korea

## ABSTRACT

Neuroendocrine tumor is one of popular diseases, and somatostatin receptor antagonists have been considered as promising agents for neuroendocrine tumors. Imaging of somatostatin receptor is useful approach on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. Thus, several radiolabeled somatostatin derivatives have been developed by scientists, and used for patients with neuroendocrine tumors. In particular, some radiopharmaceuticals for neuroendocrine tumors were approved by FDA. In this mini-review, the development of important radiolabeled somatostatin derivatives is described.

**Key Word:** Somatostatin, Neuroendocrine tumors, Positron emission tomography (PET)

## Introduction

방사성의약품은 방사성동위원소를 포함하고 있는 약물로서 질병의 진단과 치료에 주로 사용되고 있는 의약품이다. 미국 FDA에서는 해마다 일반 약물과 함께 여러 종류의 방사성의약품을 승인해 오고 있다. 특히나 최근 2019년과 2020년에는 신경내분비종양(neuroendocrine tumors, NETs)의 진단과 치료를 위한 방사성의약품이 FDA승인이 되었다. 본 미니 리뷰 논문에서는 그 동안 개발되어 왔던 신경내분비종양과 관련된 중요한 방사성의약품을 소개하고자 한다.

신경내분비종양은 인체의 대부분의 위치에서 국소화되어 있는 확산성 신경내분비 세포 시스템에서 유래하는 악성 종양이다. 신경내분비종양은 위장관, 췌장 및 폐 등의 여러 기관의 신경내분비 세포에서 기원하는 양성 종양으로

알려져 있기에, 신경내분비종양은 췌장 및 위장관 등에서 빈번 하게 발견되고 있으며, 그외 심장, 중이, 신장 및 난소 등 다양한 기관에서도 발견되고 있다(1-3). 특히나 신경내 분비종양은 종양이 작고 신체의 여러 부분에서나 발생할 수 있기 때문에 정확히 진단하는 것은 의학적인 면에서 매우 의미인 과정이다. 특히나 미국에서는 인구 10 만명당 6명 이상의 새로운 발병률을 보이는 것으로 알려져 있기에 신경내분비종양의 진단과 치료는 매우 가치 있는 일이다. 대부분의 신경내분비종양의 주된 특징 중에 하나는 종양 세포 표면에 소마토스타틴 수용체(somatostatin receptors, SSTRs)가 풍부하게 과발현 된다는 것 입니다(4).

소마토스타틴 수용체는 종양 유형, 기원 및 분화 등급 등과 관련되어서 여러 개의 subtype 로 분류되는 데, 현재 5개의 subtype (SSTR1-SSTR5)가 확인되었다(5). 그 중에

Received: December 07, 2021 / Revised: December 23, 2021 / Accepted: December 28, 2021

Corresponding Author : Hee-Kwon Kim, Department of Nuclear Medicine, Jeonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Jeonbuk 54907, Republic of Korea.

Tel: + 82-63-250-2768. Fax: +82-63-255-1172. E-mail: hkkim717@jbnu.ac.kr

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

SSTR2 (somatostatin receptor subtype 2)는 70% 이상의 신경내분비종양에서 발견되고 있어서 SSTR2는 신경내분비종양의 중요한 특징으로 알려져 있으며, 그이외 SSTR1과 SSTR5도 신경내분비종양에서 발견 되고 있다 (6 - 8). 이런 성질을 바탕으로 방사성동위원소를 표지한 여러가지 소마토스타틴 수용체 유도체가 신경내분비종양용 방사성 의약품으로 개발되었다. 가장 먼저 FDA 승인 받은 신경내분비종양용 방사성의약품은 SPECT 장치로 측정할 수 있는 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide (<sup>111</sup>In-DTPA-OC, Octreoscan<sup>®</sup>)이다(Figure 1). <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 은 SSTR2 및 SSTR5에 대해 높은 결합친화성을 가지고 있는 것으로 확인되었고, 여러 동물 실험과 임상시험에 사용되었다. 특히, Krenning 연구팀은 1993년도에 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 을 사용 하여 1000명 이상의 환자들을 대상으로한 임상실험결과 를 발표하였고, 이후 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide을 사용하면 350명의 신경내분비종양 환자 들에게서 CT나 MRI보다 더 높은 민감도(sensitivity)와 특이성(specificity)를 보이는 것이 증명되어 1994년도에 FDA승인을 받았다(9-10).

<sup>68</sup>Ga는 반감기가 68 분이 방사성동위원소로서 고화질의 영상을 얻을 수 있는 동위원소이다. 특히나 <sup>68</sup>Ga은 generator에서 쉽게 생산할 수 있는 장점이 있는 방사성동위원소로서 널리 사용되고 있다(11). 따라서 여러 가지 종류의 <sup>68</sup>Ga 방사성동위원소를 표지한 소마토스타틴 유도 체 형태의 진단용 방사성의약품들이 개발되었다(4).

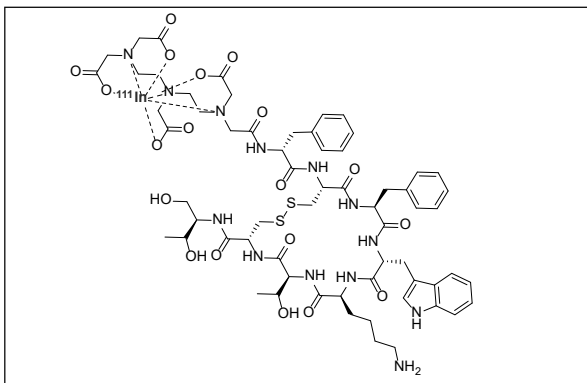


Figure 1. Structure of <sup>111</sup>In-octreotide

- <sup>68</sup>Ga-DOTANOC은 SSTR2, SSTR3 및 SSTR5에 대한 높은 결합 친화성이 있는 것으로 알려졌다.

- <sup>68</sup>Ga-DOTATOC은 SSTR2 및 SSTR5에 대해 높은 결합 친화성을 갖는 것으로 알려졌다(Figure 2).

- <sup>68</sup>Ga-DOTATATE는 SSTR2에 결합 친화성이 있고, 또한 다른 유도체인 <sup>68</sup>Ga-DOTANOC과 <sup>68</sup>Ga-DOTATOC들과 비교하면 가장 높은 결합 친화성을 가진다고 알려졌다(Figure 3).

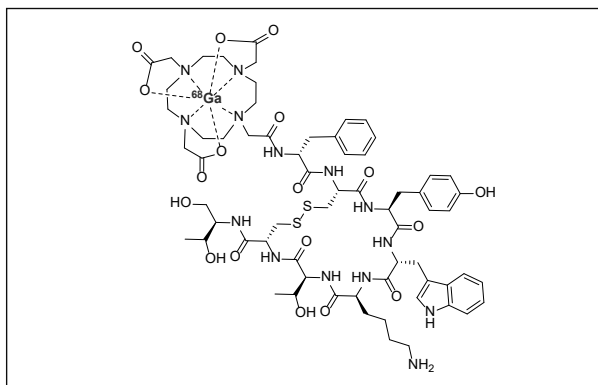
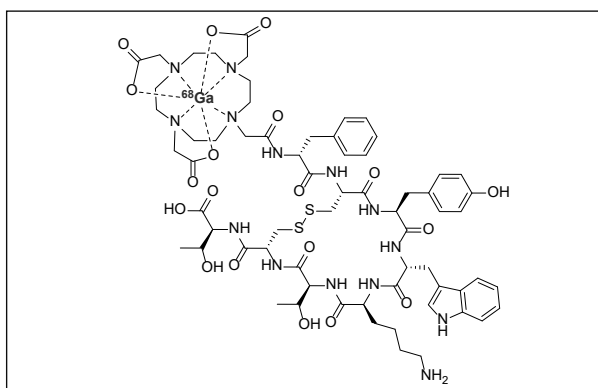
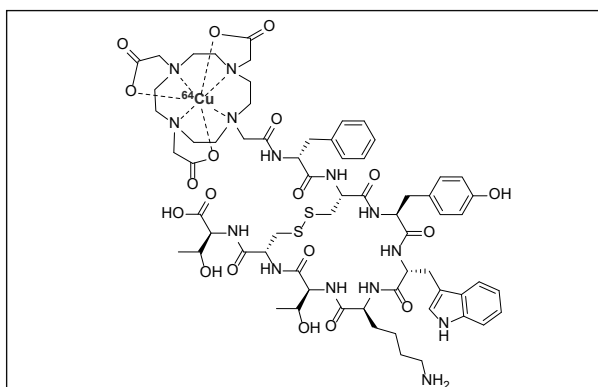
몇몇 <sup>68</sup>Ga 방사성동위원소를 표지한 방사성의약품들은 <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide 보다 높은 결합 친화도(affinity)와 우수한 생체내분포(biodistribution)를 보였고, 그 중에 하나인 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE 는 2016년도에 FDA 승인을 받았다(12 - 13). 특히, FDA 승인 이전에 <sup>68</sup>Ga 방사성동위원소를 표지한 방사성의약품들을 갖고 비교하는 여러 연구 들이 진행되었다. SSTR5에 대한 결합 친화도는 DOTATOC가 더 좋지만, SSTR2에 대한 결합 친화도는 DOTATATE가 DOTATOC보다 약 10배 더 높다고 알려졌다.

이런 성질 때문에 여러 연구자들이 이 두 가지 물질 (<sup>68</sup>Ga DOTATOC 와 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE)을 신경내분비종양을 갖는 환자에게서 여러 가지 비교실험을 진행하였다(14 - 16). 그러나 임상시험 과정에서 실시된 두가지 방사성의약품의 효능평가에서 거의 비슷한 결과를 얻었고, 크게 차이가 나지 않는다는 것을 확인하였다.

Poeppel와 그의 공동연구자에 의해 진행된 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE와 <sup>68</sup>Ga-DOTATOC를 비교한 2건의 연구에서 <sup>68</sup>Ga-DOTATOC가 가장 많은 병변 수와 가장 높은 병변 흡수를 보이는 것으로 보고 되었다(14, 15). 그러나 2014년에 Velikyan와 그의 공동연구자에 의해 얻은 정성적 및 정량적 분석결과에서는 <sup>68</sup>Ga-DOTATOC보다 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE에 대해 더 높은 환자 기반 민감도와 특이성을 발견 하였다(16). 따라서 어느 펩티드가 전체 신경내분비종양의 영상에 더 민감한 지에 대한 일관된 결론을 내릴 수 없었다.

<sup>64</sup>Cu는 <sup>68</sup>Ga보다 낮은 양전자 범위를 갖고 있어서 이론적으로 더 나은 공간 분해능 가질 수 있다. 또한, <sup>64</sup>Cu의 물리적인 반감기는 12.7시간으로 임상 영상에서 일상적으로 사용하기에 매력적인 장점이 된다.

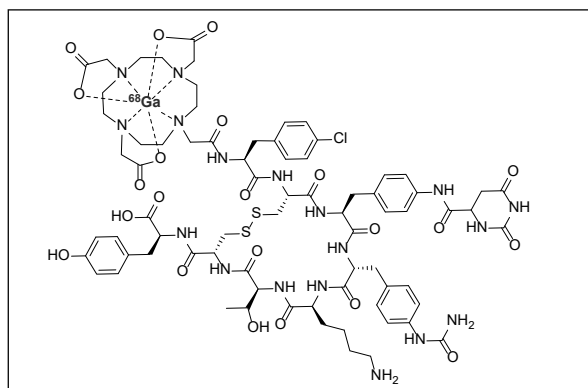
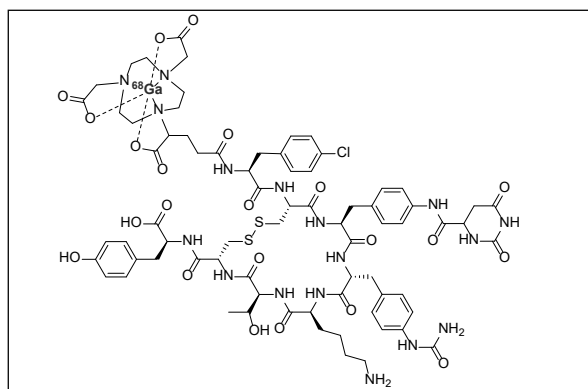
그래서 <sup>64</sup>Cu 방사성동위원소를 표지한 <sup>64</sup>Cu-DOTATATE과 같은 방사성의약품이 개발되었다(Figure 4).

Figure 2. Structure of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOCFigure 3. Structure of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATEFigure 4. Structure of  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE

새롭게 개발된  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE은 기존의 개발된 방사성의약품과의 비교를 위해  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC와의 비교실험에 사용되었다(17).  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE 및  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC는 환자 기반 민감도에서는 비슷한 결과를 보였고, 특히나 일부 환자들에게서는  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE을 사용했을 때, 2배의 병변들이 더 확인되는 것을 확인하였다. 즉  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE는  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC보다 신경내분비종양환자

에서 더 나은 병변감지율을 보이는 것을 알 수 있었다. 이  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE는 2020년에 FDA승인을 받았다(18).

또한  $^{68}\text{Ga}$ 를 표지한 물질에 대한 연구도 꾸준히 이루어졌으며, 기존의  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 보다 SSTR2에 보다 높은 결합 친화성을 가지면서  $^{68}\text{Ga}$ 를 표지한 새로운 구조를 가진  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-JR11 ( $^{68}\text{Ga}$ -OPS201)  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 ( $^{68}\text{Ga}$ -OPS202)와 같은 새로운 방사성의약품이 개발되었다(Figure 5와 Figure 6)(19).

Figure 5. Structure of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-JR11Figure 6. Structure of  $^{68}\text{Ga}$ -DODAGA-JR11

특히,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11은  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 보다 높은 종양 흡수성(tumor uptake)을 보였고, 우수한 생체내 분포(biodistribution)를 보였다. 이 방사성의약품들은 이후 여러 임상시험 등에 사용되고 있다(20-22).

또한 펩타이드 수용체 방사성핵종 치료(PRRT, Peptide Receptor Radionuclide Therapy)를 위해 치료용 방사성 동위원소를 도입한 방사성의약품이 개발되어 사용되고 있다. 첫번째 신경내분비종양용 치료용 방사성의약품은 이미 앞에서 소개한  $^{111}\text{In}$  방사성동위원소를 가진  $^{111}\text{In}$ -DT-

PA-octreotide 이다 (Figure 1) (1, 23).

이후  $^{90}\text{Y}$  방사성동위원소를 도입한  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA, Tyr<sub>3</sub>-octreotide)이 개발되어 사용되었다 (Figure 7) (24-26). 이 DOTATOC 물질은 기존의 구조에서 3번째 아미노산인 phenylalanine을 tyrosine으로 대체하여 SSRT2에 대한 결합친화성을 높였고,  $^{90}\text{Y}$  방사성동위원소를 표지하여 치료용 방사성의약품이 되었다. 이후, 보다 높은 결합 친화성을 갖기 위해 DOTA, Tyr<sub>3</sub>-octreotide 구조에서 C-terminal의 threoninol을 threonine으로 바꾼 DOTA, Tyr<sub>3</sub>-octreotate 인 DOTATATE에 만들고,  $^{177}\text{Lu}$  방사성동위원소를 도입한  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE가 개발되어 2018년에 FDA승인을 받아서 현재 사용되고 있다 (Figure 8) (27).

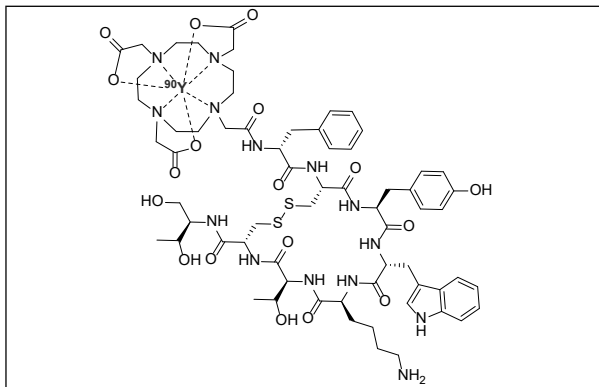


Figure 7. Structure of  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC

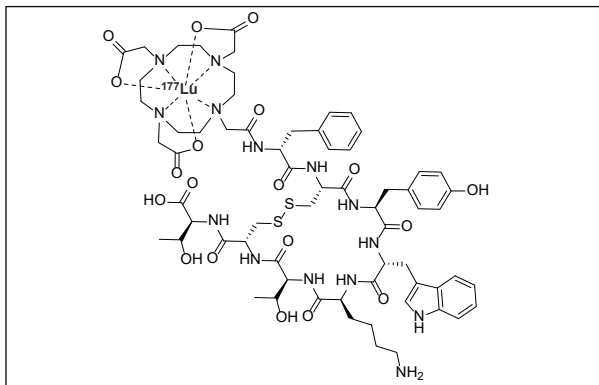


Figure 8. Structure of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE

## Conclusion

결론적으로 정리하면, 신경내분비종양에서 현재 많은 사람들에게서 발병하고 있는 질병이다. 여러 연구팀들은 신경내분비종양 진료와 치료를 위해 소마토스타틴 수용체

(SSTR)에 결합친화성을 가진 다양한 펩타이드 물질을 제조하고 방사성동위원소를 도입하여 새로운 방사성 방사성의약품들을 개발하여 다양한 임상 시험에서 그 가능성을 보여 주었다. 특히나, 다양한 방사성동위원소들이 신경내분비종양의 진단과 치료에 사용되고 있으며, 관련하여 여러 종류의 물질들이 개발되고 있다. 이러한 연구 결과들을 종합해 보았을 때, 소마토스타틴 수용체를 이용한 새로운 물질의 개발은 영상을 통한 질병의 진단과 치료제 개발 연구에 유용하게 쓰일 수 있으며, 인간의 삶을 유익하게 하는 데, 성공적으로 적용 될 수 있으리라 기대된다.

## Acknowledgements

This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (NRF-2021R1A2C1011204).

## References

- Oberg K. Molecular imaging radiotherapy: theranostics for personalized patient management of neuroendocrine tumors (NETs). *Theranostics* 2012;2:448 - 458.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40:1-18.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063 - 3072.
- Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014;10:2259 - 2277.
- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PA, O'Carroll A-M., Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, Reisine T. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. 1995;16: 86 - 88.
- Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004;80(suppl 1):51 - 56.
- Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A, Palnaes Hansen C, Kjær

- A. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2008;87:223 - 232.
8. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836 - 846.
  9. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijs AEM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716 - 731.
  10. Levine R, Krenning EP. Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J Nucl Med* 2017;58:3S - 9S.
  11. Velikyan I. <sup>68</sup>Ga-Based Radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules* 2015;20:12913-12943.
  12. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013;54:855 - 860.
  13. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2016>
  14. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1864 - 1870.
  15. Sandström M, Velikyan I, Garske-Román U, Sörensen J, Eriksson B, Granberg D, Lundqvist H, Sundin A, Lubberink M. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and <sup>68</sup>Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:1755 - 1759.
  16. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, Lundqvist H, Granberg D, Eriksson B. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and <sup>68</sup>Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med* 2014;55:204- 210.
  17. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, Langer SW, Elema DR, Kjaer A. Head-to-head comparison of <sup>64</sup>Cu-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2017;58:451- 457.
  18. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>
  19. Fani M, Braun F, Waser B, Beetschen K, Cescato R, Ercegyi J, Rivier JE, WWeber WA, Maecke HR, Reubi JC. Unexpected sensitivity of sst2 antagonists to N-terminal radiometal modifications. *J Nucl Med* 2012;53:1481 - 1489.
  20. Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, Beattie BJ, Lyashchenko SK, Lewis JS, Bodei L, Weber WA, O'Donoghue JA. Biodistribution and radiation dose estimates for <sup>68</sup>Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:677 - 685.
  21. Nicolas GP, Beykan S, Bouterfa H, Kaufmann J, Bauman A, Lassmann M, Reubi JC, Rivier JEF, Maecke HR, Fani M, Wild D. Safety, biodistribution, and radiation dosimetry of <sup>68</sup>Ga-OPS202 in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase I imaging study. *J Nucl Med* 2018;9:909 - 914.
  22. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, Uiters J, Bouterfa H, Kaufmann J, Erlanger TE, Cathomas R, Christ E, Fani M, Wild D. Sensitivity comparison of <sup>68</sup>Ga-OPS202 and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study. *J Nucl Med* 2018;59:915 - 921.
  23. Hiram N, Jadaan R, Al-Ibraheem A. Peptide receptor radionuclide therapy and the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: current findings and future perspectives. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:190 - 199.
  24. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, de Camps J, Schran H, Chen T, Smith MC, Bouterfa H, Valkema R, Krenning EP, Kvols LK, Pauwels S. <sup>86</sup>Y-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487): a phase I clinical study—pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510 - 518.
  25. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with <sup>90</sup>Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46(suppl 1): 99S - 106S.
  26. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46(suppl 1):92S - 98S.
  27. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>