



# Nöroendokrin Toraks Malignitelerinde Teranostik Uygulamalar

## Theranostics Applications in Neuroendocrine Tumors of Thorax

© Nalan Alan Selçuk, © Emre Demirci

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Teranostik kavramı tanısal görüntüleme ve tedaviden oluşan bir terminolojidir. Pratikte bu yaklaşım 50 yıl öncesine dayanmasına rağmen, teranostik yaklaşımın en başarılı örneği nöroendokrin tümörlerde (NET) peptid reseptör sintigrafi ve peptid reseptör radyonüklit tedavi kullanımıyla ortaya çıkmıştır. Somatostatin analoglarının çeşitli radyonüklidlerle işaretlenmesi sonucu bu modalitelerin gelişimi, hasta yönetiminde ve diğer onkoloji endikasyonlarında teranostik prensipin kurulmasında bir dönemin başlangıcına öncül olmuştur. Diğer tümörlerde olduğu gibi günümüzde NET'lerin tanı ve tedavisinde teranostik yaklaşım önemli bir yer tutmaktadır. Torasik yerleşimli NET'ler (%20) gastrointestinal sistem NET'lerden (%70) sonra 2. sıklıkla görülen NET'lerdir. NET'nin tanı, prognoz ve tedavisiyle ilgili net bir konsensus bulunmamakla beraber bu derlemede torasik NET'lerin tanı ve tedavi yönetiminden ve güncel teranostik yaklaşımlardan bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Teranostik, nöroendokrin tümör, toraks

### Abstract

The term of theranostic refers to the combination of therapy and diagnostic imaging. In practise, this concept has dated back about 50 years ago, however, the most successful example of theranostic approaches has emerged with the use of peptide receptor scintigraphy and peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours (NET). The development of these modalities by means of radiolabeling of somatostatin analogues with several radionuclides has been a pioneer in patient management and the beginning of new era in establishment of a theranostic principle into other oncologic indications. As being for other tumours, the theranostic approach recently holds a very important place in the diagnosis and treatment of NETs. Thoracic NETs (20%) are the second most frequent NET after gastrointestinal system NETs (70%). Although there is no consensus about diagnosis, prognosis, and therapy of NETs, in this review, we discuss the methods of diagnosis and therapy as well as current theranostic approaches.

**Keywords:** Theranostic, neuroendocrine tumors, thorax

### Giriş ve Tarihçe

Teranostik terminoloji tedavi (therapy) ve tanı (diagnose) kelimelerinin heceleri kullanılarak üretilen ve hastaya aynı platformda hem görüntüleme hem de tedavi olanağı sunan bir alan olarak tanımlanmaktadır.

Tedavi edici ajanla aynı veya benzer yapıdaki molekülleri kullanarak yapılan görüntüleme, tedavi yanıtı hakkında önceden bilgi sahibi olmaya olanak sağlar. Elde edilen bilgi kişiselleştirilmiş tedavileri

geliştirmek açısından önemlidir. Teranostik yaklaşımda hedefe yönelik moleküller kullanarak hastalıklı bölgelerin saptanması ve sonrasında tedavi edici özellikteki ajanlar yardımıyla kanserli hücrelerin diğer dokulara fazla zarar vermeden yok edilmesi amaçlanmaktadır.

Her ne kadar teranostik terminolojisi ilk olarak 1998 yılında John Funkhouser tarafından türetilmiş olsa da temel prensipleriyle 50 yıldan uzun süredir I-131'in kullanımıyla nükleer tıpın içinde bir kavramdır (1). Saul Hertz 1941 başlarında hipertiroidi hastasına I-131'i

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** nalanalanselcuk@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kullanarak teranostik yaklaşımın temellerini atmıştır. Ardından tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavisi uygulamaya girmiştir. 1951'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi I-131 tiroit kanserli hastalara uygulamak için onay vermiştir (1).

Nükleer tıp klinik uygulamalarında, teranostik konseptin en başarılı örnekleri arasında somatostatin reseptör sintigrafisi ve peptit reseptör radyonüklit tedavi (PRRT) gelmektedir. Bu uygulama ilk olarak 1980'lerin sonu 1990'ların başında nöroendokrin tümörlü (NET) hastalarda başlamıştır. Günümüzde teranostik uygulamalar özellikle NET'lerin tanı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır (1).

NET'ler nöroendokrin sistemden kaynaklanan nadir, yavaş gelişen ve heterojen grup tümörlerdir. Tümörlerin %70'i gastrointestinal sistemden, %25'i bronkopulmoner yapılardan, %5'i ise diğer alanlardan (timus, meme, genitoüriner sistem gibi) kaynaklanır. Bu derlemede bronkopulmoner yapılardan kaynaklanan NET'lerin tanı ve tedavisinden ve güncel teranostik yaklaşımlardan bahsedilecektir.

### Bronkopulmoner Nöroendokrin Tümörler

NET'ler, nöroendokrin hücrelerden köken alan bütün vücudun her yerinde özellikle de akciğer, ince barsak ve rektumda ortaya çıkan heterojen bir gruba oluşturmaktadır (2). NET'ler embriyolojik orijinine; (Foregut, Midgut, Hindgut), hücre proliferasyon indekslerine (Ki-67) ve amin/peptit sekretuar özelliklerine (fonksiyone ve nonfonksiyone) göre sınıflandırılabilirler.

Akciğer yerleşimi, gastrointestinal sistem yerleşiminden sonra ikinci sırada yer alır (3).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazilerde (GEP-NET) iyi diferansiye tümörler daha sık görülürken akciğer kökenli olanlarda ise az diferansiye tümörler daha sık görülmektedir (4). Akciğerin NET'leri pulmoner nöroendokrin hücrelerden meydana gelir ve primer akciğer tümörlerinin %25'ini oluşturur (3). GEP-NET'lerden farklı olarak akciğer karsinoidlerinin %90'ından fazlası non-fonksiyoneldir (hormon sekresyonu bulunmayan) (5).

Akciğerin NET'leri; iyi diferansiye, düşük evreli tipik karsinoid [(TK), tüm akciğer tümörlerinin %2'sini oluşturur], iyi diferansiye-orta evreli atipik karsinoid (AK) (%1'den az), kötü diferansiye-yüksek evreli büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) (%3) ve kötü diferansiye-yüksek evre küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) (%20) olmak üzere 4 alt tipe göre sınıflandırılır (6). Aynı başlık altında toplanmalarına rağmen klinik, epidemiyolojik ve genetik olarak ciddi farklılık gösteren bir gruptur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre TK ve AK'ler karsinoid olarak adlandırılırken, bu durum gastrointestinal sistemden, pankreas, prostat ve diğer organlardan kaynaklanan NET'den farklılık gösterir. Bu organlarda karsinoid terminoloji yerine iyi diferansiye nöroendokrin tümör ifadesi kullanılmaktadır (7). DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflamasına göre tanı kriterleri histopatolojik özelliklere dayandırılmaktadır. DSÖ 2015 sınıflamasına göre akciğer NET'lerinin alt tipleri ve patolojik özellikleri Tablo 1'de belirtilmektedir (6).

DSÖ, 2015 yılında akciğer kökenli NET'leri Ki-67'yi kullanarak hücre proliferasyon hızına (G1: Ki-67 <2%, G2: Ki-67 %2-20, G3: Ki-67 >%20) göre de yüksek evreli akciğer NET'leri ve karsinoidler olarak gözden geçirmiştir. Pulmoner ve gastrointestinal NET'lerin mitotik

**Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2015 sınıflamasına göre akciğerin nöroendokrin tümörlerinin alt tipleri ve patolojik özellikleri**

Alt tip	Derece	Histopatolojik özellikler	Diferansiyasyon
TK	Düşük	Karsinoid morfoloji, <2 mitoz/2 mm <sup>2</sup> , nekroz yok, >0,5 cm çap	İyi diferansiye
AK	Orta	Karsinoid morfoloji, 2-10 mitoz/2 mm <sup>2</sup> , nekroz odakları	İyi diferansiye
BHNEK	Yüksek	Nöroendokrin yapı, >10 mitoz/2 mm <sup>2</sup> , nekroz (yaygın olabilir), KHDAK'ye benzer sitoloji, nöroendokrin belirteçler açısından İHK(+) ve/veya elektron mikroskopide nöroendokrin granüller	Kötü diferansiye
KHAK	Yüksek	Küçük hücre boyutu, yetersiz sitoplazma, ince granüler kromatine sahip nükleuslar ve belirsiz veya var olmayan nukleuslar, >11 mitoz/2 mm <sup>2</sup> , yaygın nekroz	Kötü diferansiye

BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu, İHK: İmmünohistokimya

aktivitelerini değerlendirmek için farklı cut-off değerleri kullanılmış ancak hücrel farklılaşması ve sitolojik atipi iyi prognoz ile uyumlu bulunmamıştır (1). Bunun yanı sıra, neoplastik hücrelerin proliferasyon derecesi tedavi yönteminin belirlenmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörler kemoterapatlere daha iyi yanıt verirken, Ki-67 indeksi düşük olan olgularda kemoterapiye yanıt yetersizdir. NET'leri G1 (TK), G2 (AK) ve G3 (BHNEK ve KHAK) olarak sınıflandırma tedavi seçeneği açısından oldukça faydalı olmaktadır. Bu tümörler (G1, G2) somatostatin analoglarına ya da PRRT'ye daha iyi yanıt verirler. Nadir olarak görülmekle birlikte az diferansiye grubun içerisinde somatostatin reseptör pozitifliği gösteren ve daha iyi diferansiye NET'ler gibi davranan bir alt grubun varlığı unutulmamalıdır (8). Atipik karsinoidler ve az diferansiyel NET'ler gibi TK'ler de (hangi evrede tanı aldığı farketmeksizin) lenf nodu ve uzak metastaz yapabilmektedir (5).

### Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Akciğer karsinoidlerinde de diğer NET'lerde olduğu gibi tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir (9,10,11). TK tümörlerde cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıl ve 10 yıl sağkalım oranları %90'dan büyük iken AK'lerde ise 5 yıl sağkalım oranı %70, 10 yıl sağkalım oranı ise %50 düzeyindedir. Metastatik ve ileri evre hastalarda ise mitotik indeks, Ki-67, somatostatin (SST) reseptörü, hastalığın hızlı progresyon veya indolen seyirli olmasına göre interferon, kemoterapi, uzun etkili SST reseptörü analogları (oktreotid ve lanreotid), hedefe yönelik sistemik tedaviler (everolimus, sunitinib, bevacizumab) ve PRRT bulunmaktadır (5). Primer tümör rezeksiyonu yapılmış ancak karaciğer metastazı bulunan NET'lerde Y-90 mikroküre ile hepatik arter yolu ile radyoembolizasyon, kemo-embolizasyon ile radyofrekans ablasyon ve karaciğer transplantasyonu da seçilmiş hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir. Ancak bu konuda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır (12,13).

Somatostatin analogları NET'lerde antineoplastik amaçlı, karsinoid sendromun ve hormon hipersekresyonunun kontrolünde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Doğal SST'nin biyolojik yarı ömrü 3 dakikanın altındadır ve klinik kullanımı bu nedenle mümkün değildir. Bu nedenle daha uzun yarı ömürlü sentetik somatostatin analogları geliştirilmiştir. Uzun süreli kullanım için 4 haftada bir intramüsküler enjeksiyonla uygulanan oktreotide (Sandostatin-LAR®) ve lanreotide (Somatuline®) tercih edilmektedir (14).

### Somatostatin Reseptör Görüntülemesi

NET'ler değişik oranlarda SST reseptörü ekspresyonda olup bu yönleri tedavi ve görüntüleme yöntemlerinin seçiminde en önemli faktörlerden biri olmaktadır (15). SST reseptör görüntülemesi uzun yıllar In-111 Pentetreotide (Octreoscan®) ile yapılmış olup günümüzde yerini Ga-68 ile işaretli SST analogları (Ga-68 DOTATATE/NOC/TOC) ile yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesinde bırakmış durumdadırlar. Somatostatin reseptör sintigrafisi [(SRS); tercihen Ga-68 DOTA-TATE/NOC/TOC PET/BT görüntüleme] NET'lerde preoperatif evreleme, tedavi yanıtının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir (16). NET'lerde oktreotid PET/BT'nin BT'den daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği gösterilmiştir (17). Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği (ENETS) kılavuzlarına göre de oktreotid PET/BT tümör yükünü ve metastatik hastalığı belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (18). Hastalık evresinin belirlenmesi dışında Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarında yüksek evreli NET'lerde ve akciğer dışı küçük hücreli tümörlerde somatostatin analoglarının kullanılmasına karar verilmesi amacıyla SST reseptör görüntülemenin kullanılabileceği belirtilmektedir (Şekil 1) (19).

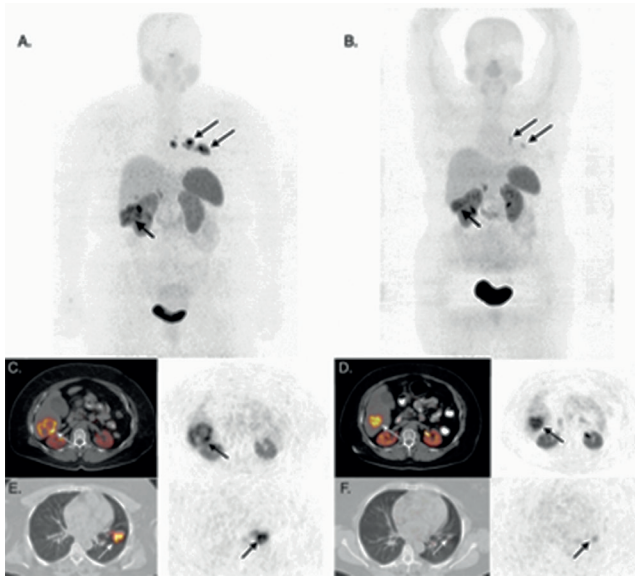
In-111 oktreotid sintigrafisinin tedavi takibinde kullanılması önerilmemekle (19) birlikte Ga-68 ile işaretli somatostatin analoglarının kullanıma girmesi PET/BT görüntülemesinin planar görüntüleme yöntemlerine olan üstünlüklerinin faydalanılmasını sağlamıştır. Gabriel ve ark.'nın çalışmasına göre metastatik NET'lerde peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) sonrası yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTA-TOC PET/BT'nin konvansiyonel BT'ye göre ek bilgi vermediği ancak progresif hastalığı daha erken saptayabileceği belirtilmiştir (20). Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) ve Kuzey Amerika Nükleer Tıp Derneği (SNM) ortak kılavuzu da Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC'un tedavi yanıtını değerlendirmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (21,22).

EANM kılavuzlarında, iyi diferansiye NET'lerde PRRT tedavisinde 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak progresyon şüphesi varlığında oktreotid PET/BT'ye veya radyolojik yöntemlere başvurulabilir denmektedir (21). Avrupa Onkoloji Derneği kılavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası

3 aylık aralıklarla takip ve PRR tedavisi sonrası da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (23).

Kemik metastazlarının sistemik tedavilere verdiği yanıtların solid lezyonlardan farklı olduğu bilinmektedir ve bu nedenle RECIST 1.1 kriterlerinde sklerotik lezyonlar hedef lezyon olarak kabul edilmemektedir. Litik lezyonlar ise yumuşak doku komponenti içerdiği taktirde hedef lezyon olarak kabul edilip bu kriterler kapsamında değerlendirilebilecektir (24). Sadece BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye bağlı sklerotik değişikliğin progresif hastalıktan ayırmanın her zaman mümkün olmadığı, daha önceki çalışmalarda izlenen sklerotik lezyonlarda ise yeni gelişmiş osteoblastik metastaz veya tedaviye yanıt olarak gelişen skleroz ayrımı yapılmasını güç olduğu unutulmamalıdır (25). Bu nedenle kemik metastazı bulunan olgularda tedavi yanıtını değerlendirmek için oktreotid PET/BT kullanılması önerilir.

### Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi



**Şekil 1.** Metastatik akciğer nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ga-68 DOTA-TATE PET/BT çalışmasına ait MIP (A,B), aksiyel PET/BT füzyon ve PET görüntüleri. Primer tümörden yapılan tru-cut biyopsi sonucunda iyi diferansiyel NET saptanmıştır. Evreleme amacıyla yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT incelemesinde hiler ve mediastinal metastatik lezyonlar ve karaciğer segment 6 yerleşimli metastazlar (A, C, E) izlenmiştir. Primer tümör ve metastazlarının yoğun sstr-2 içermesi nedeniyle hastaya toplam 34.6 GBq Lu-177 DOTA-TATE tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında primer tümörde ve metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir ve RECIST kriterlerine göre kısmi yanıt olarak raporlanmıştır (B, D, F)

PRRT tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinitesi bulunan radyoışaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanması sonucu gerçekleştirilen hedefe yönelik moleküler tedavi yöntemidir ve somatostatin alt tip 2 (sstr-2) reseptörlerini içeren metastatik veya ileri evre opere edilemeyen NET'lerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (26). PRRT'de ilk olarak In-111 oktreotit, sonrasında Y-90 DOTA-TOC ([90Y-DOTA0,Tyr3]-oktreotid) kullanılmıştır. Günümüzde ise Lu-177 DOTA-TATE [Lu-177 DOTA0,Tyr3]-oktreotate) en yaygın olarak tercih edilen radyofarmasötiktir. In-111 oktreotit tedavi etkinliğinin düşüklüğü nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. Y-90 işaretli peptitler ile de etkin sonuçlar alınmış olunmakla birlikte yan etkilerinin yüksekliği tedavinin tekrarlanabilirliğine engel olmaktadır (27). Ayrıca PRRT'de belirtilen renal ve kemik iliği toksisitesi büyük ölçüde Y-90 ile işaretli peptitler kullanıldığında karşılaşılmaktadır. Son yıllarda kullanılan Lu-177 ile işaretli peptitlerin yan etkileri daha düşüktür ve yaşam kalitesini daha belirgin olarak düzeltmektedir (28). Bu nedenle Lu-177 DOTA-TATE PRRT'nin daha düşük toksisite ile daha fazla sayıda uygulanmasını mümkün kılmaktadır (27). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda iyi differansiye NET'lerde objektif cevap elde edilebilen ve hem hastalısız sağkalım, hem de tüm sağkalımı en fazla uzatan, en az toksik etki ve yan etki oluşturan ilacın Lu-177-DOTA-TATE ile yapılan peptit tedavisi olduğu gösterilmiştir (26,27,28).

### PRRT Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

PRRT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan IAEA, EANM ve SNM'nin ortak kılavuzunda PRRT'nin erişkinlerde SRS pozitif tüm tipik ve atipik karsinoid tümörlerde uygulanabileceği belirtilmektedir (21).

PRRT'nin uygulanabilmesi için minimum gereklilikler (29):

- Histopatolojik olarak tanımlanmış NET/Karsinoid tm tanısı,
  - SRS'de tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması,
  - Metastatik veya ileri evre (inoperable) hastalık varlığı,
  - En az 3-6 ay yaşam beklentisi,
  - Karnofsky performans skorlamasının %50'den büyük olması,
- Kontraendikasyonlar (29)
- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi,
  - Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk),

- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (hemogloblin <8 gr/dL, trombosit <75x10<sup>9</sup>/L, lökosit<2x10<sup>9</sup>/L),
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (total bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albumin <30 g/L, protrombin zamanının uzamış olması),
- Kalp yetmezliği.

IAEA-EANM-SNM ortak kılavuzuna göre Y-90 işaretli peptitlerin uygulanabilmesi için sağlıklı böbrek fonksiyonu şart olmakla birlikte Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontraendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavinin uygulanabileceği vurgulanmıştır.

### Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Yan Etkileri

PRRT'de hasta hazırlığı sırasında gerekli önlemlerin alınması ile genellikle hafif düzeyde (evre 1-2) yan etkiler görülür (30). Tedavi sırasında böbreklerin korunması amacıyla kullanılan aminoasit solüsyonu veya uygulanan peptitten kaynaklanan akut Metastatik veya ileri yan etkiler izlenebilir. Aminoasit uygulamasına bağlı olarak hastalarda kısa süreli mide bulantısı, baş ağrısı ve nadir olarak metabolik asidoza bağlı kusma bildirilmektedir (31). Ayrıca yine aminoasit infüzyonuna bağlı düşük oranda hiperkalemi bildirilmiş olmakla birlikte elektrokardiyografi takiplerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir ve sadece kardiyak veya renal komorbiditeleri olan hastalara potasyum seviyelerinin takibi önerilmiştir (32,33). PRRT sırasında radyofarmasötik infüzyonu semptomatik NET'lerde mevcut tümörlerde bulunan hormonların salınımı indükleyebilir ve bu da ilişkili semptomların belirginleşmesini (karsinoid sendrom, hipotansiyon, ishal, hipokalemi, hipergastrinemi, hipertansiyon vs.) sağlayabilir (21).

PRRT'nin geç dönem yan etkileri içinde en belirgini böbrek fonksiyonlarında azalmadır. Uygulanan aminoasit çözeltileri ile böbrek absorbe dozlarının azaltılmasına rağmen Lu-177 DOTATATE uygulamalarında hastaların kreatinin klirenslerinde yılda %3.8 oranında artış izlenmektedir. Nefrotoksik etki Y-90 DOTA-TOC ile daha belirgin olup kreatinin klirensinde yıllık %7.3 oranında artış görülmektedir (34). PRRT uygulanmasına sonrasında Y-90 DOTA-TOC ile %10-13 oranında şiddetli ancak geçici akut kemik iliği toksisitesi oluşurken Lu-177 DOTA-TATE ile bu oran %2-3 oranında gözlenmektedir. Bununla birlikte sporadik miyelodisplastik sendrom ve

akut miyeloid lösemi olgularında da bildirilmiştir (30,35). Ayrıca kılavuzlar erkek hastaların istekleri halinde tedavi öncesinde sperm yedeklemesi yapmasını önermektedir (21).

SSTR'lerin fizyolojik olarak tiroit, hipofiz ve adrenal bezlerde diğer dokulara oranla daha fazla bulunması nedeniyle PRRT sonrasında endokrin fonksiyonların etkilenmesine bağlı yan etkiler beklenmiş ancak düşük oranda (%3) izlenen hipotiroidizm dışında endokrin fonksiyonlarda etkilenme izlenmemiştir (36,37).

### Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Sonrası Hasta Takibi

NET'lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır (21). Ancak tedavi yanıtı ön planda görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmekle birlikte hastaların yaşam kalitesinde değerlendirmeler ve bunların dokümanite edilebilmesi de büyük önem taşımaktadır (21).

Tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik bulguları, tümör yükü ve fonksiyonel NET'lerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (21,38).

Görüntüleme ve tümör markırları dışında kilo kaybı-artışı, kas gücü kaybı, karsinoid sendrom ile ilişkili olabilecek bulgular ve karsinoid kalp hastalığını işaret edebilecek bulgular, genel durum ile ilgili değerlendirmeler (Karnofsky skoru) ve hastaların semptomatik ve genel durum ile ilgili skorlamalar da (örneğin; (EORTC QLQ-C30) değerlendirilmelidir (38). IAEA-EANM-SNM ortak kılavuzuna göre PRRT sonrası takiplerde en önemli parametre böbrek fonksiyonların takibidir. Serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve PRRT'de seanslar arasında her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Ara kontrollerde böbrek ve hematolojik fonksiyonlarda bozulma izlenen hastalarda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre PRRT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilmektedir (21).

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Levine, R., & Krenning, E. P. (2017). 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. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(Supplement 2), 3S-9S.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.
  3. Zeng J, Rengan R, Thomas C. Uncommon Thoracic Tumors. In: Gunderson L, Tepper J, eds. *Clinical Radiation Oncology* Gunderson LL and Tepper JE, Eds. Fourth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:865-894.
  4. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
  5. Wolin EM. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Chest* 2017;151:1141-1146.
  6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260.
  7. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
  8. Mehta S, de Reuver PR, Gill P, et al. Somatostatin Receptor SSTR-2a Expression Is a Stronger Predictor for Survival Than Ki-67 in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1281.
  9. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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.
  10. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-1063.
  11. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42:672-692.
  12. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:526-547.
  13. Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. An overview of the surgical management of hepatic neuroendocrine metastases. *Indian J Surg Oncol* 2012;3:20-25.
  14. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.
  15. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
  16. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):124-130.
  17. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
  18. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2012;2:437-447.
  19. Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;13:78-108.
  20. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
  21. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
  22. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1271-1277.
  23. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):223-227.
  24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  25. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med* 2012;53:1359-1366.
  26. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;42:190-207.
  27. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
  28. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723-734.

29. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
30. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
31. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 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.
32. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:9-15.
33. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1675-1682.
34. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):83-91.
35. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):62-66.
36. 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.
37. Teunissen JJ, Krenning EP, de Jong FH, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1758-1766.
38. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.