PRRT'nin NET'teki Yeri: Lu-177 PRRT ve Yeni Bakış Alfa tedavi

PRRT in NET's: Lu-177 PRRT and New Scope Alpha Treatment

Seçkin Bilgiç¹, Emre Demirci², Nalan Selçuk², Levent Kabasakal¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Peptit reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) ile işaretli somatostatin analoglarının nöroendokrin tümör (NET) tedavisinde uzun bir geçmişi vardır. Etkinliği faz çalışmaları ile kanıtlanan Lu-177 DOTA TATE, hastalar tarafından kolay tolere edilebilen, yan etki profili alternatif kemoterapötiklere oranla düşük bir tedavi yöntemidir. Lu-177 DOTA TATE'nin başarısı sonrası, klinik-histolojik olarak daha agresif tümöre sahip hastalara, yine aynı reseptör üzerinden tedavi etkinliğini artırmak amacıyla alfa tedavi (AT) önerilmiştir. Ac-225 DOTA TATE tedavisi üzerine yayınlanan öncü yayınlar tedavinin geleceği açısından umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: PRRT, nöroendokrin tümör, Ac-225, Ac-225-DOTATATE, Lu-177-DOTATATE, oktreotid, teranostik

Abstract

Somatostatin analogues labeled with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) have a long history in the treatment of neuroendocrine tumor (NET). Lu-177 DOTA TATE, whose efficacy has been proven by phase studies, is a treatment method that is easily tolerated by patients and has a low side-effect profile compared to alternative chemotherapeutics. After the success of Lu-177 DOTA TATE, alpha therapy (AT) was recommended to patients with clinically and histologically more aggressive tumors in order to increase the effectiveness of treatment via the same receptor. Pioneering publications on Ac-225 DOTA TATE therapy are promising for the future of therapy.

Keywords: PRRT, neuroendocrine tumor, Ac-225, Ac-225-DOTATATE, Lu-177-DOTATATE, octreotide, theranostics

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) vücudun farklı bölgelerinde yerleşimli nöroendokrin hücrelerden ortaya çıktığı düşünülen çok geniş spektruma sahip bir malign tümör grubudur ve ilk kez 1867 yılında Otto Lurbarsch tarafından tanımlanmıştır. 1907 yılından sonra İstanbul Üniversitesi'nde çalışmalarına devam eden Oberndorfer tarafından "karsinoid" terimi ile kullanılmıştır. NET'lerde endokrin sistem ile ilişkili bulguların daha detaylı tariflenmesi ise 1914 yılında Gosset ve Mason tarafından yapılmıştır.

NET'ler nadir görülen maligniteler olarak kabul edilmektedir. NET insidansı 5.25/100.000 olarak bulunmuştur (1,2). Ancak, gastrointestinal NET

insidansının artış hızının diğer gastrointestinal sistem (GIS) malignitelerine göre daha yüksek olduğu görülmüş ve insidansının son 30 yılda yaklaşık 5 katına çıktığı saptanmıştır. Ayrıca daha önemli olarak hastalığı nispeten daha uzun sağkalıma sahip olması nedeniyle prevalansının 35/100000 olduğu bulunmuştur (3). Bu sonuçlara göre nadir olarak kabul edilen NET'lerin prevalansı mide ve pankreas kanserlerinin toplam prevalansından daha fazladır.

1963 yılından sonra NET'ler çoğunlukla embriyolojik kökenlerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (özofagus, mide ve duodenumun proksimal bölümü için foregut; pankreas, jejunum, ileum, appendiks, çıkan kolon için midgut; distal kalın bağırsak, rektum için hindgut). Bu sınıflama oldukça heterojen bir grup olan NET'lerin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Levent Kabasakal, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: lkabasakal@tsnm.org ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4050-1972

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

biyolojik davranışlarını ve hormonal sendromlara kadar varabilen fonksiyonel yapılarını yansıtmamaktadır. Günümüzde NET'lerin sınıflaması histopatolojik grade ve köken alınan organa göre yapılmaktadır. Histopatolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ilk olarak 1980 yılında yayınladığı ve son güncellemesi 2019 yılında yapılan kılavuzları sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sınıflamada NET'ler, başlıca proliferasyon indeksleri (Ki-67), nekroz varlığı, mitotik hızları dikkate alınarak düşük, orta ve yüksek gradlı olarak sınıflanmışlardır (Tablo 1) (4). NET'lerin davranışlarını büyük ölçüde histopatolojik gradları belirlemektedir. Grad 1, 2 ve 3 NET'ler (düşük grad-orta grad-yüksek grad) iyi diferansiye NET'ler olarak adlandırılmakta ve bu grup hastaların ortalama yaşam süreleri nöroendokrin kanserlere göre daha fazladır. Ayrıca görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin seçiminde histolojik grad ön planda olup düşük gradlı tümörlerde somatostatin reseptör sintigrafisi ve radyonükleit tedaviler uygulanırken yüksek gradlı tümörlerde görüntüleme için florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve tedavi için daha çok kemoterapiler uygulanmaktadır.

NET'ler vücudun farklı bölgelerinden köken alabilmektedir. Epidemiyoloji çalışmalarına göre NET'lerin %67 oranı ile en sık olarak GIS'de yerleşimli olduğu, %27,4'ünün ise akciğer kökenli olduğu gösterilse de hemen hemen her organdan köken alabilmektedirler. Histolojik grad ön planda tutulmasına rağmen köken aldığı organ da hastalığın seyrinde büyük önem taşımaktadır ve tedavi seçimine de etki etmektedir (3). Pankreatik ve akciğer NET'lerin klinik seyri gastrointestinal NET'lerden farklıdır ve farklı sistemik tedaviler uygulanır. NET'ler salgıladıkları hormonlara göre "fonksiyon gösteren" ve "non-fonksiyonel" olarak da kategorilere ayrılmaktadırlar. Ayrıca fonksiyonel NET'ler salgıladıkları hormonlara göre de gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, somatostatinoma gibi isimlendirilebilmektedirler.

NET'lerin güncel tedavisinde tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir. Ancak NET'lerin klinik olarak sessiz başlangıcı ve geç dönemlerde bulgu vermesi nedeniyle sadece %50 kadar hasta lokalize evrede tanı alabilmektedir. Ayrıca pankreas, ileum-jejunum ve çekum kaynaklı NET'lerde bu oran %14-18'e kadar düşmektedir (1,3). NET'lerin histolojik evrelerine göre hastalarda tanı anında %21-50 arasında değişen oranlarda uzak metastaz izlenmektedir (3).

Somatostatin siklik yapıda olan ve vücutta birçok farklı dokuya ait hücrelerden salınan düzenleyici bir peptittir. Doğal somatostatinin 14 ve 28 aminoasitten oluşan iki farklı tipi vardır (sst-14 ve sst-28). Merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev almakla birlikte asıl etkisini hormonal sistemler üzerinde genel inhibitör olarak gösterir. Büyüme hormonu; insülin, glukagon, gastrin, serotonin ve kalsitonin gibi hormonların salınımlarını engellemeyi yanı sıra tümörler üzerinde de antiproliferatif etkinliğe sahiptir. Somatostatin etkilerini hücre membranında yerleşimli reseptörleri aracılığıyla gösterir ve 5 alt tipi (SSTR1-5) tanımlanmıştır (5). Vücutta farklı dokularda fizyolojik olarak bu 5 reseptör alt tipi değişik oranlarda ekspresyon gösterir. Yine benzer şekilde farklı benign ya da malign neoplazilerde de bu 5 alt reseptör tipinin değişik oranlarda ekspresyonu vardır. Ayrıca her tümör tipinde hatta aynı hastada bile farklı metastatik lezyonlar reseptör alt tiplerinin ekspresyonlarında farklılıklar olabilmektedir (6). NET'lerin en önemli özelliği ise diğer tümörlerden farklı olarak çok yoğun somatostatin reseptörü içermeleri ve %98'e varan oranda sstr-2 alt tipinin ekspresyonunu göstermeleridir. Ancak doğal somatostatinin kanda birkaç dakikalık yarı ömrü vardır ve pratik olarak izole edilip kullanılması mümkün değildir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak geliştirilen sentetik somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ise *in vivo* olarak plazmada stabil kalmakta ve daha da önemlisi sentetik somatostatin analogları

Tablo 1. Nöroendokrin tümörlerin sınıflandırması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grad	Mitoz	Ki-67 indeksi
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<%3
NET, G2		Orta	2-20	3-20
NET, G3		Yüksek	>20	>20
NEK, Küçük hücreli (SCNEC)	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEK, Büyük hücreli (LCNEC)	Az diferansiye		>20	>20
MINEN	İyi veya az diferansiye olabilir	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör, NEK: Nöroendokrin kanser, MINEN: Mikst nöroendokrin tümörler. Bunlar aynı zamanda adenokanser komponentler içerir

sadece somatostatin reseptör tip-2'ye yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Bu özelliği nedeniyle sentetik somatostatin analogu oktreotid'in radyonüklitler ile işaretlenmesi, olağanüstü özellikleri olan bir radyofarmasötik ve teranostik ajan haline gelmesine yol açmıştır. İyi diferansiye NET'lerin hücre yüzeyinde bulunan yüksek miktardaki somatostatin reseptör tip-2 ekspresyonu, somatostatin analogları (oktreotid) ile işaretlenebilen radyonüklitlerin tümör hücresine taşınabilmesini sağlamaktadır. Bu özellik sayesinde NET'lerde tümör spesifik görüntüleme ve hedefe yönelik radyonüklit tedavi yapılabilmektedir. Somatostatin analoglarının radyonüklitler ile işaretlenmesi NET'lerin hem görüntülenmesinde hem de tedavisinde dönüm noktası oluşturmuştur (Şekil 1). NET'lerin tanısında ve insidansında görülen artışa somatostatin reseptör sintigrafisinin katkısı büyüktür. Ayrıca son yıllarda NET hastalarının yaşam süresinde görülen önemli artışa da radyonüklit tedavinin katkısı büyük olmuştur. Oktreotid peptidinin radyonüklit ile işaretlenmesi ile yapılan peptit radyonüklit reseptör tedavisi (PRRT) ise 20 yılı aşan bir süredir ileri evre NET'lerin sistemik tedavisinde kullanılmakta ve sürekli geliştirilmektedir. PRRT'nin temel etki mekanizması beta veya alfa partikülü yayan bir radyonüklitin somatostatin analogları ile tümör hücresinin içerisine taşınması prensibine dayanır. Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak ise

Şekil 1. Ga-68 DOTA-TATE ile yapılan tanısal oktreotid PET görüntülemesi (Sol) ve Lu-177 DOTA-TATE tedavi sonrası tüm vücut sintigrafisi (Sağ). Teranostik uygulamanın en güzel örneklerinden birisini gösterir.

genellikle beta yayıcılar olan Lutesyum-177 (Lu-177), İtiryum-90 (Y-90) ve yakın geçmişte uygulanmaya başlayan alfa yayıcı olan Aktinyum-225 (Ac-225) kullanılır. PRRT'nin ilk faz 3 çalışması GEP-NET'ler üzerinde yapılmış, 2018 yılı itibarıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından da onaylanmıştır. Metastatik NET'lerde kullanılan sistemik tedaviler arasında hem sağkalımı en fazla uzatan hem de yaşam kalitesini olağanüstü artıran bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmıştır.

Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Seçenekleri

A. Cerrahi Tedavi

Erken dönemlerde yakalanan olgularda primer tümörün ve/veya kanser hücresi içeren nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması hastanın olası kesin tedavisinde en önemli girişimsel yöntemdir. Ancak NET'lerde ilk tanı anında dahi %59,8'inde bölgesel veya uzak metastaz bulunduğu göz önüne alınırsa küratif cerrahi yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Seçilmiş olgularda palyatif veya sitoredüktif cerrahi girişimler de önerilmektedir ki yapılacak girişim genellikle primer tümörün lokalizasyonuna ve etrafını çevreleyen dokulara bağlıdır. Semptomların kontrol altına alınabilmesi ve sistemik tedavinin etkin olabilmesi için yapılan cerrahi girişimlerde en az %90 tümör rezeksiyonu gerektirmektedir. Fakat hastaların %60'ında semptomlar tekrar görülmektedir ve lokalize veya bölgesel metastazları olan bir hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %35-80 olarak belirtilmektedir.

B. Somatostatin Analogları

Sentetik somatostatin analoglarının opere edilemeyen ve metastatik NET'lerde hem semptom kontrolü hem de hastalısız sağkalıma olumlu etkisi gösterilen ilk ilaçtır. Üstelik yan etkisi yok denecek kadar azdır. Bu nedenle NET'lerde birinci basamak sistemik tedavi olarak kullanılır. Sentetik somatostatin analoglarının daha uzun yarı ömürlü formülasyonları vardır ve 4 haftada bir intramüsküler enjeksiyonla uygulanan oktreotide (Sandostatin-LAR®) ve lanreotide (Somatuline®) semptomlu veya asemptomatik NET hastalarında ilk kullanılacak ilaçlardır.

Yüksek doz uzun etkili oktreotide ile plaseboya karşı yapılan çalışmada (PROMID) 14,3 aya karşın 6 aylık medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) elde edilmiştir (7). Uzun etkili lanreotide (Somatuline®) ile yapılan faz 3 çalışmasında (CLARINET), tedavi kolunda takip süresinde PFS süresine ulaşılamazken kontrol grubunda medyan PFS 18 ay olarak elde edilmiştir (8). Benzer etki prensibine

sahip ilaçların karşılaştırılmasında bu düzeyde farklı sonuçlar çıkması şaşırtıcıdır. Bazı yazarlar bu durumu tedavi yanıtını değerlendirmede kullandıkları anatomik görüntüleme yöntemlerinde PROMID çalışmasında iki çap ölçülen (WHO), CLARINET çalışmasında yalnızca en geniş çapın ölçüldüğü RECIST 1.0 ile değerlendirilmesine bağlamaktadır. Bir diğer önemli durum ise CLARINET çalışmasında daha yüksek hepatik tümör yükü olmasına karşın hastaların majör çoğunluğunun ilk tedavi kontrolünde stabil sonuçlara sahip olmasıdır.

C. Sistemik Tedaviler

Pankreas ve GIS kökenli NET'ler için faz 3 çalışmaları tamamlanan iki hedefe yönelik sistemik tedavi ajanı bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan Sunitinib Maleat (Sutent®) bir tirozin kinaz inhibitörü olup vasküler endotelial growth faktörü üzerinden anjiyogenezi hedeflemektedir. Yapılan faz 3 çalışmasında günlük oral Sunitinib tedavisi verilen hastalarda PFS'nin plasebo verilen gruba göre uzadığı bulunmuştur (11,4 aya karşın 5,5 ay) (9). Everolimus ise faz 3 çalışması ile pankreatik NET'lerde etkinliği kanıtlanmış diğer bir hedefe yönelik tedavi ajanı olup mTOR inhibisyonu ile proliferasyonu inhibe etmektedirler. Everolimus tedavisi uygulanan hastalarda PFS kontrol grubuna oranla daha uzun bulunmuştur (11 aya karşın 4,6 ay) (10). Bu iki hedefe yönelik tedavi DSÖ grad 1 ve 2 metastatik GIS ve pankreatik NET'ler için 2012 yılında yayınlanan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarında yer almıştır (11).

D. Radyoterapi

NET'lerin tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur veya çok kısıtlı bir alanı vardır. Beyin metastazlarının kontrolü için seçilmiş olgularda kullanılabileceği belirtilmekle beraber PRRT'nin hedef dokuya verdiği radyasyon dozu radyoterapiden çok daha fazladır ve radyoterapi yerine PRRT'nin ön planda değerlendirilmesi gerekir (12).

E. Lokalize Tedaviler

Primer tümör rezeksiyonu yapılmış ancak karaciğer metastaz yükü yüksek olan hastalarda hepatik arterden intra-arteriyel olarak yapılan Y-90-mikroküre tedavisi başarı ile kullanılmaktadır. Y-90 mikroküre tedavisi diğer sistemik tedaviler ve PRRT ile kombine olarak kullanılabilmektedir. Özellikle büyük ve çok sayıda karaciğer metastazları olan hastalarda çok başarılı sonuçlar alınmaktadır. PRRT'den önce veya sonra yapılabilir.

F. Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavisi

Peptit reseptör radyonüklit tedavi tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinite gösteren radyonüklit işaretli peptitlerin sistemik yoldan uygulanması sonucu hedefe yönelik gerçekleştirilen moleküler bir tedavi yöntemidir. Peptit reseptör radyonüklit tedavide amaç sistemik olarak verilen radyofarmasötiklerin selektif olarak hedef tümör hücrelerini ışınlanmasını sağlamaktır. 1990'lı yılların ortasında metastatik/inoperabl NET'lerin tedavisinde radyoaktif olarak işaretli somatostatin türevlerinin kullanılması sonucu elde edilen umut verici bulgular sonucunda gün geçtikçe tercih edilen tedavi yöntemi olarak yaygınlaşmaya başlamıştır.

Genel olarak radyoaktif işaretli somatostatin analogları siklik oktapeptit (örneğin; Tyr3-octreotide veya Tyr3-octreotate), şelat (örneğin; DTPA, DOTA) ve radyonüklit olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. Bu yapıda peptitler taşıyıcı molekül olarak görev alırlar ve radyonüklitleri hedef hücreye (dokuya) taşınma görevini gerçekleştirirler. Şelat ise peptit ve radyonüklidi birleştirmeyi sağlar (Şekil 2). Somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.) beta ışın yayıcıları olan Lu-177, Y-90 veya alfa ışın yayıcısı olan Ac-225 veya Bi-213 ile işaretlenerek radyonüklit tedavi yapılmaktadır. Bu tedavi yöntemi sentetik moleküllerin peptit yapıda olmasından dolayı "Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi veya PRRT" ismi ile literatürde yer bulmaktadır. Hastalarda tümörlerin yeterli somatostatin tip 2 ekspresyonuna sahip olup olmadığı Ga-68 DOTATATE PET/BT ile yapılan somatostatin reseptör görüntülemesi ile belirlenir. Beta ve alfa partiküllerinin yarattığı DNA hasarı ise tümör hücrelerinde apoptozis veya nekroz ile hücre ölümüne neden olmaktadır. PRRT ile yapılan klinik çalışmalar hastalarda hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı 5 yıldan (60 ay) fazla uzattığını göstermiştir (Şekil 3). Ayrıca semptomları (diyare, ağrı, hipotansiyon, halsizlik, vs.) ortadan kaldırarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığını ortaya konmuştur.

Metastatik pankreas NET hastalarında, Lu-177 DOTATATE için PFS süreleri 31 aya ulaşmaktadır. Buna karşın Sunitinib ve mTOR inhibitörleri gibi NET hastalarında başarı gösterilen ilaçlarla yapılan tedavilerde ise hastalıksız sağkalım süreleri sadece 11 aydır. Daha da önemlisi PRRT ile %30'a varan oranda objektif cevap (hastalığın belli radyolojik kriterlere göre gerilemesi) alınabilirken, bu iki ilaç da objektif cevap oluşturmamaktadır. Yakın vakitte sonuçlanan uzun dönem sonuçlarında PRRT tedavisinin sürviye 11,7

ay katkısı gözlenmiştir (48,0 ay vs 36,3 ay; $p=0,30$). Bu nedenle PRRT ikinci basamak tedavi ajanı olarak kabul edilmiştir.

Faz 3 randomize NETTER-1 çalışması, grad 2-3 NET hastalarında yüksek doz SST analoguna karşı Lu-177-DOTA-TATE tedavisinin etkinliğini araştırmaktadır. Bir diğer önemli çalışma ise faz 3 randomize kontrollü COMPOSE çalışmasıdır. Grad 2-3 NET hastalarında Lu-177 DOTA-TATE tedavisini standart tedavi ajanları (CAP-TEM, everolimus ve FOLFOX) ile karşılaştırmayı planlamaktadır.

Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavi Endikasyonları

PRRT için temel endikasyon tümör dokusunda yeterli somatostatin reseptör tip 2 ekspresyonunun bulunması

ve hastalığın metastatik veya opere edilemeyen lokal ileri evrede olmasıdır (13). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA), Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (SNMMI) ortak kılavuzlarına göre PRRT endikasyonları şöyledir:

- Histopatolojik olarak tanımlanmış iyi diferansiye Grade I-II ve III NET'ler (13),
- Tanı anında metastatik ve hastalık yükü fazla olan (karaciğer, kemik veya organ metastazları) veya somatostatin analogları tedavisi sırasında progresyon gösteren hastalar,
- Somatostatin reseptör sintigrafisinde (Ga-68 DOTA-TATE PET/BT) tümör tutulumunun karaciğer tutulumuyla eş veya daha yüksek olması

Şekil 2. Oktreotid radyofarmasötiği. Oktreotid somatostatin analogudur. Birçok formu vardır. En çok DOTA-TATE kullanılmaktadır

Şekil 3. Dört kür 200 mCi Lu-177 DOTA-TATE tedavisi öncesi ve sonrası Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. Karaciğerde çok sayıda izlenen metastatik lezyonların tamamı tedavi sonrası tamamen kaybolmuş

- İleri evre (inoperabl veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi olması
- Karnofski Performans skorlamasının %50'den büyük olması

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi Kontrendikasyonları

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi (14)
- Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk)
- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (Hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L)
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (Total bilirübin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <30 g/L, protrombin zamanının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- New York Heart Association (NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği

Sağlıklı karaciğer parankiminde izlenen fizyolojik sstr-2 ekspresyon düzeyi tümör dokusunda bulunması gereken en düşük radyofarmasötik tutulumu için geleneksel olarak referans kabul edilmekle birlikte kesin bir sınır oluşturmamaktadır (13).

Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontrendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavi uygulanabilir (13).

Uygulama

PRRT ulusal standartlara uygun radyonüklit tedavi odalarında uygulanır. İnkontinans bulunan olgularda radyoaktif bulaş olasılığı yüksek olduğu için hastaların yatırılması önerilir. Tedavi sonrası ilk 3 gün hastanın çocuk ve hamileler ile yakın temasta bulunmaması önerilir (15). İntravenöz yolla 10-30 dakikalık infüzyon ile uygulanır. Fonksiyonel NET'lere bağlı olarak bilinen karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında belli aralıklarla izlenir. Serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistleri (örneğin; ondansetron) radyopeptit öncesi intravenöz olarak antiemetik amaçla uygulanır.

PRRT'de sabit doz kullanılarak veya hastaya göre kişiselleştirilmiş doz seçimi yapılarak tedavi uygulanabilir. Lu-177 DOTA-TATE tedavi uygulamalarında böbreklerin absorbe doz değerlerinde belirlenen limitlere ulaşmadan

22-30 GBq (600-800 mCi) aktivite miktarlarında uygulama yapılabileceği belirtilmektedir (13). Hastaya göre doz seçiminde vücut yüzeyi, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumu göze alınabilir veya dozimetri çalışması ile birlikte kişiselleştirilmiş doz belirlenebilir. IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzunda Lu-177 DOTA-TATE tedavisinde 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) aktivite miktarlarında ve 2 ile 6 kür olarak 10-12 hafta aralarla uygulanması önerilmektedir. Orta-bağırsak kökenli NET'lerde tamamlanan faz 3 çalışmasında (NETTER) ise 4x7,4 GBq protokolü kullanılmıştır (16). Ancak maksimum güvenli doza kadar uygulamanın genişletildiği olgularda standart 4 kür uygulamaya göre iki kata varan medyan sağkalım sürelerine erişilebilmektedir (17).

PRRT uygulamalarında böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla arjinin ve lizin içeren kombine aminoasit solüsyonları kullanılmaktadır (13). Bu uygulama böbreğin maruz kaldığı radyasyon miktarını ortalama %27 (%9-53) oranında azaltmaktadır (14,18). Pozitif yüklü aminoasitler glomerüllerden filtre edildikten sonra tübüler reabsorpsiyona uğramakta ve PRRT ile kombine uygulanması durumunda radyopeptit ile tübüler reabsorpsiyon aşamasında yarışarak böbreklerde radyoaktif ajanın birikimini azaltmaktadır (19). Aminoasitlerin uygulanmasının böbrek tutulumunu azalttığı ancak muhtemelen mekanizma farklılığı nedeniyle tümör uptake'i üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir (20). Fonksiyon gösteren tek böbreği bulunan olgularda da böbrek fonksiyonu normal sınırlarda ise PRRT güvenle uygulanabilir. Ancak tek böbrekli olgularda uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği (efektif renal plazma akımında %2-30 azalma) bilinmektedir (21).

Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavisinin Diğer Kullanım Yöntemleri

PRRT'de özellikle lokal ileri NET bulunan olgularda olmak üzere seçilmiş hastalarda neoadjuvan olarak uygulanabilir (22). Metastatik hastalarda ve palyatif uygulamalarda daha uzun aralıklarla fraksiyone protokoller önerilirken, neoadjuvan veya regresyon gerekliliği bulunan olgularda daha kısa aralıklarla daha yüksek dozların uygulanması önerilmektedir (22).

İlk 4 kür Lu-177 DOTATATE tedavi serisinde yanıt alınan olgularda ileriki dönem takiplerinde tekrar progresyon geliştiği zaman kurtarma tedavisi uygulanabilir. NET'ler bu aşamada uzun süre stabil kalabildikleri için ikinci seri başlaması için genellikle progresyonun beklenmesi önerilir. Kurtarma tedavilerinin ise başlangıç

uygulamalarında farklı olarak 2 kür seriler şeklinde ve her bir seride 15 GBq dozu geçmeyecek şekilde uygulama yapılması önerilmektedir.

Lu-177 DOTA-TATE'in intraarteriyel olarak karaciğer metastazlarında uygulaması seçilmiş olgularda denenebilir. Bu konudaki oldukça kısıtlı deneyime göre sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek tedavi oranına ulaşılabilir (kısmi yanıt %75) ancak hematolojik yan etkilerin de sistemik uygulamaya göre daha belirgin olduğu unutulmamalıdır (23). Klasik olarak somatostatin reseptörlerinin hedeflenmesi için agonistler kullanılmakla birlikte yakın tarihte yapılan prelinik ve kısıtlı klinik çalışmalarda somatostatin reseptör antagonistlerinin çok daha yüksek reseptör afinitesine ve retansiyon zamanlarına sahip olduğu gösterilmiş, tedavi ve görüntüleme için analoglara oranla daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (24).

Lu-177-DOTA-TATE ile diğer sistemik tedavilerin kombine olarak kullanılması uzun yıllardır araştırılmaktadır. Pankreatik kökenli NET'lerde kapasitabin-temozolomid ile Lu-177 DOTA-TATE kombinasyonunda objektif yanıt oranları %80'e ve PFS süreleri ise 4 yıla kadar ulaşmaktadır. Bu protokolde oral kapasitabin tedavisinin 1500 mg/m² dozunda PRRT'den 5 gün önce başlayıp 14 gün süre ile devam etmesi ve protokolün son 5 gününde ise 200 mg/m² oral temozolomid kullanılması önerilmektedir (25). PRRT sırasında tek başına kapasitabin kullanılması durumunda ise 1650 mg/m² doz önerilmektedir. Temozolomid ile kombine protokolde daha belirgin trombositopeni izlenmekle birlikte genel olarak sınırlı hematolojik toksisite izlenmiştir.

Tedavi Yanıtları

Lu-177 DOTATATE tedavisinin retrospektif serilerinin meta-analizinde pankreas kökenli somatostatin reseptör (+) NET'lerde hastalık kontrol oranı (Stabil, Kısmi Yanıt ve Tam yanıt alınan olgular) %83 medyan PFS 25-34 ay; medyan genel sağkalım ise 42-71 ay bulunmuştur (Şekil 2) (26). Pankreas dışındaki gastroenteropankreatik NET'lerde yapılan Faz 3 çalışmasında (NETTER-1 çalışması) PFS tedavi kolunda >30 ay, yüksek doz SST-analoğu kolunda ise 8,4 ay olarak bulunmuştur. NETTER-1 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında 11,7 ay sağkalım avantajı gözlenmiştir (48,0 ay vs 36,3 ay; p=0,30) (27). Fonksiyonel NET'lerde ise tedavinin başarı oranı %82'ye kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (28). Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanılı olgularda da diğer NET'lere

benzer tedavi yanıtları elde edilmekle birlikte ilave olarak semptom (örneğin; hipertansiyon) kontrolüne de katkı sağlamaktadır (28).

Daha önce 3-4 kür PRRT uygulanmış ve yanıt alınmış olgularda takip sırasındaki progresyon izlendikten sonra yapılan kurtarma (Salvage) amaçlı tekrar Lu-177 DOTATATE uygulanan olgularda tam yanıt %1, kısmi yanıt %18,2, stabil hastalık %45,4, progresyon ise %33,3 bulunmuştur. Bu olgularda medyan PFS ise 13 ay olmuştur (29). Başka bir çalışmada ise kurtarma (tekrar) tedavisi alan 181 olguda kısmi yanıt %15,5, stabil hastalık %59,5, medyan PFS 14,6 ay, tüm Lu-177 DOTATATE uygulamalarının genel sağkalımı ise 80 ay bulunmuştur. Bu sonuçlara göre başlangıçta PRRT'den fayda gören tüm olgularda, ilerleyen aşamalarda tekrarlayan PRRT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu tekrar tedavilerde maksimum tolere edilebilir doz limitleri göz önünde bulunmalı ve iki kür seriler şeklinde uygulamalar yapılmalıdır.

Sistemik bir radyasyon tedavisi olmasının avantajıyla PRRT'nin belirgin palyatif etkisi bulunmaktadır. Faz 3 çalışması (NETTER) sırasında hastaların semptomlarının takibinde yaşam kalitesi indeksinde %10 azalma yaşanmaya kadar geçen süre kontrol kolunda 6,1 ay iken, PRRT kolunda 28,8 ay bulunmuştur (30).

Lu-177 DOTATATE tedavisi ile Everolimus, pankreas NET için Sunitinib tedavilerini birbirleri ile karşılaştırmada çeşitli güçlükler vardır. Bunlardan ilki hasta seçimindeki heterojenite olarak sınıflandırılabilir. Örneğin Sunitinib faz 3 çalışmasında, metastatik ya da non-rezektabl pankreas NET tanılı hastalarda hepatik tümör yükü açısından PROMID ya da CLARINET çalışmasındaki gibi bir alt sınıflandırma içermemektedir. İkincisi ise çalışmaların dizaynında farklı radyolojik değerlendirme kriterlerinin kullanılmış olmasıdır (WHO, RECIST 1.0, RECIST 1.1...vb.).

Yan Etkiler

PRRT sonrasında uygulanan doza göre genellikle geçici lökopeni ve trombositopeni meydana gelir. Ciddi (grad 3 veya 4) hematotoksitesite ise 2-8 hafta sonra %4-5 hastada meydana gelir. Bunların da arasında sırasıyla en sık lökopeni ve trombositopeni, nadiren de transfüzyon gereken ciddi anemi bulunmaktadır (31). Hematotoksitesite için en önemli risk faktörleri başlangıçta sitopeni bulunması ve azalmış böbrek fonksiyonudur (düşük GFR). Yaygın kemik metastazlarının bulunması ve daha önce uygulanan sitotoksik tedavilerin hematotoksitesiteyi artırabileceği kabul edilir. Splenektomi

öyküsünün bulunması ise hematotoksisite için koruyucu faktör olarak gözükmemektedir.

PRRT'nin yan etki profili, Everolimus ve Sunitib'e göre çok daha düşüktür. Everolimus tedavi grubunda hastaların yaklaşık %12'sinde grade 3-4 yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Sunitib faz 3 çalışmasında bağımsız veri ve güvenlik izleme komitesi, sunitinib çalışmasını erken sonlandırmıştır. Pankreas NET gibi daha hafif seyreden bir hasta kolunda yapılan bu çalışmada gerek tedavi ve gerek plasebo gruplarında, PRRT ya da SSA tedavilerinde izlenmeyen düzeyde şaşırtıcı erken mortalitenin izlenmesi (%10 tedavi, %25 plasebo kolu) şaşırtıcı olduğu kadar ürkütücüdür. Everolimus ile sunitinib'i yan etki profili açısından araştıran bir başka çalışma grubu, Sunitinib kullanan hastaların %33'ünde ciddi (grad 3 ve üzeri) nötropeni, %19'unda ciddi anemi ve %11'inde ciddi diyare gözlemlemiştir. Bu bulgular ışığında geliştirdiğimiz tedavi uygulaması akış şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.

Alfa Partikül Yayıncıları ile PRRT

Alfa partikül yayıcı radyonüklitler ile yapılan tedaviler de son yıllarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Alfa partikülün doku içerisinde kısa etkili olması

(<0,1 mm) tümör hücrelerine selektif olarak yüksek radyasyon dozları uygulanırken çevre dokuların korunabilmesini sağlar. Çok yüksek olan lineer enerji transferi sayesinde DNA'da çift sarmal kırığı yapması, bunun da oksijenasyon veya hücre siklusundan bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmesi sayesinde yüksek tedavi etkinliğine ulaşmakta ve beta radyasyonuna direnç bulunan olgularda da uygulanabilmektedir (32). Ancak Ac-225-PRRT ile kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 40 hasta dahil edilmiş ve Ac-225 DOTATOC tedavisinin ön sonuçlarına göre tek doz 50 MBq veya iki doz 25 MBq Ac-225 DOTATOC uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir (32,33). Prospektif ve 32 metastatik NET tanıli hastayı içeren bir çalışmada ise Ac-225 DOTATATE tedavisine %62,5 objektif yanıt alınmıştır (34). Ac-225 DOTATATE tedavisi alfa partikülünün menzilin çok kısa olması nedeniyle Lu-177 DOTATATE tedavisinden sonra da güvenle kullanılabilmesini sağlar.

Yakın vakitte yayınlanan bir çalışmaya göre, 39 hastanın 5 yıllık takibinin sonucunda, Ac-225 DOTATATE tedavisinin 20 MBq/kür şeklinde 4 aylık aralıklar ile toplamda 60-80 Mbq dozun ileri evre hastalıkta uygulanmasının güvenli olduğu belirtilmiştir (35).

Şekil 4. Nöroendokrin tümörlerde tedavi seçeneklerinin akış şeması (kişisel görüş)

Sonuç

PRRT, NET tedavisinde hayat kalitesi, medyan PFS ve genel sağkalım avantajı ile diğer tedavi alternatiflerine göre belirgin üstünlüğe sahiptir. Ac-225 DOTATATE uygulanması, AT ile NET tedavisindeki etkinliğin daha üst düzeylere ulaşması açısından umut vericidir.

Kaynaklar

- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204-2210.
- 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.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188.
- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:86-88.
- 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.
- Rinke A, Wittenberg M, 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26-32.
- Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
- Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28:339-343.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844-860.
- Pavel M, Grossman A, Arnold R, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:326-332.
- 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.
- 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.
- Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:278-285.
- 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.
- Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970-988.
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
- Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1018-1031.
- 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.
- Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during (177)Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys* 2016;3:15.
- Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1669-1674.
- Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:551-558.
- Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
- Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-

- Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2016;103:432-439.
26. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2018;45:236-248.
 27. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. 177 Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1752-1763.
 28. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278-3287.
 29. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205-210.
 30. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-2584.
 31. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802-1811.
 32. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
 33. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M, Fani M. New Developments in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2018;jnumed.118.213496.
 34. 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.
 35. 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 Aug 26.