

## SOMATOSTATIN

Rian Hidayatullah<sup>1\*</sup>, Hendra Budiawan<sup>1</sup>, Budi Darmawan<sup>1</sup>, Raden Erwin Affandi<sup>1</sup>

### Abstrak

Somatostatin, dikenal juga dengan nama *growth hormone-inhibiting factor* (GIF) atau *somatotropin release-inhibiting factor* (SRIF), merupakan hormon peptida yang mengatur sistem endokrin dan berpengaruh terhadap neurotransmisi dan proliferasi sel. Somatostatin dapat dianggap sebagai *secretory pan-inhibitory*, karena dapat menghambat sekresi kelenjar endokrin dan eksokrin. Somatostatin memiliki dua bentuk aktif (somatostatin-14 dan 28), namun waktu paruh yang pendek menyebabkan hormon tersebut tidak layak digunakan untuk praktik klinis rutin. Pada tahun 1980-1982, analog somatostatin pertama kali disintesis dan terbukti lebih resisten terhadap degradasi dan lebih poten dibandingkan dengan hormon aslinya. Terdapat lima reseptor somatostatin (SSTR1-5). Gen yang mengkode SSTR1-5 pada manusia terletak di kromosom 14q13, 17q24, 22q13.1, 20p11.2 dan 16p13.3. Pola ekspresi SSTR dan sinyal kompleks inilah yang membuat somatostatin menjadi neurotransmitter dan hormon yang luar biasa. Mekanisme aksi inhibisi SSTR yang poten pada tingkat seluler seperti sekresi, proliferasi, dan apoptosis merupakan alasan yang membuat somatostatin menjadi target untuk pengembangan terapi. Radiofarmaka yang digunakan untuk terapi terdiri dari tiga bagian: analog somatostatin, *chelator*, dan radionuklida (emitor alfa atau beta). Kombinasi peptida, *chelator*, dan radionuklida yang berbeda telah diuji secara in vitro dan/atau in vivo untuk digunakan pada *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT). Senyawa-senyawa ini mampu mengiradiasi tumor primer dan metastasisnya dengan internalisasi melalui subtype reseptor tertentu yang umumnya diekspresikan secara berlebihan pada membran sel tumor tersebut.

**Kata Kunci: Somatostatin, Analog Somatostatin, SSTR, PRRT**

<sup>1</sup>Ilmu Kedokteran Nuklir dan Teranostik Molekuler, FK Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin

\*email: rian18007@mail.unpad.ac.id

### SEJARAH

Pada pertengahan abad ke-20 merupakan era besar penemuan faktor-faktor yang mengatur sintesis dan pelepasan hormon-hormon hipofisis anterior, termasuk somatostatin. Sejarah dimulai dengan penemuan faktor *growth hormone-releasing*. Pada tahun 1968, Krulich dkk mencatat bahwa ekstrak dari berbagai bagian hipotalamus dari tikus dapat merangsang atau menghambat pelepasan *growth hormone* pada hipofisis.<sup>1</sup> Substansi inhibitor itu bernama *growth hormone-inhibiting factor* (GIF). Sekitar

500.000 hipotalamus domba diisolasi oleh Brazeau dan Guillemin untuk mendapatkan substansi yang bertanggung jawab dalam menghambat efek *somatotropin release-inhibiting factor* (SRIF). Struktur *14-aminoacid peptide* kemudian diurutkan, urutan residu dikonfirmasi, dan molekul disintesis ulang. Hasil penemuan disajikan pada makalah yang diterbitkan oleh *Science* pada tahun 1973.<sup>2</sup> Roger Guillemin mengganti nama hormon tersebut menjadi somatostatin.<sup>3</sup> Hormon-hormon baru juga diekstraksi dari

hipotalamus spesies lain. Masa-masa itu juga dianggap sebagai era hormon intestinal.<sup>4</sup>

Pada tahun 1969, Hellman dan Lernmark mengumumkan efek inhibisi dari ekstrak sel alfa-1 pankreas burung merpati pada sekresi insulin oleh pankreas yang berasal dari tikus obesitas dan hiperglikemik.<sup>5</sup> Pada tahun 1974, Gale dari Seattle mengamati penurunan kadar insulin puasa dan glukagon yang dipengaruhi oleh somatostatin pada babon.<sup>6</sup> Temuan ini juga dikonfirmasi pada model hewan lain dan manusia tak lama setelah itu. Adanya somatostatin pada sel delta (D) pankreas (sebelumnya disebut sel alfa-1) dapat dibuktikan oleh imunofluoresensi.<sup>7</sup> Pada tahun 1979, somatostatin diisolasi dari pankreas merpati, dan selanjutnya dari spesies lain.<sup>8</sup> Sel-sel *somatostatin-reactive* ditemukan pada mukosa gastrointestinal dan di jaringan lain, termasuk tumor. Pada tahun 1977, Roger Guillemin dan Andrew Schally dianugerahi Hadiah Nobel dalam bidang kedokteran dan fisiologi untuk penelitian mereka mengenai somatostatin dan hormon lainnya. Yang menarik adalah *somatostatin-like peptides* juga ditemukan pada tanaman.<sup>9</sup> Bentuk somatostatin lainnya, khususnya somatostatin-28 dan prekursor somatostatin (preprosomatostatin) ditemukan pada akhir tahun 1970-an. *Human cDNA coding preprosomatostatin* diisolasi dan dikloning pada tahun 1982.<sup>10</sup> Implikasi patologis dan potensi penggunaan terapi somatostatin dipostulatkan pada awal era penemuan somatostatin. Deskripsi klinis tumor pankreas yang memproduksi somatostatin pada manusia dijelaskan oleh Larsson dkk pada tahun 1977.<sup>11</sup> Pemberian somatostatin untuk menghambat sekresi hormon pertumbuhan pada pasien akromegali dilaporkan pada awal tahun 1974.<sup>12</sup>

Hormon somatostatin memiliki waktu paruh yang pendek, sehingga tidak layak digunakan untuk praktik klinis rutin. Pencarian untuk analog somatostatin yang lebih stabil namun fungsional dimulai pada tahun 1974. Pencarian difokuskan pada analog peptida. Pada tahun 1980-1982, octapeptide SMS 201-995 disintesis dan terbukti lebih resisten terhadap degradasi dan lebih efektif dalam menghambat sintesis *growth hormone* dibandingkan dengan hormon asli.<sup>13</sup> Octreotide dan lanreotide (BIM 23014) adalah analog somatostatin yang saat ini disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Afinitas selektif tinggi dari octreotide dan lanreotide untuk reseptor somatostatin tipe 2 (afinitas lebih rendah pada reseptor tipe 3 dan 5) adalah salah satu pemicu untuk penelitian lebih lanjut. Pada tahun 2005 vapreotide (RC160), analog somatostatin dengan afinitas tambahan terhadap reseptor tipe 4, diterima untuk pengobatan perdarahan varises esofagus akut dan diberikan status *orphan drug* pada tahun 2008 oleh Amerika Serikat. Telah dipublikasikan penelitian fase III pada analog somatostatin multitarget yaitu pasireotide untuk akromegali dan penyakit Cushing. Obat ini telah disetujui oleh *European Medicines Agency* (EMA) dan FDA untuk pengobatan adenoma hipofisis yang menghasilkan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH).<sup>4</sup>

Lokasi *high affinity-binding* untuk somatostatin ditemukan pada sel pankreas dan *brain surface* oleh kelompok JC Reubi pada tahun 1981-1982. Pada awalnya diteliti dua jenis reseptor somatostatin dengan afinitas tinggi dan rendah untuk octreotide.<sup>14</sup> Pada tahun 1990-an, kelima sub tipe reseptor somatostatin dikloning dan ditemukan fungsinya. Langkah penting lainnya adalah

penemuan overekspresi reseptor somatostatin pada sel tumor, terutama tumor neuroendokrin.<sup>15</sup> Penelitian pertama sukses pada penggunaan analog somatostatin untuk diagnostik. Iodine-123 (I-123) dilabel dengan octreotide telah digunakan untuk lokalisasi tumor neuroendokrin pada tahun 1989-1990. I-123 digantikan oleh Indium-111 (In-111), kemudian oleh Technetium-99m (Tc-99m).<sup>16</sup> Analog somatostatin dilabel dengan Gallium-68 (Ga-68) pertama kali digunakan untuk studi *positron emission tomography* (PET) pada tahun 1993. Selain itu, penggunaan radioisotop dilabel dengan analog somatostatin telah dikembangkan untuk terapi. Pada tahun 1997, digunakan Yttrium-90 (Y-90), kemudian diikuti oleh Lutetium-177 (Lu-177) untuk terapi paliatif tumor neuroendokrin.<sup>17</sup>

### **FISIOLOGI: SUBTIPE RESEPTOR SOMATOSTATIN, SEKRESI, FUNGSI DAN REGULASI, SERTA DISTRIBUSI ORGAN SPESIFIK**

Terdapat lima reseptor somatostatin yaitu *somatostatin receptor 1* (SSTR1) hingga SSTR5. Gen yang mengkode SSTR1 hingga SSTR5 pada manusia terletak di kromosom 14q13, 17q24, 22q13.1, 20p11.2 dan 16p13.3.<sup>18</sup> Somatostatin awalnya diidentifikasi sebagai peptida hipotalamus yang mampu menghambat sekresi *growth hormone* (GH) di hipofisis anterior.<sup>2</sup> Ada dua bentuk biologis somatostatin, somatostatin-14 dan 28, yang berasal dari 92 asam amino prekursor pro-somatostatin. Somatostatin adalah neurotransmitter dan dapat dianggap sebagai *secretory pan-inhibitor*; karena menekan produksi GH, prolaktin, *thyroid-stimulating hormone* (TSH) dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) di hipofisis anterior;

kolesistokinin, gastrin, secretin, *vasoactive intestinal peptide* (VIP), motilin, dan *gastric inhibitory polypeptide* di saluran gastrointestinal; glukagon, insulin, dan polipeptida pankreas di kelenjar endokrin pankreas; triiodotironin, tiroksin, dan kalsitonin di tiroid; renin di ginjal; dan aldosteron di kelenjar adrenal.<sup>18</sup> Selain menekan kelenjar endokrin, somatostatin juga menekan sekresi eksokrin (misalnya, asam lambung di mukosa intestinal, bikarbonat, dan enzim pencernaan di kelenjar eksokrin pankreas). Pada saluran gastrointestinal, somatostatin juga menghambat aliran empedu dari *gallbladder*, motilitas usus, pengosongan lambung, kontraksi otot polos, dan absorpsi nutrisi dari intestinal. Somatostatin juga menghambat produksi sitokin dan *growth factor* dari sel imun dan berbagai sel tumor.<sup>19</sup>

Somatostatin menekan GH, TSH, dan ACTH melalui SSTR2 dan SSTR5, serta prolaktin terutama melalui SSTR5. Sekresi GH juga dihambat melalui SSTR1. Sekresi insulin terutama dihambat melalui SSTR5, sedangkan sekresi glukagon terutama dihambat melalui SSTR2. Sekresi asam lambung dan amilase pankreas dihambat melalui SSTR2 dan SSTR4, sedangkan hormon gastrointestinal lainnya dihambat melalui SSTR1, 2, dan 5. Somatostatin memiliki efek antisekretori yang dimediasi oleh aksi inhibisinya pada adenilat siklase, kemudian menurunkan produksi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Di samping penekanan cAMP, somatostatin juga mengaktivasi kanal kalium (K<sup>+</sup>) dan menginduksi hiperpolarisasi membran yang akan menghambat fase depolarisasi. Sehingga mengurangi kadar kalsium (Ca<sup>2+</sup>) intraseluler dan menghambat eksositosis. Aksi inhibisi somatostatin pada kalsium dimediasi melalui

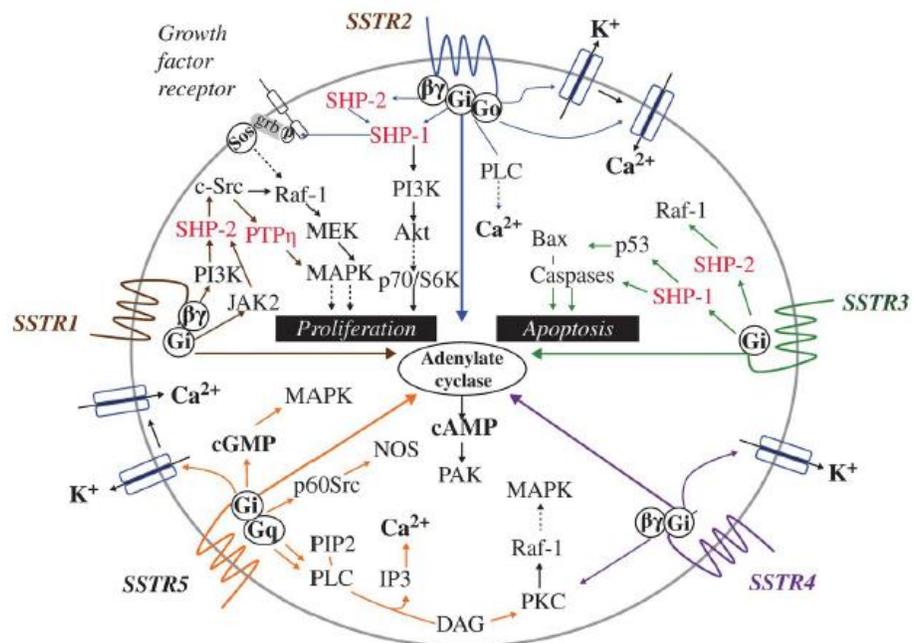
subtipe protein Gi dan Go. Selain itu, jalur alternatif melibatkan *cGMP dependent protein kinase* diidentifikasi sebagai aksi inhibisi somatostatin pada kanal kalsium neuronal. Selain itu, somatostatin memiliki efek langsung ke *secondary messenger* pada eksositosis dengan mengaktifasi *Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphatase calcineurin*.<sup>18</sup>

### Efek Antiproliferatif

Somatostatin membatasi pertumbuhan sel melalui mekanisme sitostatik atau apoptosis. Salah satu mekanisme antiproliferatif yang pertama kali dijelaskan yaitu aksi inhibisi pada *growth factor receptor signaling*. *Protein tyrosine phosphatase* (PTP) memainkan peran sentral dalam proses ini dengan de-fosforilasi *growth factor* yang terikat reseptor tyrosine kinase. Aktivitas PTP ditemukan meningkat setelah pengobatan somatostatin pada banyak sistem sel dan sel tumor. Melalui PTP, somatostatin menghambat progresi siklus sel dengan menahan sel di fase G1/S (SSTR1, 2, 4 dan 5) atau G2/M (SSTR3). Selain itu, SSTR2 dan SSTR3 ditunjukkan dapat menginduksi apoptosis. SSTR1, 2, 3 dan 5 juga menghambat *nitric oxide synthase* (NOS), sebagai tambahan untuk efek antiproliferatif (**Gambar 1**).<sup>18</sup>

SSTR mampu menekan sintesis *growth factor* dan bertanggung jawab atas aksi antiangiogeniknya. Angiogenesis diregulasi

oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang mendorong pembentukan pembuluh darah baru tanpa memicu hipoksia pada tumor. Pengobatan somatostatin pada Sarkoma Kaposi diketahui dapat menghambat pertumbuhan tumor meskipun kurangnya SSTR pada sel tersebut, hal ini berkaitan dengan efek antiangiogenik dari somatostatin. SSTR1 diekspresikan pada pembuluh darah yang dapat menghambat proliferasi endotel dan neovaskularisasi. SSTR3 endotel menurunkan regulasi VEGF dan *endothelial NOS* (eNOS). Aktivasi SSTR2 diketahui dapat memblok angiogenesis dengan meningkatkan sekresi faktor antiangiogenik *thrombospondin-1* (TSP-1) pada sel kanker pankreas.<sup>18</sup>



**Gambar 1.** Skema kaskade *signaling* utama dari lima SSTR. Semua SSTR bergabung dengan protein Gi, menghambat adenilat siklase dan menurunkan cAMP. SSTR1, 2, dan 3 mentransduksi aksi antiproliferatifnya dengan menstimulasi satu atau lebih PTP yang pada gilirannya akan mempengaruhi MAPK mitogenik dan jalur *survival* PI3K. Sebaliknya, SSTR5 memediasi aksi antiproliferatifnya melalui jalur PTP-independen.<sup>18</sup>

### Distribusi SSTR pada Organ

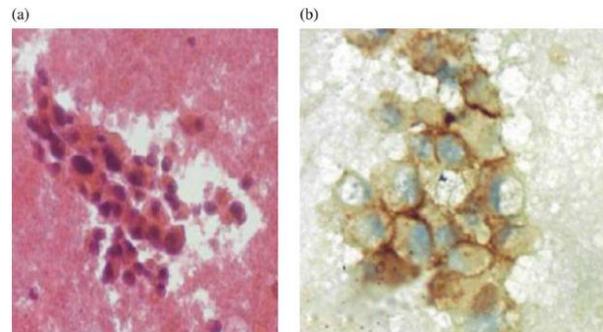
Semua SSTR diekspresikan pada otak: SSTR1 di korteks, hipokampus, hipotalamus, *midbrain*, dan serebelum; SSTR2 di korteks, ganglia basalis, dan hipotalamus; SSTR3 di korteks, hipotalamus (nukleus arkuata dan ventromedial), dan ganglia basal; SSTR4 terutama di hipokampus dan hipotalamus; dan SSTR5 di hipotalamus. SSTR2 dan SSTR5 adalah reseptor utama yang ditemukan pada adenohipofisis.<sup>20</sup> Semua SSTR ditemukan pada gastrointestinal dan limpa. SSTR1 diekspresikan di jejunum dan lambung, serta SSTR2 di ginjal. Di pankreas, sel alfa terutama mengekspresikan SSTR2, sel beta mengekspresikan SSTR1 dan SSTR5, serta sel delta mengekspresikan SSTR5. Adrenal mengekspresikan SSTR2 dan SSTR5. Pada sistem imunitas, limfosit mengekspresikan SSTR3 dan timus mengekspresikan SSTR1, SSTR2, dan SSTR3. Hepar mengekspresikan SSTR1 dan SSTR2. SSTR4 terdapat pada paru-paru, pankreas, dan jantung.<sup>18</sup>

### EKSPRESI SSTR PADA MALIGNANSI

#### Ekskpresi SSTR pada Neoplasma Neuroendokrin

Neoplasma neuroendokrin berasal dari populasi sel normal yang secara fisiologis merupakan target somatostatin, sehingga dapat mengekspresikan SSTR. Oleh karena itu, tingkat ekspresi SSTR yang umumnya tinggi pada kelompok tumor ini tidaklah mengejutkan (**Gambar 2**). Data dari literatur menunjukkan bahwa SSTR diekspresikan pada adenoma hipofisis; tumor neuroendokrin di pankreas, saluran gastrointestinal, dan paru-paru; paraganglioma/ feokromositoma; karsinoma sel Merkel; neuroblastoma; dan karsinoma tiroid meduler. Ratusan tumor tersebut telah

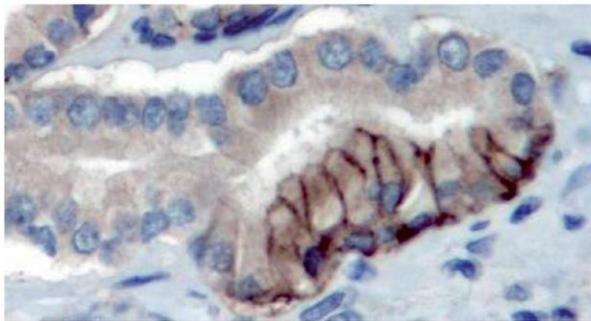
dianalisis dengan berbagai teknik, seperti *binding assays*, imunohistokimia, dan analisis mRNA. Telah dilaporkan bahwa dapat terjadi heterogenitas ekspresi sub tipe SSTR pada jenis tumor yang berbeda, pada kasus yang berbeda dengan jenis tumor yang sama, dan bahkan populasi sel yang berbeda pada satu lesi. Heterogenitas tinggi dari distribusi SSTR ini menjelaskan bahwa dapat terjadi beberapa perbedaan fitur klinis dan respon terhadap terapi analog somatostatin yang diamati pada pasien dengan tumor neuroendokrin. Menurut data literatur tersebut, pada sebagian besar kasus, SSTR tipe 2 yang paling sering diekspresikan, diikuti oleh tipe 3, 5, dan 1. Ekspresi SSTR biasanya diamati pada tumor berdiferensiasi baik, meskipun kadang ditemukan pada lesi yang berdiferensiasi buruk, seperti *small cell lung cancer*. Sehingga SSTR berpotensi sebagai pendekatan tambahan untuk menentukan strategi diagnosis dan terapi pada pasien dengan tumor neuroendokrin.<sup>21</sup>



**Gambar 2.** Ekspresi SSTR tipe 2A pada metastasis hepar dari *well-differentiated* NEC yang tidak diketahui primernya. (a) Hematoksilin dan eosin; (b) immunoperoxidase; (a dan b) pembesaran 400x.<sup>21</sup>

### Ekspresi SSTR pada Malignansi Non-Neuroendokrin

Berbagai jenis karsinoma menunjukkan bukti adanya ekspresi SSTR, antara lain, kanker payudara, paru-paru, ginjal, saluran pankreatobilier, lambung, hepar, kolorektal, ovarium, sel folikel tiroid, dan prostat (Dapat dilihat pada **Gambar 3** dan **Tabel 1**). Subtipe SSTR juga terdeteksi pada meningioma, meduloblastoma, glioma, sarkoma jaringan lunak, dan melanoma maligna.<sup>21</sup>



**Gambar 3.** Ekspresi SSTR tipe 2A pada adenokarsinoma prostat (imunoperoxidase; pembesaran 400x).<sup>21</sup>

**Tabel 1.** Ekspresi SSTR pada tingkat mRNA dari sel non-neuroendokrin.<sup>21</sup>

Cell line	Derivation	SSTR mRNA expressed
MONOMAC	Monoblastic leukemia	4
MCF7	Breast cancer	2, 5
T47D	Breast cancer, apocrine	2, 5
MDAMB231	Breast cancer	2, 4
CALU-1	Lung cancer, squamous	3
KATO III	Gastric cancer	1, 2, 5
HT29	Colon cancer	1, 2, 5
H716	Colon cancer (with neuroendocrine features)	1, 2, 3, 5
MOG UVW	Glioblastoma	2

### EKSPRESI SSTR PADA PENYAKIT NON-NEOPLASTIK

Ada bukti kuat bahwa lesi non-tumoral juga dapat mengekspresikan SSTR. Misalnya, granuloma aktif pada sarkoidosis mengekspresikan SSTR pada sel epiteloid. Peradangan sendi pada artritis rheumatoid aktif dapat mengekspresikan SSTR, terutama pada pembuluh darah sinovial yang proliferasi.

Selain itu, *inflammatory bowel disease* (IBD) dapat mengekspresikan SSTR secara berlebihan pada sistem vaskularnya.<sup>21</sup> Mengenai adanya ekspresi SSTR dan kemungkinan penggunaan analog somatostatin pada penyakit non-neoplastik, efek somatostatin dalam memodulasi respon imunologis dan angiogenesis bersama dengan densitas ekspresi SSTR (tipe 1 dan 2) yang tinggi pada retina merupakan dasar yang menjanjikan untuk penggunaan terapi somatostatin pada berbagai penyakit retina, seperti edema makula, degenerasi makula, orbitopati tirotoksikosis, *retinal ischemic damage*, dan retinopati diabetik proliferatif.<sup>22</sup>

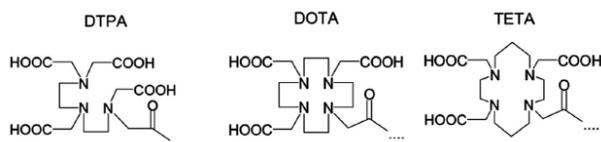
### TERAPI MENGGUNAKAN ANALOG SOMATOSTATIN DAN RADIONUKLIDA

Tumor neuroendokrin pada gastroenteropankreas (GEP-NET), yang terdiri atas *functioning* dan *non-functioning*, biasanya *slow growing* dan seringkali sudah bermetastasis pada saat didiagnosis. Pengobatan dengan analog somatostatin seperti octreotide dan lanreotide dapat menurunkan produksi hormon yang berlebihan dan mengurangi gejala klinis pada sebagian besar pasien dengan penyakit metastasis. Namun, respon objektif dalam hal pengurangan ukuran tumor jarang dicapai.<sup>23</sup> Sebagian besar GEP-NET mengekspresikan SSTR, dan tumor ini dapat divisualisasikan menggunakan analog somatostatin berlabel radionuklida, sehingga dapat digunakan sebagai diagnostik dan terapi.<sup>24</sup>

### Analog Somatostatin dan *Chelator*

Analog somatostatin berlabel radionuklida yang digunakan untuk terapi terdiri dari tiga bagian: oktapeptida siklik,

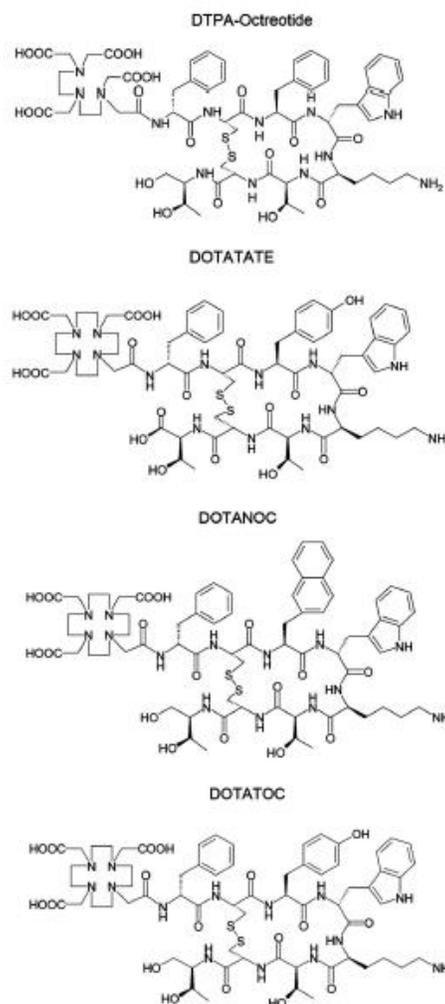
*chelator*, dan radionuklida. Kombinasi berbagai peptida, *chelator*, dan radionuklida yang berbeda telah diuji secara *in vitro* dan/atau *in vivo* untuk penggunaannya pada *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT). Peptida yang telah digunakan adalah octreotide, [Tyr<sup>3</sup>]octreotide, octreotate, [Tyr<sup>3</sup>]octreotate, lanreotide, dan vapreotide. Pada [Tyr<sup>3</sup>]octreotide, phenylalanine (Phe) di posisi ke-3 dalam urutan asam amino digantikan oleh tirosin (Tyr), menghasilkan peptida hidrofilik. Sebagai *chelators*, antara lain digunakan *diethylene triamine pentaacetic acid* (DTPA), 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA), dan 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid (TETA). **Gambar 4** menunjukkan struktur kimia *chelator* ini.<sup>24</sup>



**Gambar 4.** Struktur Kimia DTPA, DOTA, dan TETA (Catatan: ... adalah tempat untuk berikatan peptide).<sup>24</sup>

Kombinasi kompleks peptida-*chelator* yang paling sering digunakan adalah [DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide (DOTATOC) dan [DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate (DOTATATE). DTPA-octreotide (seperti yang digunakan pada OctreoScan® dan digabungkan dengan Indium-111 ([In-111-DTPA<sup>0</sup>]octreotide)) digunakan sebagai PRRT pada tahun 1990-an. Kompleks peptida-*chelator* lain yang digunakan adalah [DOTA<sup>0</sup>-1-Nal<sup>3</sup>]octreotide (DOTANOC), dimana asam amino ketiga octreotide (Phe) digantikan oleh (1-naphthyl)-alanine. DOTANOC memiliki afinitas yang baik untuk SSTR2, tetapi juga memiliki afinitas yang tinggi untuk SSTR3 dan SSTR5 yang berbeda dengan DOTATOC dan

DOTATATE. DOTANOC digunakan terutama untuk pencitraan dan terapi tumor dengan ekspresi SSTR2, SSTR3, dan SSTR5 yang lebih sedikit. Pada suatu *preliminary study* menyatakan bahwa skintigrafi dengan In-111-DOTANOC menunjukkan tangkapan tumor yang lebih tinggi dibandingkan dengan [In-111-DTPA<sup>0</sup>]octreotide. **Gambar 5** menunjukkan struktur kimia DTPA-octreotide, DOTATOC, DOTATATE, dan DOTANOC. Mengubah peptida, *chelator*, atau radionuklida dapat sangat mempengaruhi afinitas pengikatan pada reseptor somatostatin seperti ditunjukkan pada **Tabel 2**.<sup>24</sup>



**Gambar 5.** Struktur Kimia DTPA-octreotide, DOTATOC, DOTATATE, dan DOTANOC.<sup>24</sup>

**Tabel 2.** Profil Afinitas (IC50; *half maximum inhibitory concentration*) untuk SSTR1-SSTR5 pada manusia.<sup>24</sup>

Peptide	sst <sub>1</sub>	sst <sub>2</sub>	sst <sub>3</sub>	sst <sub>4</sub>	sst <sub>5</sub>
Somatostatin-28	5.2 (0.3)	2.7 (0.3)	7.7 (0.9)	5.6 (0.4)	4.0 (0.3)
Octreotide	>10,000	2.0 (0.7)	187 (55)	>1,000	22 (6)
DTPA-octreotide	>10,000	12 (2)	376 (84)	>1,000	299 (50)
In-DTPA-octreotide	>10,000	22 (3.6)	182 (13)	>1,000	237 (52)
In-DTPA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	>10,000	1.3 (0.2)	>10,000	433 (16)	>1000
DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	>10,000	14 (2.6)	880 (324)	>1,000	393 (84)
DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	>10,000	1.5 (0.4)	>1000	453 (176)	547 (160)
DOTA-lanreotide	>10,000	26 (3.4)	771 (229)	>10,000	73 (12)
Y-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	>10,000	11 (1.7)	389 (135)	>10,000	114 (29)
Y-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	>10,000	1.6 (0.4)	>1000	523 (239)	187 (50)
Y-DOTA-lanreotide	>10,000	23 (5)	290 (105)	>10,000	16 (3.4)
Y-DOTA-vapreotide	>10,000	12 (2)	102 (25)	778 (225)	20 (2.3)
Ga-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	>10,000	2.5 (0.5)	613 (140)	>1,000	73 (21)
Ga-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	>10,000	0.2 (0.04)	>1000	300 (140)	377 (18)

Penggantian Phe oleh Tyr yang lebih hidrofilik pada [Yttrium-90-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide atau [Gallium-68-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide dapat meningkatkan afinitas terhadap SSTR2. Phe yang lebih lipofilik menunjukkan peningkatan afinitas terhadap SSTR3 bila dibandingkan dengan Tyr<sup>3</sup>. Penambahan radiometal (Y-90 atau Ga-68) dengan [DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide menghasilkan afinitas ikatan SSTR2 yang lebih baik. Penjelasan untuk kejadian ini kemungkinan karena adanya perbedaan muatan molekul ketika ditambahkan dengan radiometal. Selain itu, penambahan Ga-68 dengan [DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotate mengakibatkan peningkatan delapan kali lipat afinitas terhadap SSTR2 dibandingkan dengan [Y-90-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotate. Hal yang sama berlaku ketika octreotide ini dilabel dengan radiometal, terjadi peningkatan lima kali lipat afinitas [DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide terhadap SSTR2 ketika Y-90 digantikan oleh Ga-68. Penggantian *chelator* DTPA menjadi DOTA, dilabel dengan octreotide, dapat meningkatkan afinitas terhadap SSTR3 menjadi 14 kali lipat. Penggantian DTPA menjadi DOTA ketika

digabungkan dengan [Tyr<sup>3</sup>]octreotate dapat meningkatkan afinitas ke SSTR2. [Y-90-DOTA]lanreotide dan [Y-90-DOTA]vapreotide menunjukkan afinitas yang lebih tinggi ke SSTR5 dibandingkan dengan [Y-90-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide. Sifat hidrofilik yang lebih rendah dari DOTA-vapreotide dan DOTA-lanreotide dibandingkan dengan [DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide, menyebabkan peningkatan afinitas pada SSTR5. [In-111-DTPA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide dan [Y-90-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotide menunjukkan afinitas lebih baik pada SSTR2 dibandingkan dengan [In-111-DTPA]octreotate dan [Y-90-DOTA,Tyr<sup>3</sup>]octreotate. Sebagai kesimpulan, Reubi dkk. menjelaskan bahwa afinitas untuk lima reseptor somatostatin yang berbeda sebagian besar dipengaruhi oleh peptida, dan sebagian kecil oleh jenis radiometal atau *chelator*.<sup>24</sup>

## RADIONUKLIDA YANG DIGUNAKAN PADA PPRT

Berbagai radionuklida dapat digunakan untuk PPRT, seperti In-111, Y-90, dan Lu-177. In-111 memancarkan elektron Auger dengan jangkauan penetrasi jaringan maksimum 10 µm. Selain itu, In-111 memiliki emisi gamma sebesar 171 dan 245 keV. Waktu paruhnya adalah 2,8 hari. Karena jangkauan penetrasi jaringannya yang sangat pendek, posisi elektron Auger yang dekat dengan DNA diperlukan untuk menyebabkan kerusakan DNA dan kematian sel, sehingga diperlukan internalisasi yang cukup untuk keberhasilan pengobatan.<sup>24</sup>

Y-90 adalah emitor beta murni berenergi tinggi, dengan energi maksimum 2,27 MeV. Penetrasi jaringan maksimum 12 mm dan waktu paruhnya 2,7 hari. Karakteristik ini

membuat Y-90 cocok untuk efek tumorisidal. Selain itu, rentang penetrasi jaringan yang besar cocok untuk tumor yang berukuran besar. Efek tumorisidal ini didapatkan melalui efek “*cross-fire*”, yaitu efek tumorisidal pada sel-sel tumor yang tidak mengekspresikan SSTR didapat dari radiasi sel-sel dengan SSTR-positif di sekitarnya. Kelemahan dari Y-90 adalah emitor beta murni, sehingga tidak dapat dilakukan pencitraan pascaterapi dan dengan demikian tidak dapat dilakukan perhitungan dosimetri langsung. Penggunaan [In-111-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide telah dianjurkan sebagai pengganti [Y-90-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide untuk dosimetri. Namun, seperti yang dijelaskan sebelumnya, Reubi dkk. telah menunjukkan bahwa penggantian elemen logam (misalnya, Y-90 menjadi In-111) akan mempengaruhi afinitas reseptor senyawa ini.<sup>25</sup>

Lu-177 adalah emitor beta berenergi sedang, dengan energi maksimum sebesar 0,5 MeV, penetrasi jaringan maksimum 2 mm, dan waktu paruhnya 6,7 hari. Lu-177 juga memancarkan sinar gamma dengan energi 208 dan 113 keV, sehingga memungkinkan digunakan untuk dosimetri. Karena rentang penetrasi jaringan yang kecil, Lu-177 lebih baik digunakan untuk tumor berukuran kecil.<sup>24</sup>

Kombinasi Lu-177 dan Y-90 untuk terapi telah diuji oleh de Jong dkk. Tikus yang mengandung tumor berukuran kecil dan besar diterapi dengan analog somatostatin berlabel Y-90, Lu-177, atau kombinasi dari dua senyawa ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus yang diterapi dengan kombinasi Y-90 dan Lu-177 memiliki *median survival* yang lebih lama dibandingkan dengan tikus yang diterapi dengan Y-90 atau Lu-177 saja. Lu-177 lebih cocok untuk PRRT pada tumor

kecil, sedangkan PRRT dengan Y-90 lebih cocok untuk tumor yang lebih besar. Tumor pada model tikus ini tumbuh dengan cepat, sehingga dapat menyebabkan distribusi reseptor yang lebih heterogen karena nekrosis tumor terkait dengan pertumbuhan tumor yang cepat. Sebaliknya, NET pada manusia pada umumnya memiliki distribusi reseptor homogen dan tumbuh lambat, sehingga sulit untuk meramalkan temuan ini secara langsung ke NET pada manusia. Sebuah studi pendahuluan menyatakan bahwa pasien yang diterapi dengan kombinasi [Y-90-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate dan [Lu-177-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate memiliki *median survival* lebih lama dibandingkan dengan pasien yang diterapi hanya dengan [Y-90-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate.<sup>26</sup>

Respon terhadap terapi memang tergantung dari ukuran tumor seperti ditunjukkan pada model tikus dengan tumor pankreas SSTR-positif. Hewan tersebut diterapi dengan 370 MBq [Y-90-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide. Pada hewan yang mengandung tumor berukuran sedang (3-9 cm<sup>2</sup> (rata-rata 7,8 cm<sup>2</sup>)), didapatkan 100% *complete response*, sedangkan pada hewan yang dengan tumor berukuran kecil ( $\leq 1$  cm<sup>2</sup>) atau tumor berukuran besar ( $\geq 14$  cm<sup>2</sup>), jumlah *complete response* masing-masing adalah 50% dan 0%. Para peneliti mendalilkan bahwa pada tumor  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>, energi radiasi Y-90 tidak sepenuhnya diserap oleh tumor, sedangkan pada tumor  $\geq 14$  cm<sup>2</sup>, kegagalan untuk mencapai penyembuhan dapat dijelaskan karena besarnya ukuran tumor dan adanya peningkatan jumlah klonogenik. Radionuklida lain yang sedang diteliti untuk digunakan sebagai PRRT adalah emitor partikel alfa yang memiliki *linear energy transfer* (LET) tinggi.<sup>24</sup>

## **APLIKASI KLINIS PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY (PRRT)**

Tumor neuroendokrin (NET) umumnya tumbuh lambat dan sering terdiagnosis setelah terjadi metastasis. Pemilihan terapi tergantung pada tujuannya, apakah untuk memperlambat pertumbuhan tumor dan memperbaiki gejala atau untuk mengeradikasi penyakit. Terdapat beberapa pilihan terapi, seperti operasi, teknik radiologi intervensi, serta terapi medis seperti analog somatostatin, interferon alfa, kemoterapi, dan *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT) menggunakan analog somatostatin yang dilabel radionuklida.<sup>27</sup>

NET mengekspresikan SSTR pada membran sel mereka, terutama subtipe 2. Hal ini merupakan dasar biomolekuler untuk penggunaan analog somatostatin pada terapi. PRRT diberikan secara sistemik menggunakan senyawa analog sintetik yang diradiolabel dengan radionuklida (emitor partikel beta atau alfa). Senyawa-senyawa ini mampu mengiradiasi tumor primer dan metastasisnya dengan internalisasi melalui subtipe reseptor tertentu yang umumnya diekspresikan secara berlebihan pada membran sel tumor tersebut. Studi praklinis telah mengindikasikan banyak kandidat reseptor potensial untuk PRRT. Sampai saat ini, reseptor yang paling banyak digunakan adalah reseptor somatostatin. Radiofarmaka yang paling banyak digunakan adalah Y-90-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide, Y-90-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate, Lu-177-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide, dan Lu-177-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate. PRRT dengan Y-90-DOTATOC atau Lu-177-DOTATATE dapat memberikan dosis radiasi yang konsisten pada lesi dan cukup untuk mencapai respon tumor yang signifikan.<sup>27</sup>

Dasar biomolekuler PRRT yaitu iradiasi sel-sel tumor selektif berasal dari radioaktivitas

yang diinternalisasi ke dalam sel tumor setelah melalui kompleks reseptor-radiofarmaka. Adanya pembuluh darah baru yang terbentuk di sekitar sel tumor yang dapat mengekspresikan reseptor somatostatin, terutama subtipe 2, menyebabkan PRRT dapat menghasilkan respon antiangiogenik. Studi pertama PRRT dimulai pada awal 1990-an menggunakan In-111 yang merupakan Auger berenergi tinggi dengan jangkauan pendek dan biasanya digunakan untuk diagnostik. Uji klinis menggunakan In-111-pentetreotide dengan aktivitas tinggi (~6,7 GBq) pada pasien NET telah dilakukan. Tangkapan In-111-pentetreotide pada kenyataannya tidak signifikan yang menyebabkan hasil kurang baik pada pasien. Langkah logis berikutnya adalah memanfaatkan emitor beta berenergi tinggi, seperti Yttrium-90. Energi yang tinggi (maksimum 2,2 MeV) dan jangkauan penetrasi (maksimum 12 mm) dari Y-90 memberikan keuntungan yaitu dapat mengeradikasi langsung sel-sel tumor SSTR-positif dan efek *cross-fire* pada sel-sel tumor SSTR-negatif di sekitarnya.<sup>27</sup>

## **KESIMPULAN**

Somatostatin adalah peptida yang mengendalikan sistem endokrin dan berpengaruh terhadap transmisi sinyal saraf dan proliferasi sel tubuh. Terdapat dua bentuk biologis somatostatin, somatostatin-14 dan 28, yang memiliki waktu paruh pendek, sehingga tidak dapat digunakan untuk praktik klinis rutin. Pada tahun 1980-an ditemukan octreotide yaitu analog somatostatin yang terbukti lebih resisten terhadap degradasi dan lebih efektif menghambat sintesis *growth hormone* dibandingkan dengan hormon aslinya. Terdapat beberapa jenis analog somatostatin

yang masih digunakan hingga saat ini, seperti octreotide, lanreotide, vapreotide, dan pasireotide.

Terdapat lima reseptor somatostatin yaitu *somatostatin receptor 1* (SSTR1) hingga SSTR5. Gen yang mengkode SSTR1 hingga SSTR5 pada manusia terletak di kromosom 14q13, 17q24, 22q13.1, 20p11.2 dan 16p13.3. Somatostatin dapat dianggap sebagai *secretory pan-inhibitor*; karena dapat menghambat sekresi pada hampir seluruh kelenjar endokrin dan eksokrin. Selain dapat menghambat sekresi, somatostatin juga memiliki efek antiproliferatif dan antiangiogenik, sehingga dapat digunakan sebagai terapi pada pasien dengan penyakit neoplastik maupun non-neoplastik.

Penggunaan analog somatostatin (seperti octreotide dan lanreotide) yang dilabel dengan radionuklida (seperti Indium-111, Lutetium-177, Yttrium-90, dan Gallium-68) pada pasien dengan tumor neuroendokrin, dapat digunakan sebagai diagnostik dan terapi (*peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT)). Tumor neuroendokrin mengekspresikan SSTR pada membran sel mereka, terutama subtype 2. Hal ini merupakan dasar biomolekuler untuk penggunaan analog somatostatin pada terapi. PRRT diberikan secara sistemik menggunakan senyawa analog sintetik yang dilabel dengan radionuklida (emitor partikel beta atau alfa). Senyawa-senyawa ini mampu mengiradiasi tumor primer dan metastasisnya dengan internalisasi melalui subtype reseptor tertentu, yang umumnya diekspresikan secara berlebihan pada membran sel tumor tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Krulich L, Dhariwal A, McCann S. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat

- pituitary in vitro. *Endocrinology*. 1968;83(4):783-90.
2. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, *et al*. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77-9.
3. Burgus R, Ling N, Butcher M, Guillemin R. Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1973;70(3):684-8.
4. Müldner M, Dydejczyk A. Somatostatin: The History of Discovery. edisi. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.
5. Hellman B, Lernmark Å. Evidence for an inhibitor of insulin release in the pancreatic islets. *Diabetologia*. 1969;5(1):22-4.
6. Koerker DJ, Ruch W, Chideckel E, Palmer J, Goodner CJ, Ensink J, *et al*. Somatostatin: hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science*. 1974;184(4135):482-4.
7. Polak J, Grimelius L, Pearse A, Bloom S, Arimura A. Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *The Lancet*. 1975;305(7918):1220-2.
8. Spiess J, Rivier JE, Rodkey JA, Bennett CD, Vale W. Isolation and characterization of somatostatin from pigeon pancreas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1979;76(6):2974-8.
9. Werner H, Fridkin M, Aviv D, Koch Y. Immunoreactive and bioactive somatostatin-like material is present in tobacco (*Nicotiana tabacum*). *Peptides*. 1985;6(5):797-802.
10. Böhlen P, Brazeau P, Benoit R, Ling N, Esch F, Guillemin R. Isolation and amino acid composition of two somatostatin-like peptides from ovine hypothalamus: somatostatin-28 and somatostatin-25. *Biochemical and biophysical research communications*. 1980;96(2):725-34.
11. Larsson L-I, Holst J, Köhl C, Lundqvist G, Hirsch M, Ingemansson S, *et al*. Pancreatic somatostatinoma: clinical features and physiological implications. *The Lancet*. 1977;309(8013):666-8.
12. Yen SS, Siler TM, DE Vane GW. Effect of somatostatin in patients with acromegaly: suppression of growth hormone, prolactin, insulin and glucose levels. *New England Journal of Medicine*. 1974;290(17):935-8.
13. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, *et al*. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life sciences*. 1982;31(11):1133-40.

14. Reubi JC, Rivier J, Perrin M, Brown M, Vale W. Specific high affinity binding sites for somatostatin-28 on pancreatic 6-cells: Differences with brain somatostatin receptors. *Endocrinology*. 1982;110(3):1049-51.
15. Reubi JC, Maurer R, Von Werder K, Torhorst J, Klijn J, Lamberts S. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Research*. 1987;47(2):551-8.
16. Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Reubi J-C, *et al*. Purification, Biologic Activity, and In Vivo. *J Nucl Med*. 1990;31:1501-9.
17. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, *et al*. [177 Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate: comparison with [111 In-DTPA 0] octreotide in patients. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(9):1319-25.
18. Theodoropoulou M. Physiology of Endogenous Somatostatin Family: Somatostatin Receptor Subtypes, Secretion, Function and Regulation, and Organ Specific Distribution. edisi. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.
19. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, Bitonte RA, Kim S, Morgan B, *et al*. Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(4):789-98.
20. Day R, Dong W, Panetta R, Kraicer J, Greenwood M, Patel Y. Expression of mRNA for somatostatin receptor (sstr) types 2 and 5 in individual rat pituitary cells. A double labeling in situ hybridization analysis. *Endocrinology*. 1995;136(11):5232-5.
21. Volantem M, Cassentim A, Rapa I, Righi L, Papotti M. Somatostatin Receptors in Malignancies and Other Pathologies. edisi. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.
22. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Piniés JA. Lanreotide Autogel® for persistent diabetic macular edema. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;80(3):e8-e10.
23. Patel Y, Greenwood M, Warszynska A, Panetta R, Srikant C. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochemical and biophysical research communications*. 1994;198(2):605-12.
24. Vliet E, Kam B, Teunissen J, De Jong M, Krenning E, Kwekkeboom D. Somatostatin Receptors in Malignancies and Other Pathologies. edisi. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.
25. Reubi JC, Schär J-C, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, *et al*. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(3):273-82.
26. de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination Radionuclide Therapy Using<sup>sup</sup> 177<sup>Lu</sup> and<sup>sup</sup> 90<sup>Y</sup>-Labeled Somatostatin Analogs. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:13S.
27. Bodei L, Paganelli G. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Clinical Application. edisi. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.