



Nöroendokrin Tümörlerde Alfa Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi

Alpha Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumors

© Gamze Beydağı¹, © Nalan Alan Selçuk¹, © Levent Kabasakal^{1,2}

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Peptid reseptör radyonüklid tedavisinin yaygın kullanımı, nöroendokrin tümör tanılı olgularda sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bu sonuçlara rağmen, agresif tümörlerde tedavi direnci görülebilmektedir. Alfa partikül yayıcı radyoelement ile işaretli somatostatin türevlerinin kullanımı dirençli olgularda umut verici bir alternatif olabilir. Mevcut olan alfa partikül yayıcı radyoelementler arasında, Ac-225 özellikle fiziksel ve radyokimyasal özellikleri açısından en uygun aday olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, peptid reseptör radyonüklid tedavi, Ac-225 DOTATATE

Abstract

Extensive use of peptide receptor radionuclide therapy has improved survival and quality of life in patients with neuroendocrine tumor. Even though these results, treatment resistance can be observed in aggressive tumors. The usage of somatostatin derivatives labeled with alpha particle emitting radioelement may be a promising alternative in resistant patients. Among the available alpha particle emitting radioelements, Ac-225 emerges as one of the most suitable candidate, especially in terms of its physical and radiochemical properties.

Keywords: Neuroendocrine tumor, peptide receptor radionuclide therapy, Ac-225 DOTATATE

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET), düşük proliferasyon gösteren nöroendokrin neoplazmlardır (NEN). En sık gastroenteropankreatik sistem ve akciğerden kaynaklanır, ancak NEN hemen hemen her dokuda tanımlanmıştır (1). "Nöroendokrin" terimi, hem nörolojik hem de endokrin özelliklere sahip hücreleri tanımlamak için kullanılır (2). Nörolojik özellikler, monoaminleri depolayan serotonerjik nöronlarda bulunan yoğun granüllere benzer yapıların varlığına dayanmaktadır (3); endokrin özellikler, bu araçların sentezi ve salgılanmasına işaret eder (4). Tüm malignitelerin sadece %0,5'ini oluşturan NET'ler nadir olarak kabul edilir, ancak son yıllarda birçok epidemiyolojik çalışmada insidans/prevalansın arttığı gösterilmiştir (5,6,7). NET'ler için erken evre

cerrahi, ilk tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak hastalığın başlangıcında klinik olarak sessiz seyretmesi nedeniyle hastaların yaklaşık %50'sinde ileri evreye kadar tespit edilememektedir (8,9,10). Bununla birlikte, metastatik hastalıkta, uzun etkili somatostatin analogları, tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib ve mTOR inhibitörü olan everolimus dahil olmak üzere birkaç etkili tedavi seçeneği vardır (11,12,13,14).

Peptid Reseptörü Radyonüklid Tedavisinin Tarihçesi

NET grubu heterojenitesine rağmen somatostatin reseptörlerini (SSTR) ifade etme eğilimi içerisindedir (15). Beş SSTR alt tipi tanımlanmıştır (SSTR1'den SSTR5'e), SSTR2 diferansiye NET'lerde en sık rastlanandır (16). SSTR ifadesinin keşfiyle, somatostatin bazlı peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) uygulamaları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Arş. Gör. Gamze Beydağı, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: gamzebeydagi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7187-7203



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

kullanıma girmiştir. PRRT, terapötik amaçlar için beta veya alfa partikül yayan bir radyoelement ile işaretlenmiş bir vektör molekülünün uygulanmasından oluşur. İlk PRRT, 1990'ların ortalarında, In-111 DTPA-octreotid (Octreoscan®) ile gerçekleştirilmiştir. In-111'in, 2,8 günlük yarı ömür ve auger elektronu ile tedavi etkinliği sağlaması; doku penetrasyonunun yetersiz kalmasıyla tedavi yanıtının kötü olmasına neden olmuştur (17,18,19). Ardından Y-90 DOTATOC ile gerçekleştirilen PRRT'lerde, hastalık progresyonunun durdurulduğu ve nöron-spesifik enolaz gibi tümör belirteçlerin düştüğü gözlenmiştir (20,21,22). DOTATOC ile gerçekleştirilen görüntülemenin Octreoscan'a göre üstün tanısal hassasiyet gösterdiği, bunun Y-90 ve Lu-177 ile etiketlendiğinde SSTR-pozitif NET'leri tedavide umut verici olduğu saptandı. DOTATATE ise 1998'de geliştirildi ve daha önce tanımlanan somatostatin analoglarına kıyasla SSTR2'ye daha yüksek bir afinitesi olduğu ve pankreatik tümör hücrelerinde daha yüksek tutulum gösterdiği bulundu (23). NETTER-1 çalışması SSTR (+) inoperabl metastatik intestinal NET tanılı 229 hastayı içeriyordu. Hastalar, ya SST analogu ve PRRT veya yalnızca yüksek doz SST analogu tedavisi alanlar olmak üzere randomize edildi. Bu çalışmada Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen hastalarda tahmini medyan progresyonsuz sağkalımı 40 ay, 60 mg oktretid-LAR ile tedavi edilen hastaların ise yalnızca 8,4 ay olarak hesaplanmıştır (24). Lu-177 DOTATATE tedavisinin onayı, Eylül 2017'de Avrupa'da Avrupa İlaç Ajansı tarafından, Ocak 2018'de ise Gıda ve İlaç İdaresi tarafından verildi (25). Yirmi yıllık deneyimden sonra, PRRT'nin etkinliği destekleyen artan sayıda kanıt vardır (26,27).

Yüksek SSTR ifadesine rağmen, önemli sayıda hastada Lu-177 DOTATATE (24,26,27,28) ile yoğun tedaviden sonra tedavi direnci gelişmektedir. Hedefe yönelik alfa partikül yayıcı PRRT (alfa PRRT), beta yayıcılara alternatif bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır.

Genel Bilgiler

Alfa partikülü, iki proton ve iki nötrondan oluşan $^4\text{He}^{+2}$ atomudur. Alfa partiküllü yayıcı ajanların kanser tedavisi için kullanılmasının, beta partiküllü yayıcı ajanlara göre iki avantajı mevcuttur. Yalnızca birkaç hücre çapındaki (<100 μm) doku menzili, çevredeki sağlıklı dokuyu korurken hedef kanser hücrelerinin seçici ablasyonuna izin verir. Ek olarak, beta partikül yayıcı ajanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek lineer enerji transferi (LET) (50-230 keV/ μm) sayesinde DNA çift sarmal kırıklarına yol açarak oksijenasyon ve hücre siklusundan bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmektedir (29,30,31). Alfa ve beta

PRRT arasındaki bu farklar, Graf ve ark. (32) tarafından, Lu-177 veya Ac-225 ile işaretlenmiş DOTATOC ile AR42J hücrelerinde *in vitro* olarak oluşturulan DNA çift sarmal kırıklarının ölçülerek incelenmiştir. Medyan etkili doz (ED50), Ac-225 DOTATOC için 48 saat sonrası 14 kBq/mL ve onun Lu-177 analogu için 10 MBq/mL olarak hesaplanmıştır (yani 714 kat daha yüksek) (32).

Üretim sorunları, yarı ömür, maliyet ve onları uygun bir vektöre stabil bir şekilde bağlanma problemleri sebebiyle; alfa radyonüklidlerinin sadece birkaç tıbbi olarak ilgili ve potansiyel klinik kullanım için kullanılabilir. Bunlar arasında At-211, Bi-212, Bi-213, Ac-225, Ra-223, Pb-212, Th-227 ve Tb-149 bulunmaktadır (33). Alfa partiküllü yayıcı radyonüklidlerin arasında, jeneratör türevli radyonüklid Ac-225 (ve kız ürünü Bi-213) özellikle umut verici olarak kabul edilir. 9,9 günlük bir yarı ömre sahip saf bir α -yayıcı olarak, Ac-225'in, stabil Bi-209'a bozunma zincirinde yedi radyonüklid kız ürünü üretir. Bu bozunma sonucu, toplam dört alfa, üç beta partikülü ve iki gama emisyonu ortaya çıkar. Bu nedenle, Ac-225 nanojeneratör veya *in vivo* jeneratör olarak sınıflandırılır (34). Görece uzun yarı ömrü, bozunma zincirindeki çoklu alfa partikül emisyonları ve hızlı bir şekilde stabil Bi-209'a bozunması sebepleriyle Ac-225, alfa PRRT için büyük potansiyele sahiptir (35).

Endikasyonlar

Cerrahi şansını kaybetmiş; somatostatin analogu, beta PRRT, tirozin kinaz inhibitörü, mTOR inhibitörü ve/veya kemoterapi altında progrese olan veya bu tedavilerin çeşitli sebeplerle uygun görülmediği, semptomatik yanıtı rağmen görüntüleme yanıtı alınamamış olgular için alfa PRRT endikedir. Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanılı olgularda da alfa PRRT etkinliği gösterilmiştir (36).

Hasta Seçim Kriterleri

- 2022 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması'na göre Grade I-II NET ve seçilmiş Grade-III NET'ler
- SSTR görüntülemesinde tümör aktivite tutulumunun karaciğere eş veya karaciğerden daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski performans skalasının (KPS) %50'den büyük olan olgular alfa PRRT için uygundur.

Kontraendikasyonlar

- Hamile olan veya laktasyona devam eden hastalar;
- Böbrek fonksiyonlarında azalma [glomerül filtrasyon hızı (GFR) <40 mL/dk],

- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (hemogloblin <7 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L),
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (total bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <3 g/L, protrombin zamanınının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- New York Kalp Derneği (*New York Heart Association* - NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği saptanan olgular için alfa PRRT kontraendikedir.

Uygulama Yöntemi

Tedavi ulusal standartlara uygun radyonüklid tedavi odalarında uygulanır. İnkontinansı olan veya üretral kateteri mevcut olan hastaların yatırılması uygundur. Radyofarmasötik, yavaş enjeksiyonla 5 dakikada periferik intravenöz yolla bolus şekilde uygulanır. Enjekte edilen aktivitenin 100-120 kBq/kg olarak hesaplanması ve steril salin solüsyonuyla 5-6 mL'ye tamamlanması önerilir (37).

Böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla aktivite enjeksiyonundan 30 dakika önce başlayarak 4 saat boyunca toplam 1000 mL %2,5 arjinin ve %2,5 lizin amino asit solüsyonu uygulanması (tek gün 50 g. protokolü) önerilmektedir. Bunun dışında 3 gün 25 g., 3 gün 50 g. amino asit ve tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolleri de mevcuttur (38). Kardiyak yetmezliği olan hastalarda yüksek volümlü aminoasit uygulamalarından kaçınılmalıdır. Tedaviden 30 dakika önce bulantıyı önlemek amacıyla Serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri (8 mg ondansetron) uygulanır.

Kan basıncı, ateş ve nabız hızı gibi yaşamsal belirtileri kaydetmek için hastalar 5 saat boyunca her 60 dakikada bir gözlemlenir. Karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında daha kısa aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca hastalar 24 saat boyunca herhangi bir ağrı, kusma ve mide bulantısı şikayeti açısından izlenir.

Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analoglarını 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmesi önerilmekle birlikte alfa partikül yayıcı ajanların temini ile ilgili kısıtlamalar nedeniyle bu planlamalar her zaman yapılamaz. Ayrıca bu konuda net bir görüş birliği de bulunmamaktadır.

Tedaviler 6-8 hafta aralıkla tekrarlanabileceği bildirilmiştir (39).

Tedavi Görüntülemesi

Hem tüm vücut hem de tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) taraması için yüksek enerjili genel amaçlı kolimatörler kullanılır. Her iki tarama da %20

pencere genişliği ile 218-keV ve 440-keV foton enerjileri kullanılarak elde edilir. SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, 64 × 64 matris kullanılarak 60 saniye boyunca 60 projeksiyonla elde edilir (40,41). Rasheed ve ark. (42) Ac-225 için gama ışını spektrumuna odaklanarak daha yüksek sayım yoğunluğuna sahip 78-keV'de ek bir üçüncü foton enerjisini göstermiştir ancak kullanılabilirliğini gösteren literatür sınırlıdır (42). Tedavilerin uygulanmasından 4 veya 24 saat sonra tüm vücut görüntüleri elde edilir.

Dozimetri

Düşük gama ışın abandansı ve Ac-225 bozunma zincirindeki beta emisyonlara bağlı Bremsstrahlung ışınları dozimetri ölçümünü engeller. Bu nedenle, mevcut klinik alfa PRRT araştırmaları, büyük ölçüde mevcut Lu-177 tedavilerinin ekstrapolasyonunu kullanmaktadır (43,44,45). Ne yazık ki, dozimetri hesaplaması terapötik potansiyele sahip çoğu alfa emisyonlu radyonüklid için mümkün değildir.

Radyofarmasötik Kalite Kontrolü

Kalite kontrol, solvent olarak 0,05 M sitrik asit ile silika jel üzerinde ince tabaka kromatografisi ile belirlenir. Kırk beş dakika sonra şeridin üst ve alt kısımlarında Fr-221'in 218-keV'lik gama emisyonunun aktivitesi ölçülür. Hesaplanan radyokimyasal saflığın 45 dakikalık işaretlemeden sonra %95'in üzerinde olması beklenir. Yeditepe Üniversitesi Hastanesinde Ac-225 DOTATATE'in salinde 5 saat inkübasyon sonrası *in vitro* ve hastaların tedavi sonrası 10. dakikada alınan kan ve 3. saatte idrar örnekleri ile *in vivo* stabiliteyi ters fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (RP-HPLC) değerlendirdik. Her bir analizde Ac-225 DOTATATE'e ait tek bir radyoaktivite piki izlendi ve serbest Ac-225 aktivitesi anlamlı değildi.

Tedavi Yanıtı

Güncel çalışmalarda RECIST1.1 ve mRECIST kriterlerini baz alarak görüntü tedavi yanıtı değerlendirilse de henüz tam anlamıyla bir değerlendirme kriteri bulunmamaktadır. Muhtemelen henüz birçok değerlendirme spekülasyondan öteye geçememektedir. Hastaların performans durumlarını KPS ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ölçekleri kullanılarak değerlendirilir. Kratochwil ve ark. (30) çalışmasında, Y-90/Lu-177 DOTATOC tedavilerine refrakter NET tanılı 8 hastanın intraarterial Bi-213 DOTATOC ile tedavi yanıtları RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) görüntüleme kriterlerine göre 1'inde tam, 2'sinde kısmi yanıt ve 3'ünde stabil hastalık olarak belirlendi (30). Ballal ve

ark. (39) çalışmalarında NET tanılı 32 hastanın üç kür Ac-225 DOTATATE (100 kBq/kg) ile tedavisi sonrası elde edilen tedavi yanıtları, %37,5'inde kısmi yanıt ve %62,5'inde ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Aynı grubun yakın tarihli çalışmasında NET tanılı 91 hastaya Ac-225 DOTATATE ile birlikte radyoduyarlılaştırıcı olarak kapesitabin tedavisi verilmiş ve hastaların %2,5'inde tam yanıt, %48'inde kısmi yanıt, %29 stabil hastalık ve %20,2'sinde progresyon görülmüştür (46). Ayrıca 24 aylık takip süresince genel sağkalım (GS) belirlenememiş ancak 24 aylık GS olasılığı %70 bulunmuştur. Yirmi dört aylık progresyonsuz sağkalım olasılığı ise %67,5 bulunmuş ve kemik metastazı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Yadav ve ark. (36) çalışmasında, 9 Feokromasitoma/Paraganglioma tanılı olgunun Ac-225 DOTATATE tedavisi sonrası hastalık kontrol oranı %87,5 olarak hesaplanmıştır. Ac-225 DOTATATE tedavisi alan 10 NET ve 1 paraganglioma tanılı toplam 11 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda ise hastaların %44,4'ünde kısmi yanıt, %44,4'ünde stabil hastalık ve %11'inde ise progresyon olmak üzere hastalık kontrol oranını %89, progresyonsuz sağkalım süresi ise 12 ay olarak hesaplandı (Şekil 1).

Yan Etkiler

Tedaviye bağlı advers olaylar Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) 5.0 versiyonu ile değerlendirilmektedir.

Heidelberg grubu hematotoksosite ve nefrotoksosite sonuçlarını 5 yıllık izlem verileri ile incelemiştir (47). Otuz dokuz hastada gerçekleştirilen tedavide, tek seferlik tedavi aktiviteleri >40 MBq veya 4 ayda bir tekrarlanan >20 MBq Ac-225 DOTATOC döngülerinden sonra grade 3 ve üstü akut hematolojik toksisite gözlemlenmiştir. İkincil myeloproliferatif hastalık durumu belirtilmemiştir. Ortalama yıllık eGFR kaybı 8,4 mL/dk (%9,9) olmuştur ve tedaviye bağlı böbrek yetmezliği, 39 hastadan 2'sinde (>4 yıl aralıktan sonra) görülmüştür. Çalışmalarında, 4 aylık aralıklarla uygulanan ve toplam aktiviteleri 60 ila 80 MBq'e kadar olan her bir döngü için yaklaşık 20 MBq tedavi aktivitesinin güvenli olarak kabul edilebileceği ve grade 3-4 hematotoksitenin önüne geçilebileceği sonucuna varmışlardır.

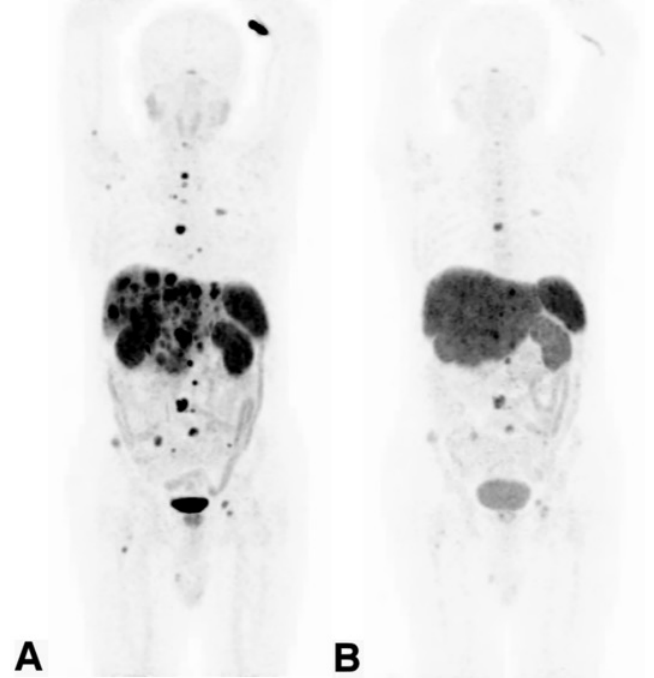
Diğer bir çalışma daha önce Lu-177/Y-90/In-111 tedavi öyküsü olmayan yirmi hasta dahil edilmiştir (48). Tedavi, tekli artan dozlarla Pb-212 DOTAMTATE ile başlanıp, ardından bir tümör yanıtı veya doz sınırlı toksisite gözlenene kadar bir sonraki hastalar %30 doz artışı aldı. Bu, çoklu artan doz rejimi ile takip edildi. Önerilen faz 2 doz rejimi, 8 haftalık aralıklarla intravenöz olarak uygulanan 4 döngü 2,50 MBq/kg (67,6 mCi/kg)

Pb-212 DOTAMTATE'den oluştu. On hasta en yüksek doz olan 2,50 MBq/kg/döngü (67,6 mCi/kg/döngü) aldı. Tedavi iyi tolere edildi ve en yaygın tedaviye bağlı advers olaylar bulantı, yorgunluk ve alopesi (saç dökülmesi) oldu. Ciddi tedaviye bağlı advers olaylar çalışma ilacı ile ilgili değildi ve hiçbir hasta tedavi gecikmesi veya doz azaltılması gerektirmedi.

Yeditepe Üniversitesi'nin 11 hastayı kapsayan Ac-225 DOTATATE tedavi grubunda herhangi grade 3-4 toksisite gözlemlenmedi. Çalışmamızda Ga-68 DOTATATE pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT çekimlerinde parotis glandının tedavi öncesi ve sonrası aktivite tutulumunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. Hastaların hiçbirinde ağız kuruluğu şikayeti mevcut değildi.

Hastalık Takibi

Metastatik NET tanılı olgularda tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik



Şekil 1. Uzun etkili somatostatin analogları, karaciğer metastazlarına 2 kür intraarterial Y-90 tedavisi, 12 kür Lu-177 DOTATATE, mTOR inhibitörü ve çoklu seri kemoterapiler altında progrese akciğer NET tanılı olguya Yeditepe Üniversitesi Hastanesi'nde Ac-225 DOTATATE tedavisi uygulanmıştır. Olgunun tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) Ga-68 DOTATATE PET/BT'den elde edilen maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntülerinde parsiyel tedavi yanıtı görülmektedir
PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, NET: Nöroendokrin tümör

Tablo 1. Alfa PRRT klinik çalışmalarına genel bakış

Radyofarmasötik	Hasta sayısı/tanı	Kür sayısı/uygulanan aktivite	Tedavi yanıtı	Toksosite	OS/PFS
Bi-213 DOTATOC (30) (intrarterial)	8/NET	1-5/3,3-20,8 GBq (kümülatif)	%17 TY, %33 PY, %50 SH	Akut grade 3-4 toksisite bildirilmemiş	*
Ac-225 DOTATOC (47)	39/çeşitli maligniteler**	1-5/<15-70 MBq	*	Tek kür <40 MB /4 ay aralıklarla <20 MBq hematotoksosite görülmemiş. %5 kronik böbrek yetmezliği	*
Ac-225 DOTATATE (39)	32/GEP-NET	1-5 / 7,7-44,4 MBq (kümülatif)	%37,5 PY, %67,5 SH	Grade 3-4 toksisite yok	*
Ac-225 DOTATATE (36)	9/paraganglioma	2-9/15,54-86,6 MBq (kümülatif)	%50 PY, %37,5 SH, %12,5 PH	Grade 3-4 toksisite yok	*
Ac-225 DOTATATE (46)	91/GEP-NET	1-10/6-100 MBq (kümülatif)	%2,5 TY, %48,1 PY, %29,1 SH, %20,2 PH	%1 Grade 3 trombositopeni	1 yıllık olasılığı OS=%70,8, PFS=67,5
Pb-212 DOTAMTATE (48)	20/NET	1-4/81-873 MBq (kümülatif)	%80 objektif radyolojik yanıt	Doz kısıtlayıcı toksisite saptanmadı.	*
Ac-225 DOTATATE***	11/paraganglioma ve NET	1-3/7,5-8,95 MBq (her bir kürde)	%44,4 PY, %44,4 SH, %11 PH	Grade 3-4 toksisite yok	PFS=12 ay

NET: Nöroendokrin tümör, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık, GEP-NET: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, OS: Genel sağkalm, PFS: Progresyonsuz sağkalm, PRRT: Peptid reseptör radyonüklid tedavi

* Belirtilmemiştir

** NET, nöroendokrin karsinom, medüller tiroid karsinomu, merkel hücreli karsinom, paraganglioma, nöroendokrin prostat kanseri

*** Yeditepe Üniversitesi tecrübesi

bulguları, tümör yükü ve fonksiyone tümörlerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte PRRT'de yanıt değerlendirmesi ENETS ve ortak IAEA, EANM ve SNMMI Kılavuzları'na göre tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (38,49). Görüntüleme yanıtları, konvansiyonel BT'ye göre progresif hastalığı tespit etme başarısı daha yüksek olduğundan Ga-68 DOTATATE/TOC/NOC PET/BT ile değerlendirilmelidir (50). Tedavi sonrası Ga-68 DOTATATE PET/BT'de SSTR ifadesi göstermeyen yeni bir lezyon saptanması ve/veya RECIST1.1/mRECIST kriterlerine göre tedavi yanıtı ile uyumsuz SSTR ifadesi saptanması durumunda florodeoksiglukoz PET/BT ile yeniden görüntüleme yapılması önerilir. Avrupa Onkoloji Derneği kılavuzları, PRRT sonrasında 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (51). Anatomik yanıtı değerlendirmek amacıyla 3-6 ay aralıklı seri ultrason ve/veya erken arteriyel fazı da içeren kontrastlı BT ve manyetik rezonans görüntülemelerinin yapılması önerilmektedir (52).

Bunun dışında tümör markerları, kilo kaybı-artışı, karsinoid sendrom ile uyumlu bulgular, hastanın performansı ile ilişkili değerlendirmeler (KPS ve ECOG) ve yaşam kalitesi ile ilgili skorlamalar (örneğin; EORTC

QLQ-C30) değerlendirilmelidir (49). Toksikite profilini değerlendirmek amacıyla alfa PRRT sonrası her 2-4 haftada bir tam kan sayımı, 4 haftada bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin olarak takip edilmelidir. Ara kontrollerde CTCAE v5.0 kriterlerine göre ilerleyici grade ≥ 3 toksisite saptanan olgularda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre tedavinin geciktirilmesi veya tamamen durdurulması önerilir.

Sonuç

Çalışmaların sonuçları, Ac-225 DOTATATE başta olmak üzere alfa PRRT'nin metastatik NET tanılı hastalarda umut verici sonuçları olduğunu göstermiştir. NET tanılı olgularda alfa PRRT'nin etkinliğinin gösterilmesinde daha çok prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Kaynaklar

1. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:211-218.
2. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:75-90.

3. Scalettar BA, Jacobs C, Fulwiler A, et al. Hindered Submicron Mobility and Long-Term Storage of Presynaptic Dense-Core Granules Revealed by Single-Particle Tracking. *Dev Neurobiol* 2012;72:1181-1195.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
5. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl 1):3-7.
6. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011;29:934-943.
7. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
8. 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.
9. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-1063.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
11. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
13. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
14. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
15. Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev* 2016;19:111-117.
16. 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.
17. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
18. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of high-activity ¹¹¹In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1-6.
19. Feijtel D, de Jong M, Nonnekens J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Curr Top Med Chem* 2020;20:2959-2969.
20. Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:792-795.
21. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
22. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998;351:417-418.
23. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92:628-633.
24. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
25. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019;12:114.
26. Sabet A, Biersack HJ, Ezziddin S. Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2016;46:40-46.
27. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
28. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2021;146:56-73.
29. Lassmann M, Eberlein U. Targeted alpha-particle therapy: Imaging, dosimetry, and radiation protection. *Ann ICRP* 2018;47:187-195.
30. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119.
31. Pouget JP, Constanzo J. Revisiting the radiobiology of targeted alpha therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:692436.
32. Graf F, Fahrner J, Maus S, et al. DNA Double Strand Breaks as Predictor of Efficacy of the Alpha-Particle Emitter Ac-225 and the Electron Emitter Lu-177 for Somatostatin Receptor Targeted Radiotherapy. *PLoS One* 2014;9:e88239.
33. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumor Biol* 2012;33:573-590.

34. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-1540.
35. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm* 2011;4:306-320.
36. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Bal C. Efficacy and safety of 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy in metastatic paragangliomas: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:1595-1606.
37. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
38. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
39. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:934-946.
40. Ackerman NL, Graves EE. The potential for Cerenkov luminescence imaging of alpha-emitting radionuclides. *Phys Med Biol* 2012;57:771-783.
41. Ocak M, Toklu T, Demirci E, Selçuk N, Kabasakal L. Post-therapy imaging of 225Ac-DOTATATE treatment in a patient with recurrent neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:2711-2712.
42. Rasheed R, Usmani S, Naqvi SAR, Alkandari F, Marafi F. Alpha Therapy with 225Actinium Labeled Prostate Specific Membrane Antigen: Reporting New Photopeak of 78 Kilo-electron Volts for Better Image Statistics. *Indian J Nucl Med* 2019;34:76-77.
43. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624-1631.
44. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castrationresistant prostate cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57:1170-1176.
45. Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of 177Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castrationresistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.
46. Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, Sahoo RK, Bal C. Survival Outcomes in Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Patients receiving Concomitant 225Ac-DOTATATE Targeted Alpha Therapy and Capecitabine: A Real-world Scenario Management Based Long-term Outcome Study. *J Nucl Med* 2023;64:211-218.
47. Kratochwil C, Apostolidis L, Rathke H, et al. Dosing 225Ac-DOTATOC in patients with somatostatin-receptor-positive solid tumors: 5-year follow-up of hematological and renal toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49:54-63.
48. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -Emitter Therapy with 212Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J Nucl Med* 2022;63:1326-1333.
49. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: followup and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.
50. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTATyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatinreceptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
51. 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.
52. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.