

Bölüm 25

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE LUTESYUM TEDAVİSİ

Kadir Alper KÜÇÜKER¹
İsa Burak GÜNEY²

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) gastroentero-pankreatik (GEP) ya da bronkopulmoner kökenli çoğunlukla yavaş seyirli neoplazilerdir. NET insidansı gelişen görüntüleme ve biyokimyasal tanı yöntemlerinin yardımıyla son 40 yılda artış göstermiştir. İnsidanstaki bu artış özellikle lokalize ya da Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grade 1 olarak tanımlanan yavaş seyirli iyi differansiye grupta daha belirgindir (1). NET heterojen bir yapıya sahip olup vücudun bir çok bölgesinden köken alabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 74,000 NET tanılı hastanın özelliklerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmada hastalarda en sık bronkopulmoner kökenli NET görülürken (%30,6) bunu sırasıyla ince barsak (%22,2), rektum (%16,2), kolon (%13,4), pankreas (%10,8) ve mide (%6,8) kaynaklı NET'ler takip etmektedir (2). Tanı anında hastalarda yaklaşık %20-25 oranında uzak metastaz saptanmaktadır. NET'lerde en sık metastaz görülen odak karaciğer olup tüm karaciğer metastazlarının yaklaşık yarısı ince barsak kökenli NET'lerden kaynaklanmaktadır. Bronkopulmoner kaynaklı NET'lerde ise kemik ve sinir sistemi metastazları oranı daha fazladır. Metastatik hastaların yaklaşık %10'unda ise primer odak saptanamamaktadır (2-3). Organa sınırlı metastatik olmayan hastalıkta ilk basamak tedavi kitlenin rezeksiyonu iken iyi differansiye metastatik hastalık varlığında everolimus, tirozin kinaz inhibitörleri, bevacizumab gibi sistemik tedavi se-

çenekleri mevcuttur. Ayrıca somatostatin reseptör analogları da, eğer varsa semptomların gerilemesi ve diğer sistemik terapiler ile kombine kullanımda sağkalımın uzatılmasına yardımcı olur (4-6).

İyi differansiye NET'lerdeki yüksek somatostatin reseptör (SSTR) ekspresyonu ⁶⁸Galyum-DO-TA (⁶⁸Ga-DO-TA) bağlı somatostatin analogları ile pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) aracılığıyla görüntüleme ve ¹⁷⁷Lu-tesyum-DO-TA (¹⁷⁷Lu-DO-TA) bağlı somatostatin analogları ile peptid reseptör radioligand tedavisi (PRRT) uygulamalarına olanak sağlamaktadır. Bu bölümün konusu olan ¹⁷⁷Lu-DO-TA bağlı somatostatin analogları, son yıllarda giderek yaygınlaşan ve başlangıç tedavilerine yanıt vermeyen metastatik düşük dereceli (Grade 1/2) iyi differansiye NET'lerde kullanılan yan etki profili düşük, güvenli radyonüklid ajanlardır. ¹⁷⁷Lu-DO-TA-[Ty-r³]-octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE, Lutathera™) çok merkezli, randomize, faz 3 NETTER-1 çalışmasının sonuçlarını takiben 2018 yılının Ocak ayında FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. NETTER-1'e göre, midgut NET tanılı hastalarda düşük doz octreotid LAR (30 mg) ile birlikte 8 hafta arayla uygulanan 4 kür 7.4 gigabecquerel (GBq) ¹⁷⁷Lu-DOTATATE'in, tek başına uygulanan yüksek doz octreotid LAR'a göre (60 mg) daha uzun progresyonsuz sağkalım oranı ile daha düşük progresyon oranı ve ölüm riski sağladığı görülmüştür. Ayrıca ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan grubun çok az bir kısmında geri dönüşlü

¹ Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, alper_kucuker@hotmail.com

² Dr. Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, isaburak@gmail.com

yan etki profili ile tümörün maruz kaldığı dozun ve dolayısıyla tümör cevabının artacağını düşünürmekle birlikte kuşkusuz daha geniş serilerden oluşan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

NET'ler vücudun bir çok bölgesinden köken alabilen, heterojen yapılı, yavaş seyirli, metastaz oranı yüksek bir neoplazi grubudur. NET'lerin büyük çoğunluğunda izlenen SSTR ekspresyonu, bu reseptörleri hedef alan ¹⁷⁷Lu-DOTA bağlı somatostatın analogları ile PRRT'yi mümkün kılmaktadır. Başta ¹⁷⁷Lu-DOTATATE olmak üzere somatostatın analogu radyonüklid ajanlar, iyi differansiye (Grade1/2) NET'lerin tedavisindeki yerini her geçen gün arttıran, hastalık kontrolüne katkısı geniş hasta serilerinde ortaya koyulmuş, güvenli, kolay uygulanabilir sistemik tedavi ajanlarıdır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar ¹⁷⁷Lu ile PRRT'nin sadece iyi differansiye değil Grade 3 hastalıkta da hastalık kontrolüne olan katkısını ortaya çıkarmıştır. ¹⁷⁷Lu bağlı somatostatın antagonistleri ise hedefe yönelik tedavide gelecek vaad eden, tedavi edici etkisi ve güvenliliğinin araştırılması için geniş hasta popülasyonlarına ihtiyaç duyulan PRRT ajanlarıdır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümörler, radyonüklit görüntüleme, (¹⁷⁷lutetiyum-DOTA (O) Tyr3) oktreotat, somatostatın reseptörleri

KAYNAKÇA

- 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(10):1335-42.
- Man D, Wu J, Shen Z, et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5629-38.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2679-86.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013;42(4): 557.
- Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, et al. Therapeutic Options for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):480-489. doi:https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6720
- 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(28): 4656-4663.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin, E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376(2): 125-135.
- Breeman WAP, Sze Chan H, de Zanger RMS, et al. Overview of Development and Formulation of ¹⁷⁷Lu-DO-TA-TATE for PRRT. *Current radiopharmaceuticals.* 2016; 9(1): 8-18.
- Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FF. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chemical reviews.* 2015; 115(8): 2934-2974.
- Reubi JC. Somatostatin and Other Peptide Receptors as Tools for Tumor Diagnosis and Treatment. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(suppl 1): 51-56. doi: 10.1159/000080742
- Pauwels E, Cleeren F, Bormans G, et al. Somatostatin receptor PET ligands-the next generation for clinical practice. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2018; 8(5): 311.
- Wild D, Mäcke H, Waser B, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2005; 32(6): 724-724.
- Reubi J, Waser B, Schaer JC, et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *European journal of nuclear medicine.* 2001; 28(7): 836-846.
- Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM, et al. Comparison of [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate and [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2006; 33(11): 1346-1351.
- Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, et al. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTA-NOC. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals.* 2007; 22(3): 406-416.
- Kulkarni HR, Schuchardt C, Baum RP. (2013). Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu labeled somatostatin analogs DOTATATE and DOTATOC: contrasting renal dosimetry in the same patient. In RP Baum, F Rosch (Eds), *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides* (pp. 551-559). Berlin: Springer Heidelberg.
- Hicks RJ, Kwekkeboom, DJ, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3): 295-309.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2013; 40(5): 800-816.
- Rico GT, Li M, Pavlakakis N, et al. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): literature review and case

- series from two Australian tertiary medical institutions. *Cancer treatment reviews*. 2018; 66: 1-6.
20. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncologica*. 2007; 46(6): 723-734.
 21. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015; 42(1): 5-19.
 22. Brabander T, Van der Zwan WA, Teunissen JJ, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16): 4617-4624.
 23. Garske-Román U, Sandström M, Baron KF, et al. Prospective observational study of 177 Lu-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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(6): 970-988.
 24. Van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [177 Lu-DOTA, Tyr 3] octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019; 46(3): 704-717.
 25. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, et al. Neoadjuvant treatment of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors with [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56(11): 1647-1653.
 26. Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(44): 16436-16441.
 27. Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a 177Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(2): 260-265.
 28. Nicolas GP, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of 177Lu-, 90Y-, and 111In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist 177Lu-DOTATATE: the mass effect. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(9): 1435-1441.
 29. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *Journal of nuclear medicine*, 2014; 55(8): 1248-1252.