

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

**NÖROENDOKRİN TUMÖRLERDE ¹⁷⁷LU-DOTA-TATE
TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

EMRE DEMİRCİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. LEVENT KABASAKAL**

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2014

1. TEZ ONAYI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİ RAPORU

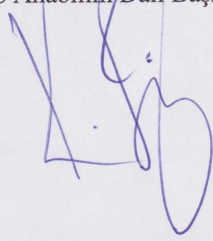
Toplantı Tarihi: 17.06.2014

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uz.Öğr.Dr. EMRE DEMİRCİ' nin hazırladığı
“NÖROENDOKRİN TUMÖRLERDE 177 LU-DOTA-TATE TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ ” konulu tez çalışması incelenmiş; tasarım ,olgu
seçimi, metod, sonuçlar ve tartışma açısından başarılı olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Söz konusu tez çalışması tez değerlendirme jürisince oy birliği ile kabul edilmiştir.

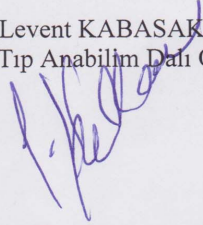
BAŞKAN

Prof.Dr. Kerim SÖNMEZOĞLU
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı



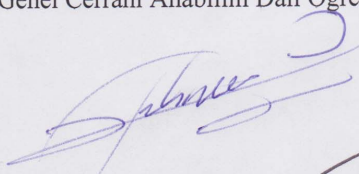
ÜYE

Prof.Dr. Levent KABASAKAL
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE

Prof.Dr. Salih PEKMEZCİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE

Prof.Dr. Mustafa ÖZGÜROĞLU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ÜYE

Doç.Dr. Metin HALAÇ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlığa adım atmamda emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bedii Kanmaz olmak üzere tüm değerli hocalarım Prof. Dr. Çetin Önsel, Prof. Dr. İlhami Uslu, Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu, Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman, Prof. Dr. Levent Kabasakal, Prof. Dr. Mustafa Demir, Doç. Dr. Metin Halaç, Yrd. Doç. Dr. Sait Sağer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yönetilmesinde bilgi ve tecrübeleri ile destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Levent Kabasakal'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde konu aldığım teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerin etkin ve güvenilir şekilde hazırlanmasını sağlayan İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Meltem Ocak ve ilaçların hazırlanmasında sürekliliği sağlayan bölümümüz radyofarmasi laboratuvarı çalışanlarından Kimyacı Aslan Aygün'e verdikleri desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Tedavilerin devamlılığında çok büyük katkıları olan Fizik Departmanı çalışanlarına, hastaların her türlü sorunlarıyla ilgilenen klinik hemşirelerine, hastaların çekimlerini gerçekleştiren teknisyen arkadaşlarıma, Dr. Caner Mete, Cavit Nişli ve Nami Yeyin'e özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim. Biyoistatistik Anabilim Dalı çalışanlarından Nurgül Bulut'a verilerin istatistik analizi için yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma dostluklarından ve verdikleri desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Son olarak her zaman sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim sevgili anneme ve babama, kardeşime ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
3. GENEL BİLGİLER	3
3.1. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	3
3.1.1. Tarihçe	3
3.1.2. Epidemiyoloji.....	3
3.1.3. Sınıflandırma.....	5
3.2. Nöroendokrin Tümörlerde Moleküler Görüntüleme Yöntemleri	8
3.2.1. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS).....	8
3.2.2. ¹⁸ F-FDG PET/BT	11
3.2.3. Diğer Nükleer Tıp Görüntüleme Teknikleri	12
3.3. Tedavi Seçenekleri.....	13
3.3.1. Cerrahi Tedavi.....	13
3.3.2. Sistemik Antineoplastikler.....	13
3.3.3. Somatostatin Analogları.....	14
3.3.4. Radyoterapi	15
3.3.5. Lokalize Tedaviler	15
3.3.6. Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavisi (PRRNT).....	16
3.3.6.1. ¹¹¹ In-DTPA-Oktreotide.....	17
3.3.6.2. ⁹⁰ Y-DOTA-TOC.....	18
3.3.6.3. ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE.....	18
3.3.6.4. Diğer Terapötik Radyofarmasötikler	19
3.4. ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE Uygulaması	19

3.4.1. Hasta Seçimi ve Endikasyonlar.....	19
3.4.2. Kontraendikasyonlar	20
3.4.3. Dozimetri	21
3.4.4. Yan Etkiler	22
3.4.5. Aminoasit Solüsyonları Ve Nefrotoksik Etkilerin Azaltılması.....	23
3.4.6. Uygulama Protokolü	24
3.4.7. Tedavi Yanıtı ve Hasta Takibi	26
4. MATERYAL METOD	28
4.1. Olgular	28
4.2. ¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE ve ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE Hazırlanması ve Kalite Kontrolü ..	29
4.3. ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE PET/BT Görüntüleme	29
4.4. Tedavi Uygulaması ve tedavi görüntülemesi.....	30
4.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	31
4.6. İstatistik Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42
ETİK KURUL KARARI	51
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: NET’lerde en sık kullanılan histopatolojik sınıflamaların özeti. Tablo Klimstra ve ark. tarafından derlenmiştir [104]. *Dünya Sağlık Örgütü ** Avrupa Nöroendokrin Derneği (European Neuroendocrine Tumor Society), BBA: Büyük Büyütme Alanı

Tablo 2: Nöroendokrin tümörlerin (NET’lerin) köken aldıkları organlar ve ortalama sağkalım süreleri (ay) [5]

Tablo 3: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) tarafından hazırlanan pankreas NET’leri için TNM evrelemesi [30]

Tablo 4: Radyoizotoplarla işaretlenmiş ve işaretlenmemiş somatostatin analoglarının sst reseptörlerine olan afiniteleri (IC-50 değerleri, düşük değer yüksek afinite olduğunu göstermektedir) [35]

Tablo 5: Reubi J ve ark. tarafından ¹²⁵I ile işaretli somatostatin analogu ile yapılan otoradyografi çalışmasına göre sst reseptörü içerdiği belirlenen tümörlerin bir kısmı [32]

Tablo 6: PRRNT’de kullanılan radyoizotopların fiziksel özellikleri [58]

Tablo 7: IAEA-EANM-SNMMI kılavuzu yayını tarafından derlenen PRRNT absorbe dozlarının literatür özeti.

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, histopatolojik incelemelerine göre DSÖ Grade, primer tümörlerin köken aldığı organlar ve daha önce uygulanan tedaviler.

Tablo 9: ⁶⁸Ga-DOTA-TATE ve anatomik görüntüleme (BT ve MRI) yöntemleri ile elde edilen tedavi yanıtlarının karşılaştırılması. Veriler her iki modalitenin de kullanıldığı 43 hastadan elde edilmiştir.

Tablo 10: Hastaların başvuru anındaki uzak organ metastazları ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki. Bu verilere göre karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yanıtı daha düşük olmaktadır (p=0,04) ancak akciğer kemik ve lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaların tedavi yanıtlarının arasında fark izlenmemiştir.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: **A.** Amerika Birleşik Devletleri sürveyans, epidemiyoloji ve takip (SEER) kayıtlarına göre 1973-2004 yılları arasında NET'lerin insidansındaki artış (kırmızı) ile tüm malignitelerin insidansındaki (mavi) değişikliklerin karşılaştırması. Tablo Yao JC ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [5]. **B.** SEER kayıtlarına göre farklı organ malignitelerinin prevansını göstermektedir. NET prevalansı mide ve pankreas kanserinin prevalansının toplamından daha büyüktür. Grafikte Yao JC ve arkadaşlarının çalışması ile neuroendocrinetumor.com web sitesine ait grafik tasarımı kullanılmıştır [5].

Şekil 2: **A.** 14 aminoasit içeren doğal insan somatostatin molekülünün aminoasit dizilimi **B.** Sentetik somatostatin analogları olan okreotide, [Tyr3]Oktreotit ve oktreotate moleküllerinin aminoasit dizilimleri

Şekil 3: PRRNT'de kullanılan radyoişaretli peptitler genel olarak peptit, radyoizotopun bağlanacağı şelat ve radyoizotop olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. (a). Radyopeptit sistematik olarak hastaya uygulandıktan sonra hedef organda (kanseri hücresi) reseptörler aracılığı ile tutulur ve internalize olurlar (b, c). Bir kez hücre içerisine giren radyopeptit radyasyon yayarak tümör hücrelerini öldürmeye başlarlar (d, e) Grafik Thundimadathil ve ark tarafından hazırlanmıştır[61].

Şekil 4: Histopatolojik incelemelerinde DSÖ kriterlerine göre grade belirtilen hastalarda tedavi yanıtı (n=52) ile tüm hasta grubunda izlenen tedavi yanıtlarının (n=93) RECIST kriterlerine göre sınıflandırılması.

Şekil 5: Metastatik akciğer NET tanılı hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/BT çalışmasına ait MIP (A,B), aksiyel PET/BT füzyon ve PET görüntüleri. Primer tümörden yapılan tru-cut biyopsi sonucunda iyi diferansiye NET saptanmıştır. Evreleme amacıyla yapılan ⁶⁸Ga-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 ssr-2 içermesi nedeniyle hastaya toplam 34.6 GBq ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında primer tümörde ve metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir ve RECIST kriterlerine göre kısmi yanıt olarak raporlanmıştır (B, D, F).

Şekil 6. Opere takipte pankreas NET tanılı 36 yaşında kadın hasta kemoterapiye yanıt alınamaması üzerine PRRNT uygulaması için bölümümüze yönlendirilmiştir. 4x3,7 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisi sonrasında (C: 3,7 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE uygulamasından 48 saat sonra alınan tüm vücut görüntüleri) karaciğer metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir (A: tedavi öncesi, B: tedavi sonrası ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT MIP görüntüleri)

Şekil 7: Metastatik paraganglioma tanılı 43 yaşında kadın hastanın tedavi öncesi (A.) ve sonrası (B.) ^{68}Ga -DOTA-TATE görüntüleri ile 7,4 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavi görüntülemesi (C.). Hastaya toplam 36,2 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE uygulanmıştır. İki PET/BT çalışması arasında 53 ay süre bulunmasına rağmen progresyon izlenmemiş, PET görüntüleri değerlendirildiğinde minimal regresyon izlenmesine rağmen RECIST kriterlerine göre stabil hastalık olarak rapor edilmiştir.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

¹¹¹In: Indium 111

¹²⁵I: İyot 125

¹⁷⁷Lu: Lutesyum 177

⁹⁰Y:Yitrium 90

DOTA: 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-N,N',N'',N'''-tetraasetik asit

DOTA-TATE: [DOTA-DPhe1-Tyr3- Thr8]-oktreotit

DOTA-TOC: [DOTA-DPhe1-Tyr3]-oktreotit

DTPA: Dietilentriaminpentaasetik asit

Ga-68 veya ⁶⁸Ga: Galyum-68

Ge-68 veya ⁶⁸Ge: Germanyum-68

Tc-99m: Teknesyum-99m

IAEA: Uluslararası Atom Enerji Kurumu

APUD: Amin Prekürsor Uptake ve Dekarboksilasyon (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)

SEER: Amerika Birleşik Devletleri Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç Veri Tabanı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GIS: Gastrointestinal Sistem

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SRS: Somatostatin Reseptör Sintigrafisi

HCl: Hidroklorik asit

ITLC-SG: Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi-Silika Jel (ITLC-SG)

KeV: Kiloelektron volt

MBq: Megabekerel

mCi: milikuri

MeV: Mega elektron volt

NET: Nöroendokrin Tümör

Octreoscan®: ¹¹¹In-DTPA-oktreotit

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi Hibrit Görüntülemesi

PRRNT: Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi

ENETS: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

SUDmaks: Maksimum Standart Uptake Değeri

¹⁸F-FDG: 18-Floro-deoksi-Glukoz

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

USG: Ultrason Görüntüleme

PFS: Progresyonsuz Sağkalım (Progression Free Survival)

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

EANM: Avrupa Nükleer Tıp Derneği

SNMMI: Kuzey Amerika Nükleer Tıp Derneği

MIRD: Medical Internal Radiation Dose

EKG: Elektrokardiyografi

Gy : Gray

RECIST: Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

RP-RHPLC: Ters Faz-Radyo Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

α : alfa yayıcı

β^- : beta yayıcı

β^+ : pozitron yayıcı

γ : gama yayıcı

ÖZET

Demirci, E. Nöroendokrin Tümörlerde ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE Tedavisinin Retrospektif İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi. 2014, İstanbul

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi (PRRNT) tümöre spesifik reseptörlere afinitesi yüksek radyo işaretli peptitlerin sistemik olarak intravenöz yol ile uygulanmasıyla gerçekleştirilen hedefe yönelik moleküler tedavi yöntemidir. Radyoışaretli somatostatin analoglarından ⁹⁰Y-DOTA-TOC ([⁹⁰Y-DOTA0,Tyr3]-octreotide), ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ([¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3,Thr8]-octreotide veya [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]-octreotate) son 15 yıldan beri somatostatin tip 2 reseptörleri (sstr-2) içeren metastatik nöroendokrin tümörlerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. PRRNT de kullanılan radyofarmasötikler “*orphan drug*” konumunda olup herhangi bir ticari firmanın patenti altında değildir ve bu nedenle yaklaşık 10 yıldır uygulanmasına, etkinliğine ve klinik güvenilirliğine dair verilere rağmen henüz tamamlanabilmiş faz 3 çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle kısmen araştırma amaçlı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir ve ulusal mevzuatlara uygun olarak etik kurallar dikkate alınarak uygulanmaktadır. Ülkemizde ilk kez 2010 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde rutin olarak uygulanmaya başlayan PRRNT’nin retrospektif olarak tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.

Çalışmaya tedavi yanıtı bilinen 93 metastatik nöroendokrin tümör (NET) tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastalara ortalama 18,98±5,7 GBq ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uygulandığı izlenmiştir. Toplam 433 kür ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uygulaması sonrası gelişen yan etkiler incelendiğinde %35,1 (n=152) hastada hafif dereceli bulantı, %18 (n=78) uygulamada kusma, %8,3 uygulamada geçici saç dökülmesi, %1,8 uygulamada hipotansiyon rapor edildiği görülmüştür. Bunların dışında %16,4 uygulamada flushing ve % 10,4 uygulamada (n=45) ishal rapor edilmiştir. Ancak sadece %1,4 (n=6) uygulama sonrasında intravenöz hidrasyon gerektirecek düzeyde kusma ve yine %1,4 (n=6) uygulamada karsinoid sendrom benzeri semptomlar nedeniyle hastaneye yatış izlenmiştir. Bir hastada ise myelodisplastik sendrom gelişmiş, iki hasta (%2,1) ise serum kreatinin ve GFR değerlerinin kılavuzlarda belirtilen sınırları geçmiş olması nedeniyle PRRNT sonlandırılmıştır. RECIST kriterlerine göre tedavi yanıtları

incelendiğinde %32,3 (n=30) hastada progresyon, %31,2 (n=29) hastada stabil yanıt, %32,3 (n=30) hastada kısmi yanıt ve %4,3 (n=4) hastada ise tam yanıt izlenmiştir. Tedavi yanıtları ile hastaların başvuru anındaki uzak organ metastazlarına, primer tümörün rezeksiyonunun yapılabilmesine göre, ¹⁸F-FDG PET/BT bulgularına göre gruplanmış ve aradaki ilişki incelenmiştir. Buna göre başvuru anında karaciğer metastazı bulunan hastalarda, olamayan hastalara göre tedavi yanıtlarının daha düşük olduğu izlenmiştir ancak diğer uzak organ metastazlarının tedavi yanıtı ile ilişkisi bulunmamıştır. FDG PET/BT pozitif olan hastalarda progresyon izlenme oranı daha yüksek izlenmiştir.

Bölümümüzde fraksiyone düşük doz protokolü ile tedavi uygulanan hastalarda literatürde belirtilen oranlardan daha düşük düzeyli yan etkiler izlenmiş ve yine benzer şekilde tedavi yanıtların literatürde belirtilen oranlarda olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlarımıza göre intravenöz ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisi sstr-2 içeren metastatik NET'lerde uygulanabilen güvenli ve etkili hedefe yönelik tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: PRRNT, Nöroendokrin Tümör, Somatostatin Reseptörleri, ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE,

ABSTRACT

Demirci E., Retrospective Evaluation Of ^{177}Lu -Dota-Tate Treatment In Patients With Neuroendocrine Tumors. Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine

Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with radiolabeled somatostatin (sst) analogs is a novel method of treatment in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NETs) expressing sstr-2. We evaluated the efficacy of ^{177}Lu -DOTA-TATE in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NETs). Moreover, our secondary aim was to evaluate prognostic indicators.

205 patients with metastatic NETs who underwent ^{177}Lu -DOTA-TATE treatment during the period 2010 to 2013 retrospectively examined and 93 patients (47 Women, 46 Men) who had at least 3-cycles treatment were included in this retrospective study.

Responses to treatment evaluated according to RECIST criteria with follow-up imaging studies including ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT, CT and MRI scans. Prognostic indicators such as ^{18}F -FDG PET/CT, localization of distant metastasis, removal of primary tumor were evaluated by comparing outcome to the therapy.

Repeated cycles of ^{177}Lu -DOTA-TATE were administered with average cumulative dose of 18.98 ± 5.7 GBq. No significant acute or delayed hematologic or kidney toxicity was observed. %35.1 of patients had mild nausea, %18 of patients had vomiting, %8.3 of patients had temporary mild hair loss, %1.8 of patients had hypotension, %16.4 of patients had flushing, %10.4 of patients had diarrhea. Among 93 patients, 30 patients (%32.3) had a partial response and 29 patients (%31.2) had stable disease and 4 patients (%4.3) had complete response. Progressive disease was seen in 30 patients (%32.3). Patients who had liver metastasis showed higher rates of progression than those who did not (%13 vs. %48, $p=0.04$) and patients with positive ^{18}F -FDG PET/CT scan has significantly higher progression rates than those with negative scans (%52.3 vs. %17, $p=0.027$). No correlation observed with presence of lung, bone or lymph node metastasis. Group of patients with resected primary tumors showed similar response rates compared to those who advanced disease at diagnosis (Progression rate : %29.8 vs. %36.8, Disease Control Rate %70.2 vs. %62.2, $p=0.8$)

Treatment with multiple cycles of ^{177}Lu -DOTA-TATE PRRT is safe and effective for patients with metastatic NETs. Patients who had liver metastasis showed higher rates of progression than those who didn't. Furthermore combination of loco-regional therapies targeting liver metastasis should be considered in this group. Moreover, combination systemic treatments with PRRT agents should be investigated for the patients with positive ^{18}F -FDG PET/CT scans, who showed significantly lower response to ^{177}Lu -DOTA-TATE treatment compared to patients with negative ^{18}F -FDG PET/CT scans.

Keywords: PRRNT, Neuroendocrine Tumors, Somatostatin Receptors, ^{177}Lu -DOTA-TATE,

2. GİRİŞ VE AMAÇ

NET'ler 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 [1]. 1907 yılından sonra İstanbul Üniversitesinde çalışmalarına devam eden Oberndofer tarafından “karsinoid” terimi ile kullanılmıştır [2][3]. NET'lerin endokrin sistem ile ilişkili bulguların daha detaylı tariflenmesi ise 1914 yılında Gosset ve Mason tarafından yapılmıştır [3][4].

NET'ler nadir görülen maligniteler olarak kabul edilmektedir. 2004 yılında Yao ve arkadaşları tarafından yapılan epidemiyoloji çalışmasında NET insidansı (Amerika Birleşik Devletleri için) 5,25/100.000 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada NET insidansının artış hızının genel malignite artış hızından daha yüksek olduğu görülmüş ve insidansın son 30 yılda yaklaşık 5 katına çıktığı saptanmıştır. Ayrıca daha önemli olarak hastalığı nispeten daha uzun sağkalıma sahip olması nedeniyle yayın tarihindeki (2004) prevalansının Amerika Birleşik Devletleri için 103.312 (35/100.000) olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre nadir olarak kabul edilen NET'lerin prevalansı 2004 yılı için mide ve pankreas kanserlerinin toplam prevalansından daha fazladır [5].

NET'lerin güncel tedavisinde tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir [5][6][7]. Ancak NET'lerin klinik olarak sessiz başlangıcı ve geç dönemlerde bulgu vermesi nedeniyle %50 kadar hasta lokalize evrede tanı alabilmektedir. Ayrıca pankreas, iljeum-jejunum ve çekum kaynaklı NET'lerde bu oran %14-18'e kadar düşmektedir [3][5]. NET'lerin histolojik evrelerine göre hastalarda tanı anında %21-%50 arasında değişen oranlarda uzak metastaz izlenmektedir[5]. Metastatik grupta kanıtlanmış tedavilerde sistemik tedavi alternatifleri arasında cisplatin-etoposide kombinasyonu, bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunatinib ve mTOR inhibitörü olan everolimus bulunmaktadır [8][9][10]. Ayrıca metastatik mid-gut NET'lerde uzun etkili oktreotit de kullanılmaktadır [11]. Semptomatik seçilmiş hastalarda interferon tedavisinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir [12]. Nükleer tıp yöntemlerinden ise NET'lerin tedavisinde Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi (PRRNT) kullanılmaktadır.

PRRNT tümöre spesifik reseptörlere afinitesi yüksek radyoişaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanması sonucu gerçekleştirilen hedefe yönelik moleküler tedavi yöntemidir ve son 15 yıldan beri somatostatin alt tip 2 (sstr-2) reseptörlerini içeren metastatik ve opere edilemeyen NET'lerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır [13]. PRRNT'de ilk olarak ¹¹¹In-Oktreotit, sonrasında ⁹⁰Y-DOTA-TOC ([⁹⁰Y-DOTA0,Tyr3]-octreotide) kullanılmıştır. Günümüzde ise ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]-octreotate) en yaygın olarak tercih edilen radyofarmasötiktir. ¹¹¹In-Oktreotit tedavi etkinliğinin düşüklüğü nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. ⁹⁰Y işaretli peptitler ile de etkin sonuçlar alınmış olunmakla birlikte yan etkilerinin yüksekliği tedavinin tekrarlanabilirliğine engel olmaktadır [14][15]. Ayrıca PRRNT'de belirtilen renal ve kemik iliği fonksiyonlarında azalma büyük ölçüde ⁹⁰Y ile işaretli peptitler kullanıldığında karşılaşılmaktadır. Son yıllarda kullanılan ¹⁷⁷Lu ile işaretli peptitlerin yan etkileri daha düşüktür ve yaşam kalitesini daha belirgin olarak düzeltmektedir [16]. Bu nedenle ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tam küratif olmadığı düşünülen PRRNT'nin daha düşük toksisite ile daha fazla sayıda uygulanmasını mümkün kılmaktadır [14].

PRRNT ile 15 yıllık bir deneyim olmasına rağmen halen tartışılan, cevaplanmamış birçok soru vardır. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) tarafından hazırlanan PRRNT kılavuzunda tarafından erişkin hastalar için 7.4 GBq dozunda 3 ila 5 kür ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE önerilmektedir. Ancak Baum ve arkadaşları tarafından fraksiyone ve daha düşük dozlar ile PRRNT uygulanması da önerilmektedir[17]. Ayrıca PRRNT de dozimetri kullanımı önerilmekle birlikte rutin olarak kullanımı halen tartışmalıdır[18]. Ayrıca PRRNT `nin etkinliği ve klinik güvenilirliğine dair verilere rağmen çok merkezli ve çift kör çalışması bulunmamaktadır ve ülkelere özel yasal mevzuatla uygulaması yapılmaktadır. Bu nedenle PRRNT kısmen araştırma amaçlı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir ve tedaviyi uygulayan merkezlerin her birinin tedavi yanıtlarını yayınlaması büyük önem arz etmektedir.

Biz de bu çalışmamızda 2010-2013 yılları arasında Cerrahpaşa Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavilerini retrospektif inceleyerek yukarıda örnekleri verilen sorunlara kısmen yanıt aramaya çalıştık ve hastaların tedaviye cevabını araştırdık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

3.1.1. Tarihçe

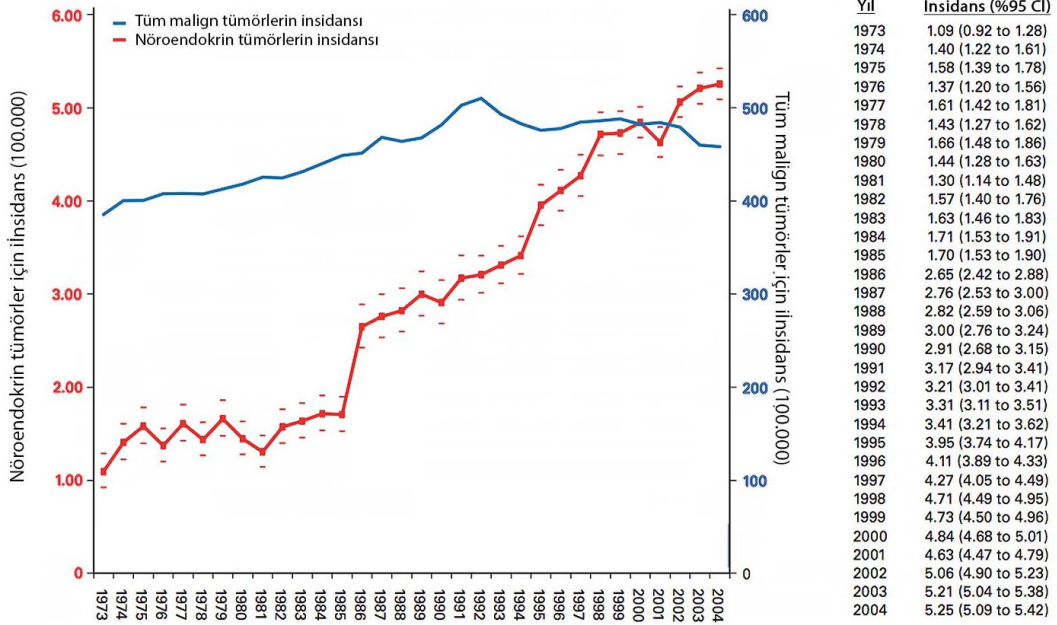
Nöroendokrin tümörler (NET) vücudun farklı bölgelerinde yerleşimli nöroendokrin hücrelerden ortaya çıktığı düşünülen çok geniş spektruma sahip bir malign tümör grubudur ve ilk kez 1867 yılında Otto Lurbarsch tarafından tanımlanmıştır [1]. 1907 yılında daha sonra İstanbul Üniversitesinde çalışmalarına devam eden Oberndofer tarafından “karsinoid” terimi ile kullanılmıştır [2][3]. NET’lerin endokrin sistem ile ilişkili bulguların daha detaylı tariflenmesi ise 1914 yılında Gosset ve Mason tarafından yapılmıştır [3][4]. NET’lerin ilk olarak nöral krest kökenli APUD hücrelerinden (Amin Prekürsor Uptake ve Dekarboksilasyon) köken aldığı öne sürülmüş ancak daha sonra bazı alt tiplerin endodermal orijinli olduğu gösterildikten sonra bu teori ortadan kalkmıştır[19]. “Karsinoid tümör, APUDoma, Endokrin Neoplasm, Nöroendokrin tümör” gibi farklı isimlerle anılan oldukça heterojen bir grup olan ve farklı kökenleri bulunan bu tümör grubu daha sonra “nöroendokrin tümör” adı altında toplanıp sınıflamaları yapılmıştır [20] [21].

3.1.2. Epidemiyoloji

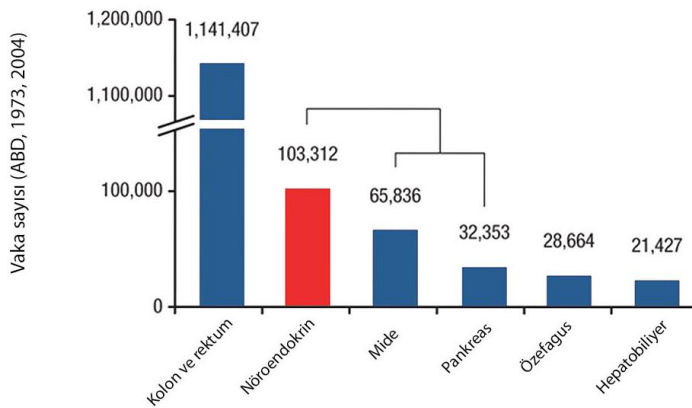
NET’ler nadir görülen maligniteler olarak kabul edilmektedirler ve değişik kaynaklarda insidansı 2-5/100000 olarak belirtilmektedir [3][22]. 2004 yılında Yao ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç kayıtlarının (SEER veri tabanı) incelenmesiyle yapılan geniş kapsamlı epidemiyoloji çalışmasında NET insidansı 5,25/100.000 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada NET insidansının artış hızının genel malignite artış hızından daha yüksek olduğu görülmüş ve insidansın son 30 yılda yaklaşık 100.000 de 1.9 oranından 5,25’e yükseldiği saptanmıştır (Şekil 1A ve 1B). Ayrıca daha önemli olarak hastalığı nispeten daha uzun sağkalıma sahip olması nedeniyle yayın tarihindeki (2004) prevalansının

Amerika Birleşik Devletleri için 103312 (35/100000) olduğu bulunmuştur [5]. Bu sonuçlara göre nadir görüldüğü kabul edilen NET'lerin prevalansı 2004 yılı için mide ve pankreas kanserlerinin toplam prevalansından daha fazladır [5]. NET'lerin insidansının zaman içerisinde artmasında son zamanlarda kullanılan gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve tanılal tetkiklerin yanında klinisyenlerde NET konusunda artan farkındalığın da etkisi olduğu düşünülmektedir[3][23] .

A



B



Şekil 1: A. Amerika Birleşik Devletleri sürveyans, epidemiyoloji ve takip (SEER) kayıtlarına göre 1973-2004 yılları arasında NET'lerin insidansındaki artış (kırmızı) ile tüm malignitelerin insidansındaki (mavi) değişikliklerin karşılaştırması. Tablo Yao JC ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır [5]. **B.** SEER kayıtlarına göre farklı organ malignitelerinin prevansını göstermektedir. NET prevalansı mide ve pankreas kanserinin prevalansının toplamından daha büyüktür. Grafikte Yao JC ve arkadaşlarının çalışması ile neuroendocrinetumor.com web sitesine ait grafik tasarımı kullanılmıştır [5].

Daha önce de belirtildiği gibi NET'ler vücutta farklı organlardan köken alabilmektedirler. Modlin ve arkadaşları tarafından yapılan 13715 hastanın incelendiği epidemiyoloji çalışmasına göre NET'lerin %67 oranı ile en sık olarak gastrointestinal sistemde (GIS) yerleşimli olduğu, %27.4'ünün ise akciğer kökenli olduğu gösterilmiştir ancak hemen hemen her organdan köken alabilmektedirler[3].

3.1.3. Sınıflandırma

1963 den sonra NET'ler çoğunlukla embriyolojik kökenlerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (özefagus, mide ve duodenumun proksimal bölümü foregut; pankreas, jejunum, ileum, apendiks, çıkan kolon midgut; distal kalın bağırsak, rektum hindgut)[24]. Bu sınıflama oldukça heterojen bir grup olan NET'lerin biyolojik davranışlarını ve hormonal sendromlara dek varabilen fonksiyonel yapılarını yansıtmamaktadır [25][26]. NET'lerin sınıflandırılmasını standart hale getirilmesi için birçok girişim yapılmıştır. NET'ler ilk defa 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sınıflandırılmıştır. Günümüzde NET'lerin sınıflaması histopatolojik grade ve köken alınan organa göre yapılmaktadır [25]. Histopatolojik sınıflama için DSÖ'nün ilk olarak 1980 yılında yayınladığı ve son güncellemesi 2010 yılında yapılan kılavuzları sıklıkla tercih edilmektedir [27]. Bu sınıflamada NET'ler başlıca proliferasyon indeksleri, nekroz varlığı, mitotik indekslerine göre düşük, orta ve yüksek grade olarak sınıflanmışlardır (Tablo1) [27][21]. NET'lerin davranışlarını büyük ölçüde histopatolojik gradeleri belirlemektedir. Grade 1 ve 2 NET'ler (*low grade – intermediate grade*) iyi diferansiye NET'ler olarak adlandırılmakta ve bu gruptan daha uzun sağkalım beklenmektedir [1][5]. Ayrıca görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin seçiminde histolojik grade ön planda olup ilgili bölümlerde daha detaylı olarak anlatılacaktır. NET'lerin evrelemesi ise primer tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklik göstermekte olup örnek olarak pankreas NET evrelemesi Tablo 3'de verilmiştir [28].

Nöroendokrin Tümörlerin Histopatolojik Sınıflaması				
	Akciğer	Gastroenteropankreatik NET	Akciğer ve timus	Pankreas
Grade	DSÖ*	ENETS** ve DSÖ*	Moran ve ark	Hochwald ve ark
Düşük Grade (Grade I)	<2 mitoz/10BBA nekroz yok	<2 mitoz/10BBA ve Ki67 indeks <%3	<3 mitoz/10BBA nekroz yok	<2 mitoz/50BBA nekroz yok
Intermediate Grade (Grade II)	2-10 mitoz/10BBA veya nekroz varlığı	2-10 mitoz/10BBA ve Ki67 indeks %3-20	4-10 mitoz/10BBA nekroz yok	2-50 mitoz/50BBA veya nekroz varlığı
Yüksek Grade (Grade III)	>10 mitoz/10BBA	>20 mitoz/10BBA veya Ki67 indeks >%20	>10 mitoz/10BBA nekroz varlığı	>50 mitoz/10BBA

Tablo 1: NET’lerde en sık kullanılan histopatolojik sınıflamaların özeti. Tablo Klimstra ve ark. tarafından derlenmiştir [104]. *Dünya Sağlık Örgütü **Avrupa Nöroendokrin Derneği (European Neuroendocrine Tumor Society), BBA: Büyük Büyütme Alanı

NET’ler vücudun farklı bölgelerinden köken alabilmektedir. Histolojik grade ön planda tutulmasına rağmen köken aldığı organ da hastalığın seyrinde büyük önem taşımaktadır ve tedavi seçimine de etki etmektedir [5]. Örnek olarak hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden Tirozin kinaz inhibitörü olan sunatib ve M-TOR inhibitörü olan evorolimus bu tezin yazıldığı tarihte sadece Pankreas kökenli NET’ler için önerilmektedir [9][10][29]. Tablo 2 içerisinde NET’lerin köken aldıkları organlar ve sağkalım oranları listelenmiştir [5].

Primer Tümör	insidans (100.000 kişi için)	NET’ler içinde % Oranı	Tanı Anında Evre (%)		5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	
			Lokalize	Uzak Metastaz	Lokalize Hastalık	Metastatik Hastalık
Akciğer	1,35	27,0%	49	28	84	27
Timus	0,02	0,4%	28	31	93	32
Mide	0,30	6,0%	76	15	68	25
Duedonum	0,19	3,8%	81	9	65	46
Jejunum/ileum	0,67	13,4%	29	30	68	54
Çekum	0,16	3,2%	14	44	88	48
Appendix	0,15	3,0%	60	12	88	25
Kolon	0,20	4,0%	45	32	85	14
Rectum	0,86	17,2%	92	5	90	24
Pankreas	0,32	6,4%	14	64	62	27
Karaciğer	0,04	0,8%	14	64	43	26
Diğer	0,74	14,8%	-	-	-	-
Toplam Net	5	100,0%				

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 [Internet] 2008 [cited 2013 Jun 26];26(18):3063–72.

Tablo 2: NET’lerin köken aldıkları organlar ve ortalama sağkalım süreleri (ay) [5]

NET'ler salgıladıkları hormonlara göre "fonksiyon gösteren" ve "nonfonksiyone" olarak da kategorilere ayrılmaktadırlar. Ayrıca fonksiyonel NET'ler salgıladıkları hormonlara göre de gastrinoma, insulinoma, glukagonoma, somatostatinoma gibi isimlendirilebilmektedirler ve bu alt tipler için farklı yaklaşımlar ve kılavuzlar bulunmaktadır [28].

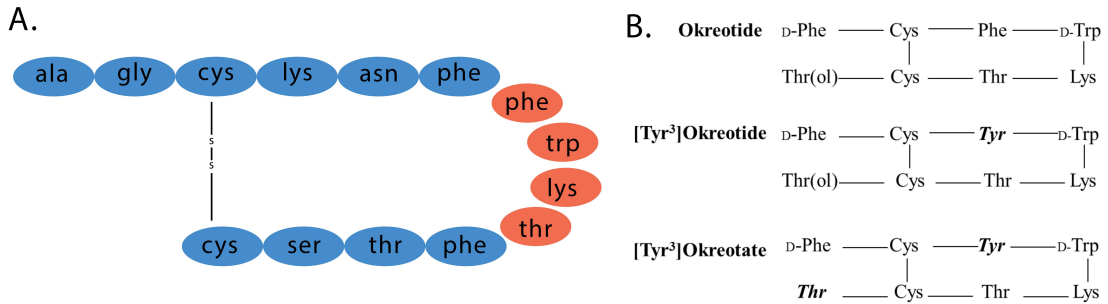
Pankreas NET için ENETS TNM sınıflaması			
TNM			
T - Primer Tümör			
Tx	Primer Tümör Değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör izlenmiyor		
T1	Tümör pankreas içerisinde limitli ve boyutu: <2cm		
T2	Tümör pankreas içerisinde limitli ve boyutu: 2-4cm		
T3	Tümör pankreas içerisinde limitli ve boyutu: >4cm		
T4	Çevre dokulara yayılım mevcut (mide, dalak, kolon, adrenal bezler) veya duodenum invazyonu veya biliyer kanal invazyonu veya büyük damar invazyonu		
N - Bölgesel Lenf Nodları			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nodları metastazı var		
M - Uzak Metastaz			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M1	Uzak metastaz yok		
M2	Uzak metastaz var		
Hastalık Evresi			
Evre-I	T1	N0	M0
Evre IIa	T2	N0	M0
Evre IIb	T3	N0	M0
Evre IIIa	T4	N0	M0
Evre IIIβ	Hergangi bir T	N1	M0
Evre IV	Hergangi bir T	Hergangi bir N	M1

Tablo 3: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) tarafından hazırlanan pankreas NET'leri için TNM evrelemesi [105]

3.2. NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

3.2.1. Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)

Somatostatin siklik yapıda olan ve vücutta birçok farklı dokuya ait hücrelerden salınan düzenleyici bir peptittir. 14 ve 28 aminoasitten oluşan iki farklı tipi vardır (sst-14 ve sst-28)(Şekil 2-A). 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 engellemenin yanı sıra tümörler üzerinde de antiproliferatif etkinliğe sahiptir [30]. Somatostatin etkilerini plazma membranında yerleşimli reseptörleri aracılığıyla gösterir ve 5 alt tipi (sstr1-5) tanımlanmıştır [31]. Vücutta farklı dokularda fizyolojik olarak bu 5 reseptör alt tipinin değişik oranlarda ekspresyon gösterdiği izlenmiştir. Yine benzer şekilde farklı benign yada malign neoplazilerde de bu 5 alt reseptör tipinin değişik oranlarda ekspresyonu izlenmektedir (Tablo-5). Ayrıca her tümör tipinde hatta aynı hastada bile reseptör ekspresyonlarında farklılıklar izlenebilmektedir. NET’lerde ise en belirgin olarak sstr-2 alt tipinin ekspresyonu izlenmektedir [32].



Şekil 1: **A.**14 aminoasit içeren doğal insan somatostatin molekülünün aminoasit dizilimi **B.** Sentetik somatostatin analogları olan okreotide, [Tyr³]Okreotit ve okreotate moleküllerinin aminoasit dizilimleri

SRS ve PRRNT somatostatin reseptörlerinin hedeflenmesine dayanmaktadır. Ancak doğal somatostatin kandaki birkaç dakikalık yarı ömründen dolayı sst reseptörlerini görüntüleme veya tedavi amaçlı kullanımı için uygun değildir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak oluşturulan ve sentetik moleküller olan somatostatin analogları (örn: Oktreotide, Şekil 2-B) hem *in vivo* olarak stabildirler hem de belli reseptör alt tiplerine daha yüksek afinite ile bağlanırlar. Ayrıca ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{68}Ga gibi radyoizotoplarla işaretlenerek SRS için kullanılabilirler [33][34]. Tedavi ve görüntüleme amacı ile kullanılan farklı somatostatin analoglarının radyoizotoplarla işaretlenmiş, radyoizotopla işaretlenmeden sadece şelat ile bağlı veya sadece peptid kısımlarının farklı somatostatin reseptörlerine olan afiniteleri Tablo 4'te listelenmiştir [34].

Peptid/radyopeptid	sst 1	sst 2	sst 3	sst 4	sst 5
SS-28	5.2±0.3	2.7±0.3	7.7±0.9	5.6±0.4	4.0±0.3
Octreotide	>10,000	2.0±0.7	187±55	>1,000	22±6
CH288	23±2	>10,000	>1,000	>10,000	>1,000
DTPA-octreotide	>10,000	12±2	376±84	>1,000	299±50
In-DTPA-octreotide	>10,000	22±3.6	182±13	>1,000	237±52
DOTA-TOC	>10,000	14±2.6	880±324	>1,000	393±84
Y-DOTA-TOC	>10,000	11±1.7	389±135	>10,000	114±29
DOTA-LAN	>10,000	26±3.4	771±229	>10,000	73±12
Y-DOTA-LAN	>10,000	23±5	290±105	>10,000	16±3.4
DOTA-VAP	>10,000	29±7	419±104	743±190	80±19
Y-DOTA-VAP	>10,000	12±2	102±25	778±225	20±2.3
DOTA-OC	>10,000	14±3	27±9	>1,000	103±39
Y-DOTA-OC	>10,000	20±2	27±8	>10,000	57±22
Ga-DOTA-TOC	>10,000	2.5±0.5	613 ±140	>1,000	73±21
Ga-DOTA-OC	>10,000	7.3±1.9	120±45	>1,000	60±14
DTPA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	3.9±1	>10,000	>1,000	>1,000
In-DTPA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	1.3±0.2	>10,000	433±16	>1,000
DOTA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	1.5±0.4	>1,000	453±176	547±160
Y-DOTA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	1.6±0.4	>1,000	523±239	187±50
Ga-DOTA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	0.2±0.04	>1,000	300±140	377±18

Tablo 4: Radyoizotoplarla işaretlenmiş ve işaretlenmemiş somatostatin analoglarının sst reseptörlerine olan afiniteleri (IC-50 değerleri, düşük değer yüksek afinite olduğunu göstermektedir) [34]

Somatostatin reseptörlerinin izlendiği Tümörler					
Tümör	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Nöroblastom	-	+++	-	-	-
Meningioma	-	+++	-	-	-
Medullablastom	-	+++	-	-	-
Meme Kanseri (seri -1)	-	++	-	-	-
Meme Kanseri (seri -2)	+++	-	-	-	-
Lenfoma	-	-	-	-	-
Böbrek hücreli karsinom	-	+++	-	-	-
Paraganglioma (seri -1)	-	+++	-	-	-
Paraganglioma (seri -2)	+++	-	-	-	-
Hepatoma	-	+++	-	-	-
	-	-	-	-	-
Prostat Kanseri	++	-	-	-	+
Sarkomlar	+++	-	-	-	-
Sarkomlar (seri -2)	-	++	-	++	-
Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları	-	++	-	-	++
GEP-NET (seri -1)	-	+++	-	-	-
GEP-NET (seri -2)	++	++	-	-	-
GEP-NET (seri -3)	++	-	-	-	++
	-	-	-	-	-
Feokromasitoma	-	+++	-	-	-
Mide karsinomları	-	+++	-	-	-
Ependiyoma	-	-	-	-	-

Tablo 5: Reubi J ve ark. tarafından ^{125}I ile işaretli somatostatin analogu ile yapılan otoradyografi çalışmasına göre sst reseptörü içerdiği belirlenen tümörlerin bir kısmı [32]

Klinik kullanımı NET'ler için ilk onaylanan ve bugün halen kullanımda olan radyoişaretli somatostatin analogu ^{111}In -pentetreotide'dir (Octreoscan®). Daha sonra $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretli peptitler (örnek $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE) tanımlanmış ve ^{111}In ile işaretli sst analoglarına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Somatostatin analoglarının ^{68}Ga ile işaretlenmesi SRS'nin PET (Pozitron

Emisyon Tomografisi) ile yapılmasını sağlamıştır ve daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmenin yanında kantifikasyon yapılabilmesini de sağlamıştır [13].

^{68}Ga -DOTA-TOC/NOC/TATE günümüzde SRS için en çok kullanılan ve birbirlerine çok yakın tanısal değeri olan PET radyofarmasötikleridir [35][36]. ^{68}Ga radyonükliti diğer PET radyonüklitleri gibi siklotron ürünü olmayıp $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratöründen elde edilmektedir. Ticari olarak temin edilebilen $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratörü uzun yarı ömürlü ana radyonüklite (Ge-68 , $t_{1/2} = 270,8$ gün) sahip olmasından dolayı yaklaşık 9-12 ay ekonomik olarak Ga-68 elde edilmesine ve laboratuvar şartları geliştirilmiş her Nükleer Tıp Departmanında güvenle ^{68}Ga -DOTA-sst analoglarının hazırlanmasına olanak sağlar. Son 10 yılda elde edilebilirlik avantajlarından dolayı ^{68}Ga -DOTA-sst analogları ile NET'lerin değerlendirilmesinde PET/BT uygulamalarında artış gözlemlenmektedir [37].

NET'lerde ^{68}Ga -DOTA-TOC'un bilgisayarlı tomografiden (BT) daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği gösterilmiştir [38]. SRS sintigrafisinin (tercihen ^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/TOC PET/BT görüntüleme) NET'lerde preoperatif evreleme, tedavi yanıtının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir [39]. Ayrıca metastazla tanı alan NET'lerde primer tümörün lokalizasyonun tespiti için de önerilmektedir [13]. PRRNT tedavisine yanıtı değerlendirmede ^{68}Ga -DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin konvansiyonel metotlara oranla üstün olduğu gösterilmiş ancak tek başına SUDmax (maksimum standart uptake) değerlerindeki değişikliklerin tedavi yanıtını değerlendirmede klinik öneminin olmadığı gösterilmiştir [40]. Tüm bu avantajlarının yanında SRS'in NET'lerdeki asıl üstünlüğü metastatik NET tanılı hastanın PRRNT için değerlendirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine yön vermesidir [41].

3.2.2. ^{18}F -FDG PET/BT

^{18}F -FDG (18-Floro-deoksi-Glukoz) onkolojik çalışmalarda en sık kullanılan PET ajanı olmakla birlikte iyi diferansiye NET'lerde tümörün nispeten yavaş metabolizmasına bağlı olarak düşük tümör / arka plan oranına sahip olması nedeniyle ilk planda tercih edilmemektedir ve SRS ile ^{18}F -FDG PET/BT'nin karşılaştırmalı çalışmalarında bu grupta SRS daha üstün bulunmuştur [42]. Ancak her ne kadar SRS'nin NET'lerde üstün olduğu

gösterilse de SRS ile ^{18}F -FDG PET arasında “flip-flop” fenomeni olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle SRS negatif olan G1/G2 NET tanımlı hastalarda ^{18}F -FDG PET tamamlayıcı modalite olarak önerilmiştir. Ayrıca az diferansiye (Grade 3) NET’lerde ^{18}F -FDG PET görüntüleme SRS yerine önerilmektedir [43]. Ancak Severi ve arkadaşları ^{18}F -FDG PET görüntülemenin düşük gradeli NET’ler de PRRNT tedavisine yanıtını tahmin etmede faydalı olduğu ve ^{18}F -FDG afinitesi yüksek NET’lerde PRRNT’den daha düşük oranda yanıt alındığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak ^{18}F -FDG PET’in kullanımının sadece az diferansiye NET’lerle sınırlandırılmaması gerektiğini ve iyi diferansiye NET’lerde de kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir [44].

Tümör heterojenitesi NET’lerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır ve her hastada farklı diferansiasyon seviyelerine sahip lezyonlar saptanabilmektedir [45]. Bilindiği üzere sst reseptörü ekspresyonunun diferansiasyonla ilişkili olduğu ve farklı diferansiasyon seviyelerinin yol açacağı düşük reseptör ekspresyonu gösteren lezyonların SRS ile saptanamamasına, daha önemlisi PRRNT’nin tercih edilmemesine yol açabileceği düşünülmektedir. ^{18}F -FDG PET ve SRS’nin kombine olarak kullanımının toplam hastalık yükünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı ve çok farklı tedavi seçeneklerinin bulunduğu NET’lerde doğru, kişiselleştirilmiş tedavi gruplarının seçilmesini kolaylaştıracakları öne sürülmüştür [46].

3.2.3. Diğer Nükleer Tıp Görüntüleme Teknikleri

^{18}F -DOPA (3,4-dihydroxy-6-[^{18}F]fluoro-L-phenyl-alanine) aromatik bir aminoasidin ^{18}F ile işaretlenmesi sonucu elde edilir ve NET’ler için SRS ile benzer diyagnostik etkinliği vardır. Metabolik radyofarmasötikler içerisinde NET’ler için en çok araştırılmış olan PET ajanlarından biridir. Ancak SRS ile PRRNT tedavi değerlendirmesi yapıldığı için ^{18}F -DOPA NET’ler için ilk seçenek değildir ve seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmektedir [47].

^{123}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) sintigrafisi feokromasitoma için en gelişmiş fonksiyonel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte diğer NET’ler için ilk seçenek olarak değerlendirilmemektedir ve ancak SRS negatif veya yüksek proliferasyon indeksli NET’lerde kullanılması önerilmektedir. SRS negatif NET’lerde palyatif ^{131}I -MIBG

tedavisinin planlandığı durumlarda da ^{123}I -MIBG görüntülemesinin kullanılabileceği belirtilmiştir [42].

^{11}C -HTP (Hidroksitriptofan) da NET'lerde görüntüleme için denenmiş ancak fizyolojik pankreas uptake'den dolayı izlenen bölgelerin değerlendirme zorluğu ve radyofarmasötüğün kompleks üretim metodolojisi nedeniyle rutin kullanıma girememiştir [48].

3.3. TEDAVİ SEÇENEKLERİ

3.3.1. Cerrahi Tedavi

Erken dönemlerde yakalanan olgularda primer tümörün ve/veya kanser hücrelerinin yayıldığı tespit edilen lokal nodüllerin cerrahi olarak çıkarımı 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 vakalarda 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 yapılan cerrahi girişimlerde için en az %90 tümör rezeksiyonu gerekmektedir [5][49][28]. Fakat hastaların %60'ında semptomlar tekrar görülmektedir ve lokalize veya bölgesel metastazları olan bir hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %35-80 olarak belirtilmektedir [28][50].

3.3.2. Sistemik Antineoplastikler

Pankreas dışı iyi diferansiye NET'lerde (DSÖ grade I-II) kemoterapinin rolü sınırlıdır. Tekli fluorouracil, dacarbazine, doxorobuicin ve streptozocin gibi kemoterapötikler NET tedavisinde kullanıldığında tümör küçülmesinde ve semptomların kontrolünde çok az rolü olmuştur. Bu yüzden de kombine kemoterapötik verme yoluna gidilmiştir. Metastatik pankreatik NET'lerde ilk olarak Doxorubicin ve Streptozosin

kombinasyonun birinci basamak tedavi olarak sağkalımı uzattığı gösterilmiştir [51]. Akciğer kökenli NET’lerde ise Cisplatin ve Etoposide kombinasyonu kullanılmaktadır [51][52]. DSÖ Grade 3 NET’lerde ise küçük hücreli akciğer kanserine benzer bir yaklaşım bulunmakta ve Cisplatin ile Etoposide, Tamezolomide, Bevacizumab gibi kombine rejimler önerilmektedir [53].

Alfa interferon ise NET’lerin tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir ve kullanımına 1980’lerde başlanmıştır [54]. Ancak NET’lerin tedavisinde sınırlı bir yeri vardır ve güncel kılavuzlara göre daha çok fonksiyonel tümörlerde semptom kontrolü için önerilmektedir. Ayrıca uzun etkili somatostatin analogları ile kombinasyonlarının non-fonksiyone tümörlerde de antiproliferatif etkinliği olduğu ve seçilmiş vakalarda kullanılabileceği belirtilmektedir [12][55].

Pankreas kökenli NET’ler için faz 3 çalışmaları 2011 yılında tamamlanan iki hedefe yönelik sistemik tedavi ajanı bulunmaktadır [39]. Bunlardan ilki olan Sunatinib Malete (Sutent®) bir protein kinaz inhibitörü olup Vasküler Endoteliyal Growth Faktörü üzerinden anjiogenezi hedeflemektedir. Yapılan faz 3 çalışmasında günlük oral Sunatinib tedavisi verilen hastalarda progresyonsuz sağkalımın (Progression Free Survival, PFS) plasebo verilen gruba göre uzadığı bulunmuştur (11 ay vs. 5.5 ay)[9]. Evorolimus ise faz 3 çalışması ile pankreatik NET’lerde etkinliği kanıtlanmış diğer bir hedefe yönelik tedavi ajanı olup mTOR inhibisyonu ile proliferasyonu inhibe etmektedirler. Evorolimus tedavisi uygulanan hastalarda PFS kontrol grubuna oranla daha uzun bulunmuştur (11 ay vs. 4.6 ay) [10]. Bu iki hedefe yönelik tedavi DSÖ Grade 1 ve 2 metastatik pankreatik NET’ler için 2012 yılında yayınlanan ESMO (Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği) kılavuzlarında yer almıştır [39].

3.3.3. Somatostatin Analogları

NET’ler değişik oranlarda sstr’leri exprese etmekte olup bu yönleri tedavi ve görüntüleme yöntemlerinin seçiminde en önemli faktörlerden biri olmaktadır ve ilgili bölümlerde detaylı olarak anlatılacaktır [34]. Doğal somatostatin 14 ve 28 aminoasit içeren iki peptitten oluşur ve vücut için genel bir inhibitör hormondur. Ancak 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 intramusküler enjeksiyonla uygulanan oktreotide (Sandostatin-LAR®) ve lanreotide (Somatuline®) tercih edilmektedir [55]. ESMO kılavuzlarında somatostatin analoglarının SRS pozitif DSÖ grade I NET’lerde antineoplastik olarak tek başına veya diğer bir sistemik antineoplastik ile (alfa interferon, everolimus veya bevacizumab) kombine olarak kullanımı önerilmektedir. DSÖ Grade 2 ve 3 grubu NET’lerde ise semptom kontrolü için tavsiye edilmektedir [53].

3.3.4. Radyoterapi

NET’lerin tedavisinde radyoterapinin kısıtlı bir kullanım alanı vardır ve beyin metastazlarının kontrolü için seçilmiş vakalarda kullanılabileceği belirtilmekte olup bu konuda kılavuzlarda tam bir konsensüs belirtilmemektedir. Özellikle beyin metastazı ile birlikte diğer organ metastazlarının varlığında radyoterapi yerine PRRNT’nin ön planda değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir [56].

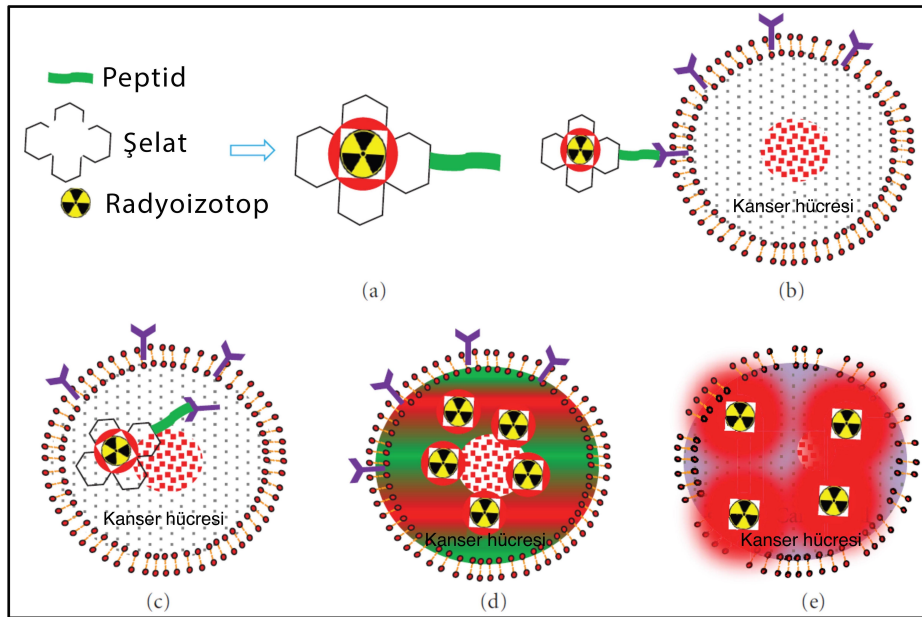
3.3.5. Lokalize Tedaviler

Primer tümör rezeksiyonu yapılmış ancak karaciğer metastazı bulunan NET’lerde ⁹⁰Y-Mikroküre ile hepatik arter yolu ile radyoembolizasyon, kemoembolizasyon ile radyofrekans ablasyon ve karaciğer transplantasyonu da seçilmiş hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir ancak bu konuda kesin bir konsensüs bulunmamaktadır [49][57]. Ayrıca karaciğer metastazı bulunan NET’lerde karaciğer dışı lezyonların cerrahi olarak çıkarılması durumunda prognozun uzayabileceğini ve kısmi hastalık kontrolünün sağlanabileceğini belirten randomize olmayan tek merkezli çalışmalar mevcuttur [49].

3.3.6. Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi (PRRNT)

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi (PRRNT) tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinite gösteren radyoişaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanması sonucu hedefe yönelik gerçekleştirilen moleküler bir tedavi yöntemidir. PRRNT’de amaç sistemik olarak verilen radyofarmasötiklerin selektif olarak hedef hücreleri ışınlamasını sağlamaktır. 1990’lı yıllarda metastatik/inoperable NET’lerin tedavisinde radyoişaretli somatostatin türevlerinin kullanılması sonucu elde edilen umut verici sonuçlar neticesi ile gün geçtikçe tercih edilen tedavi yöntemi olarak yaygınlaşmaya başladı [58][59][60].

Genel olarak radyoişaretli somatostatin analogları siklik oktapeptit (örn Tyr3-octreotide veya Tyr3-octreotate), şelat (örn. DTPA, DOTA) ve radyonüklit olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur (Şekil 3). Bu yapıda peptitler taşıyıcı molekül olarak görev alırlar ve radyonüklitleri hedef hücre (dokuya) taşınma görevini gerçekleştirirler. Şelat ise peptit ve radyonükliti birleştirmeyi sağlar [61].



Şekil 2: PRRNT’de kullanılan radyoişaretli peptitler genel olarak peptit, radyoizotopun bağlanacağı şelat ve radyoizotop olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. (a). Radyopeptit sistematik olarak hastaya uygulandıktan sonra hedef organda (kanser hücresi) reseptörler aracılığı ile tutulur ve internalize olurlar (b, c). Bir kez hücre içerisine giren radyopeptit radyasyon yayarak tümör hücrelerini öldürmeye başlarlar (d, e) Grafik Thundimadathil ve ark. tarafından hazırlanmıştır[61].

NET'lerin tedavisinde PRRNT'ye ilk olarak ^{111}In ile işaretli pentetreotide ile başlanılmıştır. ^{111}In izotopunun görüntüleme için kullanılan gama ışını yayımı ve tedavi için kullanılan Auger (oje) elektronu yayımı mevcuttur ancak oje elektronlarının enerjisi düşük olup penetrasyon aralığı da oldukça düşüktür [59][62]. Daha sonra kullanılmaya başlanılan ^{90}Y ile işaretli oktreotide analogları oldukça yüksek sayılabilecek enerjiye sahip (E-max:2.28 Mev) beta radyasyonu yaymakta olup doku içerisinde 12mm'ye ulaşan penetrasyona sahiptir. Sahip olduğu uzun penetrasyon mesafesi sayesinde literatürde “cross fire effect” olarak belirtilen etki ile radyofarmasötik tarafından tam olarak hedeflenemeyen tümör içi bölgelere de yüksek radyasyon aktarabilmektedir. Ancak bu yüksek enerji antitümöral etkinliği arttırdığı gibi böbrek ve kemik iliği toksisitesi için sorun teşkil etmektedir [58] [59] [63]. Daha sonra kullanılmaya başlanılan ^{177}Lu ile işaretli peptitler ile absorbe tümör dozlarında ^{111}In 'a oranla 5 kata kadar artış saptanmış ve ön planda tercih edilmeye başlanmıştır [15][64][65]. Tablo 6'da PRRNT de en sık kullanılan radyoizotoplar ve fiziksel özellikleri listelenmiştir.

Radyoizotop	Yarı Ömür (gün)	Radyasyon Tipi	Ortalama Enerji (keV)	Maksimum doku penetrasyon aralığı
In-111	2.81	γ , oje elektronu	171 (%90) ve 247(%94) 0.5-25	10 μm
Y-90	2.67	β^-	2270 (maks), ortalama 930(%100)	12mm
Lu-177	6.71	β^- γ	497 (maks), ortalama 150 (%79) 113(%6), 208 (%11)	1.5-2mm

Tablo 6: PRRNT'de kullanılan radyoizotopların fiziksel özellikleri [58]

3.3.6.1. ^{111}In -DTPA-Oktreotide

1990'lı yılların başlarında beta radyasyonu yayan radyoizotoplar ile işaretli somatostatin analogları klinik olarak kullanımda olmadığından dolayı o dönem NET'lerde PRRNT oje radyasyonu yayan ^{111}In -oktreotide (^{111}In -DTPA-OC, Octreoscan®) ile yapılmaktaydı. Yüksek doz uygulanan ^{111}In -DTPA-OC tedavisi ile hastalarda semptomatik olarak rahatlama gözlemlendiyse de tümör küçülmesine çok nadir rastlanılmıştır [66][67][68]. Bu durum In-111'in sahip olduğu terapötik etki göstermesi

beklenen oje elektronlarının enerjisinden ve doku içerisinde çok küçük bir alanda etki gösterip “cross fire effect” özelliği göstermemesine bağlanmaktadır [69]. ^{111}In -DTPA-OC Oktreotide ile ilgili bilgiler PRRNT kısmında anlatılmıştır.

3.3.6.2. ^{90}Y -DOTA-TOC

Daha ilerleyen zamanlarda somatostatin reseptörlerine oktreotit peptitinden daha fazla afinite gösteren Tyr³-oktreotide (TOC) ve Tyr³-oktreotate (TATE) gibi somatostatin analogları geliştirilmiştir (Şekil 2-B) [70]. Geliştirilen somatostatin analogları DOTA şelatı ile konjuge edilerek yüksek saf beta enerjili ^{90}Y ve orta dereceli yüksek beta enerjili ^{177}Lu ile termodinamik ve kinetik olarak stabil işaretlemeler gerçekleştirilerek daha etkin tedavi yöntemine geçilmiştir [63][71]. Sstr'lere hedefli radyoişaretli somatostatin analogu ile yapılan bir sonraki nesil tedavi ^{90}Y -DOTA-Tyr³-oktreotide (^{90}Y -DOTA-TOC) ile yapılan tedavidir [72]. ^{111}In -Oktreotide (^{111}In -DTPA-OC) de bulunun oktapeptitteki Fenilalanin (Phe) aminoasidinin Tirozin (Tyr³) ile yer değiştirmesi sonucu sstr-2 ye daha yüksek affinite gösterdiği tespit edilmiştir. Basel grubunun tedavi protokolü dahilinde kümülatif doz 7.4GBq/m² olan iki döngüde verilen tedavi sonucu hastaların 7-28% lik kısmında kısmi gerileme (partial remission) %50 den %80 e kadarlık kısımda ise sabit hastalık durumu gözlemlenmiştir [72][73][74].

3.3.6.3. ^{177}Lu -DOTA-TATE

^{177}Lu -DOTA-TATE, NET'lerin PRRNT için kullanılan 3. kuşak radyoişaretli somatostatin analogunu temsil etmektedir. İlk defa 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanılmıştır [15]. DOTA-TATE'in DOTA-TOC'tan farkı C terminal ucunda threoninol yerine threonine aminoasidini içermesidir. Gastroenteropankreatik tümörler ağırlıklı olarak sstr2 içermektedirler. DOTA-TATE, DOTA-TOC'a göre sstr-2 'ye 9 kat daha fazla afinite göstermektedir [34]. Lu-177 ile işaretli somatostatin analoglarının Y-90 ile işaretli olan peptitlere karşı diğer bir üstünlüğü ise Lu-177'nin gama ışınması yapması sayesinde tedavi görüntülemesi ve internal dozimetri yapılmasını kolaylaştırmasıdır [65][75].

¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisi uygulanan 310 hastanın tedavi yanıtlarının araştırıldığı Kwekkeboom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kısmi yanıt alınan hasta oranı %28, stabil hastalık için %51 ve progresyon gösteren hasta oranı ise %20 bulunmuştur. Ayrıca medyan sağkalım 46 ay, medyan progresyonsuz sağkalım ise 40 ay bulunmuştur ancak çalışmada tedavinin birinci basamak veya diğer tedavilere yanıtız grup olup olmadığı belirtilmemiştir [65]. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisinin palyatif etkisini belirlemek üzere yine aynı grup tarafından yapılan diğer bir araştırmada tedaviye cevap grubundan bağımsız olarak uykusuzluk, ishal ve iştah kaybı ve genel hayat kalitesi skorlamasında (Global Health Status/Quality of Life Scoring) belirgin düzelme izlenmiştir [76].

3.3.6.4. Diğer Terapötik Radyofarmasötikler

PRRNT’de kullanılan radyofarmasötikler daha çok sstr-2 hedeflemektedirler. Ancak ¹¹¹In ve ⁹⁰Y ile işaretli Lantreotide tedavi amaçlı olarak sstr 3 ve 4’e yüksek afinite gösterdiğinden deneysel amaçlı olarak kullanılmıştır [74]. Son zamanda yapılan ön çalışmalar ¹⁷⁷Lu ile işaretli somatostatin antagonistlerinin agonistlere göre daha uzun hücre retansiyonu gösterdiklerini ve bu sayede daha yüksek tümör dozlarına ulaşılabilceğini belirtmektedir. Ancak somatostatin antagonistlerinin kullanımı ile ilgili klinik veriler henüz çok sınırlıdır [77][78].

3.4. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE UYGULAMASI

3.4.1. Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

PRRNT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) – Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) ve Kuzey Amerika Nükleer Tıp Derneği (SNMMI) ortak kılavuzunda PRRNT’nin erişkinlerde SRS (Somatostatin Reseptör Sintigrafisi) pozitif tüm Grade 1 ve 2 NET’lerde uygulanabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte çocuk hasta grubunda da SRS pozitif NET’ler, medüller

karsinom (meme veya tiroit kökenli), nöroblastom, feokromasitoma ve paragangliomada bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir [79] .

ENETS'in PRRNT kılavuzuna göre PRRNT'nin uygulanabilmesi için minimum gereklilikler [80]:

- Histopatolojik olarak tanımlanmış NET tanısı
- SRS'de tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski Performans skorlamasının %50 den büyük olması
- Aydınlatılmış hasta onayı

3.4.2. Kontraendikasyonlar

ENETS PRRNT kılavuzuna göre kontraendikasyonlar [80]:

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi
- 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 bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albumin < 30g/l, protrombin zamanının uzamış olması)
- Kalp yetmezliği

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

sisteminde hidronefroza yol açabilecek herhangi bir obstrüksiyonun PRRNT öncesi mutlaka dışlanması gerektiği belirtilmektedir [79].

3.4.3. Dozimetri

PRRNT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu her hastaya dozimetri uygulaması yapılması gerektiğini önermektedir [79]. PRRNT sonrası dozimetri çalışması gecikmiş renal toksisiteyi tahmin etme ve sonraki tedavilerde doz belirlemede katkıda bulunmaktadır [14][79]. Dozimetri hesaplamalarında genellikle planar görüntüler kullanılmakla birlikte daha sonra SPECT ve SPECT/BT kullanılan yöntemler de geliştirilmiştir. Dozimetri için kullanılan yöntemler MIRD (Medical Internal Radiation Dose) şemalarını kullanmaktadır ve genellikle böbrek, kemik iliği, tüm vücut ve tümörlere ait absorbe dozlar hesaplanmaktadır [79][81]. ^{177}Lu izotopunun içerdiği gama ışınlar dolayısıyla ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisi sonrasında farklı bir radyofarmaötik kullanımına gerek kalmadan dozimetri hesaplamaları yapılabilir ve sonraki tedaviler için kılavuz olarak kullanılabilir. Ancak ^{90}Y ile işaretli radyofarmasötiklerin kullanımı sırasında bu izotopun gama ışını içermemesi nedeniyle dozimetri hesaplamaları için benzer dağılıma sahip diğer radyofarmasötiklerin kullanımı gereklidir [14]. IAEA-EANM-SNMMI ortak PRRNT kılavuzunda ^{177}Lu -DOTA-TATE ve ^{90}Y -DOTA-TOC tedavileri için hesaplanan tahmini dozimetri verileri Tablo 7’de belirtilmiştir [79].

PRRNT için ortalama dozimetri verileri				
	^{90}Y -DOTATOC		^{177}Lu -DOTATATE	
Kemik iliği	0.03±0.01	Forrer F. ve ark	0.07±0.01	Kwekkeboom DJ. ve ark
	0.17±0.02	Forrer F. ve ark	0.04 (0.02-0.06)	Cremonesi M ve ark
	0.009 (0.03-0.18)	Rodrigues M. e ark	0.04±0.02	Wehrman C. Ve ark
	0.05±0.00	Forster G.J. ve ark	0.02±0.03	Forrer F. Ark
	0.06±0.02	Helisch A. ve ark		
	0.12±0.02	Menda Y. ve ark		
Böbrek	6.05*	Kwekkeboom DJ. ve ark	1.65±0.47*	Kwekkeboom DJ. ve ark
	3.7(1.9-7.6)	Hindorf C. Ve ark	0.88±0.19	Kwekkeboom DJ. ve ark
	3.84±2.02*	Forrer F. ve ark	0.62 (0.45-17.74)	Cremonesi M ve ark
	2.84±0.64	Forrer F. ve ark	0.9±0.3	Wehrmann C. ve ark
	2.44 (1.12-4.5)	Rodrigues M. e ark		
	2.73 ± 1.41	Helisch A. Ve ark		
	1.71 ± 0.89	Jamar F. Ve ark		
	2.24 ± 0.84	Menda Y. ve ark		
Karaciğer	0.75±0.65	Forrer F. ve ark	0.18 (0.05-0.34)	Cremonesi M ve ark
	0.92±0.35	Forrer F. ve ark	0.13-1.1	Sandström M ve ark
	0.86 (0.34-1.93)	Rodrigues M. e ark	0.21±0.08	Kwekkeboom DJ. ve ark
	0.66±0.15	Forster G.J. ve ark		
	0.72±0.40	Helisch A. Ve ark		
	0.27	Kwekkeboom DJ. ve ark		

Tablo 7: IAEA-EANM-SNMMI kılavuzu yayını tarafından derlenen PRRNT absorbe dozlarının literatür özeti. ^{90}Y -DOTA-TOC dozimetri hesaplamaları ^{111}In -DOTA-TOC ile yapılmıştır. (*): Böbrek korunması için amino asit solüsyonu verilmeyen seriler

3.4.4. Yan Etkiler

PRRNT’de hasta hazırlığı sırasında gerekli önlemlerin alınması ile genellikle hafif yan etkiler görülür [65]. Tedavi sırasında böbreklerin korunması amacıyla kullanılan aminoasit solüsyonu veya uygulanan peptitten kaynaklanan akut ve kronik yan etkiler izlenebilir. Aminoasit uygulamasına bağlı olarak hastalarda kısa süreli mide bulantısı, baş ağrısı ve nadir olarak metabolik asidoza bağlı kusma bildirilmektedir [82]. Ayrıca yine aminoasit infüzyonuna bağlı düşük oranda hiperkalemi bildirilmiş olmakla birlikte EKG (Elektrokardiyografi) takiplerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir ve sadece kardiyak veya renal komorbiditeleri olan hastalara potasyum seviyelerinin takibi önerilmiştir [83][84]. PRRNT 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 [79].

PRRNT’nin geç dönem yan etkileri içinde en belirginini böbrek fonksiyonlarında azalmadır. Uygulanan aminoasit çözeltileri ile böbrek absorbe dozlarının azaltılmasına rağmen ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulamalarında hastaların kreatinin klirenslerinde yılda %3,8 oranında artış izlenmektedir. Nefrotoksik etki ⁹⁰Y-DOTA-TOC ile daha belirgin olup kreatinin klirensinde yıllık %7,3 oranında artış görülmektedir [85]. PRRNT uygulanmasına sonrasında ⁹⁰Y-DOTA-TOC ile %10-13 oranında şiddetli ancak geçici akut kemik iliği toksisitesi oluşurken ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ile bu oran %2-3 oranında gözlenmektedir. Bununla birlikte sporadik myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi vakaları da bildirilmiştir [65][86]. Ayrıca kılavuzlar erkek hastaların istekleri halinde tedavi öncesinde sperm yedeklemesi yapmasını önermektedir [79].

Sstr’lerin fizyolojik olarak tiroit, hipofiz ve adrenal bezlerde diğer dokulara oranda daha fazla bulunması nedeniyle PRRNT sonrasında endokrin fonksiyonların etkilenmesine bağlı yan etkiler beklenmiş ancak düşük oranda (%3) izlenen hipotiroidizm dışında endokrin fonksiyonlarda etkilenme izlenmemiştir [32] [87].

3.4.5. Aminoasit Solüsyonları Ve Nefrotoksik Etkilerin Azaltılması

¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uygulamasından sonra radyofarmasötüğün böbrek proksimal tübüllerinde birikim gösterdiği izlenmiştir. Radyoişaretli peptitler küçük boyutları nedeniyle glomerüler filtrasyon ile atılmaktadır ve magalin/cubilin sistemi ile tübüler reabsorpsiyona uğramaktadır. Ayrıcasstr-2 aracılı veya peritübüler uptake'in de radyopeptitlerin böbrekte birikiminde rolü oluğu belirtilmiştir [88]. Bu nedenler PRRNT'de, özellikle ⁹⁰Y-DOTA-TOC ile yapılan tedavilerde böbrekler doz sınırlayıcı organlardır ve nefrotoksik etkiyi azaltmak için kombine aminoasit solüsyonları ve fraksiyone düşük doz gibi yöntemler önerilmiştir [85][89].

PRRNT'de böbrek absorbe dozları için konsensüs sağlanan doz limitleri bulunmamakla birlikte eksternal radyoterapi uygulamalarında kullanılan 23-28 Gray (Gy) dozu limit yaygın olarak kabul edilmiştir [85]. Kümülatif böbrek dozu ⁹⁰Y-DOTA-TOC ile tedavi edilen hastalarda ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ile tedavi edilen hastalardan daha fazla bulunmuştur. (26,9 Gy'a karşılık 19,8 Gy) [85]. PRRNT sonucu kreatin klirensinin düşmesinde etkili olan muhtemel parametreler arasında yaş, hipertansiyon ve diyabetin de bulunduğu belirtilmektedir[14][85]. ⁹⁰Y-DOTA-TOC ile yapılan başka bir çalışmada da kreatinin klirensinin düşmesinde yaş, hipertansiyon ve diyabetin risk faktörleri arasında olduğu desteklenmektedir. Bu çalışmayı yapan ekip belirtilen risk faktörü olan hastalarda tedavi uygulanırken böbrek dozu (renal bioeffective dose) için belirtilen 28 Gy dozunun aşılması gerektiğini ancak risk faktör taşımayan hastaların ise 40 Gy'e kadar böbrek dozu alabileceklerini belirtmiştir[14]. Son olarak verilecek aynı kümülatif tedavi dozunu fraksiyone olarak daha düşük dozlarda verilmesinin daha düşük nefrotoksik etkiye neden olacağı öngörülmektedir [90].

Güncel kılavuzlarda PRRNT uygulamalarında böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla kombine aminoasit solüsyonları uygulanması önerilmektedir. Bu uygulama böbreğe uygulanan radyasyon miktarını ortalama %27 (%9-53) oranında azaltmaktadır [28][80]. Pozitif yüklü aminoasitler glomerüllerden filtre edildikten sonra tübüler reabsorpsiyona uğramakta ve PRRNT ile kombine uygulanması durumunda radyopeptit ile tübüler reabsorpsiyon aşamasında yarışarak böbreklerde radyoaktif ajanın birikimini azaltmaktadırlar [88]. Ayrıca bir radyoprotektif ajan olan Amifostine veya renin-aldosteron-anjiyotensin sistemini bloke eden diüretikler ile de böbrek dozlarının

düşürülebileceği gösterilmiş olmakla birlikte henüz güncel kılavuzlarda yer almamaktadır [91]. Aminoasitlerin uygulanmasının böbrek uptake'ni azalttığı ancak muhtemelen mekanizma farklılığı nedeniyle tümör uptake'i üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir [82].

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu böbrek toksisitesinin azaltılması için arjinin ve lizin aminoasit solüsyonları kullanımını önermekle birlikte aşağıda belirtilen uygulama protokollerini içermektedir [79]:

- Tek gün 50 g. Protokolü: 50 g. Arjinin ve lizin içeren solüsyon (25:25g) 2 litre 0.9% NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30 dakika önce başlanır ve 4 saat boyunca devam edilir.
- 3 Gün 25 g. Protokolü: Tedavinin birinci günü 25 gram lizin 1 litre 0.9% NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30-60 dk önce başlanır ve 4 saat boyunca devam eder. Bu solüsyonun bitmesinin ardından tedavinin ikinci ve üçüncü günü içerisinde 12,5 gram lizin olan 500 ml 0.9% NaCl solüsyonu günde iki kez en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanır. Bu protokol böbrek korumasını devam ettirirken amino asit uygulanasının yan etkilerin en az düzeyde kalmasını sağlar ve hasta seçimi buna göre yapılmalıdır.
- 3 gün 50 g. amino asit protokolü: Tek gün protokolüne ilave olarak ikinci ve üçüncü günlerde 12,5 gram lizin içeren 500ml 0.9% NaCl solüsyonunun en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde günde iki kez uygulanır.
- Tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolü: Tek gün protokolüne ek olarak tedaviden 10 dakika önce 0,02 mL/kg Gelofusine intravenöz bolus olarak uygulanır.

3.4.6. Uygulama Protokolü

PRRNT'de sabit doz kullanılarak veya hastaya göre kişiselleştirilmiş doz seçimi yapılarak tedavi uygulanabilir. Hastaya göre doz seçiminde vücut yüzeyi, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumu göze alınabilir veya dozimetri çalışması ile birlikte kişiselleştirilmiş doz belirlenebilir. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavi uygulamalarında

absorbe renal dozlarda belirlenen limitlere ulaşmadan 22-30 GBq (600-800 mCi) dozlarda uygulama yapılabileceği belirtilmektedir [79].

PRRNT uygulandığı ülkedeki radyasyon korunması ile ilgili yasal mevzuata uyumlu ekipman ve üniteleri içeren sağlık merkezlerinde uygulanmalıdır. IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre tedavi uygulama protokolü [79][92]:

- Radyofarmasötiğin volümü 10 ile 100 ml arasında olması gerekmektedir ve intravenöz yolla 10-30 dakikalık infüzyon ile uygulanmalıdır.
- Fonksiyone NET'lere bağlı olarak bilinen karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında kısa aralıklarla izlenmeli ve rutin kan basıncı ile nabız takibi yapılmalıdır.
- Tedavi sonrasında ^{177}Lu -DOTATATE için “paralel hol medium enerji kolimatörü” ile 208 keV enerji piki ve %15 genişliğinde pencere aralığı kullanılarak tüm vücut tedavi görüntülemesi yapılmalıdır. Görüntüleme ilk hafta boyunca yapılabileceği gibi tercihen 4. günde yapılmalıdır. Eğer dozimetre uygulaması yapılacak ise 20 ml hacminde vial içerisinde 200 μCi ^{177}Lu içeren referans kaynak günlük olarak hazırlanıp hastanın baş hizasına yerleştirilip görüntü alınmalıdır. Ayrıca dozimetri uygulaması için görüntüleme tercihen 1., 4. ve 7. günlerde olarak şekilde 3 kez yapılmalıdır. Eğer SPECT görüntüleme yapılmak istenirse 1. ve 4. günlerde yapılmalıdır.
- Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analoglarını 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmelidir. Ancak kılavuz bu konuda bir konsensüs olmadığı ve tartışmaya açık olduğunu belirtmektedir.
- Serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistleri (örn: ondansetron) radyopeptit öncesi intravenöz olarak antiemetik amaçla uygulanır.
- Düşük dozda dekzametezon radyopeptit uygulamasından kısa süre önce IV olarak uygulanır

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzunda ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisinde aktivitenin 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) dozlarında ve 2 ile 6 kür olarak 10-12 hafta aralar

ile uygulanması önerilmektedir [79]. ENETS kılavuzu ise tedavi rejimlerinin randomize çalışmalarda karşılaştırılması bulunmadığını öne sürerek belirli bir tedavi rejimi önermemekte ve merkezlerin kendi deneyimleri ve hasta kliniğine göre karar vermesini önermektedir. Bu tezin yayınlandığı tarihe kadar olan en geniş kapsamlı tedavi yanıtı değerlendirmesini raporlayan çalışmada Kwekkeboom ve arkadaşları 4 kür halinde toplam aktivite olarak 27,8-29,6 GBq (750-800 mCi) ^{177}Lu -DOTA-TATE uygulaması yapmışlardır [65]. Sansovini ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada uygulanan kümülatif aktivitenin düşük olduğu (18,5 GBq) grupta da antitümoral etkinin izlendiği ancak 27,8 GBq aktivitede daha belirgin antitümöral yanıtın izlendiği görülmüştür. Bu nedenle de 27,8 GBq aktivitenin PRRNT’de hedef doz olması gerektiği belirtilmiştir [93]. PRRNT de en tecrübeli merkezlerden birine ait olan Bad Berka Tedavi Protokolünde ise uzun dönemli düşük dozda tedavi önerilmektedir [13]. ^{177}Lu -DOTA-TATE ile yapılan faz 2 çalışmasında ise 3,7 MBq (100 mCi) ve 5,5 MBq (~150mCi) dozlarda uygulanan tedavilerin sonuçları karşılaştırılmış ve düşük doz grubunda tedavi yanıtlarının yüksek doz grubundan daha düşük olmadığı belirtilmiştir [94].

3.4.7. Tedavi Yanıtı ve Hasta Takibi

NET’lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır [79]. ENETS kılavuzlarına göre iyi diferansiye NET tanılı hastalarda tümör yükünün saptanmasında “gold standart” olarak kabul edilen tetkikin ^{68}Ga -DOTA-sst analogları ile yapılan SRS olduğu belirtilmektedir ve uygulanan operasyon veya tedavilerden 3 ay sonra takip amacıyla tekrarlanması, nüks-metastaz izlenmemesi durumunda ise 12 ay sonra takip amaçlı tekrarlanması önerilmektedir [95].

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre PRRNT sonrası takiplerde en önemli parametre böbrek fonksiyonların takibidir. Serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve böbrek toksisitesi için tedavi öncesinden risk faktörleri bulunan hastalarda glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü veya sintigrafik yöntemlerle ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA veya $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3) değerlendirme önerilmektedir. PRRNT’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 PRRNT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilmektedir [79]. ESMO kılavuzuna göre PRRNT'den sonra hasta takibi 3 aylık aralıklarla yapılmalı ve görüntülemeler ise 6 aylık aralıklarla hasta kliniğine göre seçilerek tekrarlanmalıdır [53]. Gabriel ve arkadaşlarının 29 hasta içeren küçük bir grupta yaptığı çalışmaya göre metastatik NET'lerde PRRNT sonrası yanıtı değerlendirmede ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/BT nin konvansiyonel BT'ye göre ek bilgi vermediği ancak progresif hastalığı daha erken saptayabileceği belirtilmiştir[40].

NET tanılı hastalarda tümör markerları (işaretleyicileri) ancak görüntüleme yöntemleri ile nüks veya metastaz saptanan veya şüpheli lezyon saptanan hastalarda önerilmektedir. Bu hastalarda Kromogranin-A düzeylerinin bakılması ve 6 ay aralıklarla tekrarlanması önerilmektedir. Ancak böbrek yetmezliği, atrofik gastrit, proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokeri kullanımının da Kromogranin-A düzeylerini yükseltebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca karsinoid sendromlu hastalarda idrar 5-hidroksi-indol asetik-asit (5-HIAA) düzeylerinin de takip edilebileceği belirtilmektedir [95].

NET'lerde uygulanan tedavinin tümörler üzerindeki morfolojik (anatomik) etkilerini araştırmak için köken alınan organa göre 3-6 ay aralıklı seri ultrason, kontrastlı BT ve MRI testlerinin yapılması önerilmektedir. Bu testler ile tedavi yanıtının raporlanmasında en güncel değerlendirme tekniği RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleridir [53][95]. Yapılan çalışmalarda metastatik NET tanılı hastalarda RECIST kriterlerine göre tedavi yanıtlarının sağ kalımla ilişkili olduğu ve progresyon yanıtı alınan hastalarda sağ kalımın belirgin ölçüde kısaldığı gözlemlenmiştir[96].

4. MATERYAL METOD

4.1. Olgular

Mayıs 2010 ile Aralık 2013 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 205 hastaya uygulanan $^{737} \text{Lu-DOTA-TATE}$ tedavi uygulaması retrospektif olarak incelenmiştir. En az 3 kür tedavi alan NET tanıli hastalar ve tedavi yanıtı en az bir görüntüleme yöntemi ile belirlenmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan 93 hastanın kayıtları incelenerek veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların 47'si (%50,5) kadın, 46'sı (%49,5) erkek ve yaş ortalaması $53,7 \pm 13,27$ yıldır. Hastaların 31'i (%33,3) pankreas, 20'si (%21,5) pankreas dışı GEP-NET, 13'ü (%14) akciğer, 4'ü (%4,3) over, 1'i (%1,1) böbrek kökenli NET, 8'i (%8,6) feokromasitoma-paraganglioma tanısı almıştır. Hastaların her birinde $^{68}\text{Ga-DOTA-TATE}$ PET/BT veya $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TATE}$ görüntülemesi ile sstr-2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.

Hastaların patoloji raporları elde edilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü histolojik evresi (DSÖ grade) (62, %66,7) , Ki-67 indeksleri (54, %58,1), sinaptofizin (59, %63,4) ve kromogranin (62, %66,7) ile boyanma (staining) göstermeleri, mitotik indeksleri (28, %30,1) raporlanan hastalarda bu değerler ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca bölümümüze başvuru anındaki görüntüleme yöntemleri ($^{68}\text{Ga-DOTA-TATE}$ PET/BT , $^{18}\text{F-FDG}$ PET/BT, $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TATE}$, BT, MR, USG) ile birlikte değerlendirilerek lenf nodu, karaciğer, akciğer ve kemik metastazları varlığı belirlenerek evreleme yapılmıştır. Bunun dışında $^{18}\text{F-FDG}$ PET/BT görüntülemesi bulunan hastalarda $^{18}\text{F-FDG}$ tutulumu düzeyi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır ancak hasta sayısının yeterli olamaması nedeniyle $^{18}\text{F-FDG}$ görüntüleri değerlendirirken klasik sınıflama (mediasten kan havuzu düzeyinde, karaciğer ile eşit, karaciğerden daha yüksek, beyine eşit veya daha fazla) kullanılmamıştır. Bunun yerine SUDmaks değeri 3'ten yüksek ve düşük olanlar şeklinde sınıflanmıştır [43][44].

4.2. ^{177}Lu -DOTA-TATE ve ^{68}Ga -DOTA-TATE Hazırlanması ve Kalite Kontrolü

^{177}Lu -DOTA-TATE hastaya uygulanacak ^{177}Lu aktivitesine göre hesaplanan miktarda DOTA-TATE (40 MBq/ μg) kullanılarak hazırlandı. Literatür kayıtlarında belirtildiği gibi kısaca işaretleme işlemi askorbik tampon çözeltisi içerisinde (pH 4,5) 80°C de 25 dakikada gerçekleştirildi [97]. Serbest ^{177}Lu içeriğinin yol açabileceği kemik iliği toksistesini önlemek için son işaretli radyofarmasötik içerisine hesaplanan miktarda DTPA eklendi ve ayrıca nötralizasyon işlemi gerçekleştirildi. Hastaya uygulanması steril serum fizyolojik çözeltisi ile dilue edilerek gerçekleşti. İşaretleme işlemi, son hasta dozunu hazırlanması ve hazırlıklar sırasında kullanılan tüm çözeltiler laminar air flow kabin içerisinde aseptik koşullara uyularak ve ilacı hazırlayan radyofarmasistin radyasyon güvenliği göz önüne alınarak gerçekleştirildi.

^{68}Ga -DOTA-TATE bölümümüzde bulunan tam otomatik peptit sentez ünitesi kullanılarak gerçekleştirildi. Literatür kayıtlarında belirtildiği gibi kısaca $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratöründen elde edilen ^{68}Ga , DOTA-TATE'in bulunduğu reaksiyon vialine gönderildi, işaretleme işlemi tamamlandığında reaksiyon çözeltisi ekstraksiyon kartuşu ile saflaştırılarak steril filtre üzerinden sterilizasyonu sağlanarak son hasta ürünü hazırlandı [98]. Sentez toplam 25 dk. içerisinde tamamlanmaktadır.

^{177}Lu ve ^{68}Ga ile DOTA-TATE işaretleme verimi ve radyokimyasal safsızlığı radyoaktif dedektör ile kombine edilmiş terz faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) kullanılarak belirlendi. RP-HPLC analizleri için Asetonitril %0,1 TFA ve Bidistile su %0,1 TFA çözeltileri kullanılarak seçiciliği, çözünürlüğü (resolution) ve retensiyon zamanı işaretli peptitlerin analizlerine uygun olan HPLC metodu kullanıldı. HPLC ile serbest ^{177}Lu ve ^{68}Ga içeriğinin belirlenmesi hedeflendi. pH değişimine bağlı olarak oluşabilecek kolloidal ^{177}Lu veya ^{68}Ga 'ın belirlenmesi için ise ITLC kullanıldı.

4.3. ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT Görüntüleme

Tüm vücut ^{68}Ga -DOTA-TATE PET görüntüleme işlemi 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek çözünürlüklü PET tarayıcısında (Siemens Biograph LSO HI-RES

PET-BT, Illinois, USA) gerçekleştirildi. Tedavi öncesi ve sonrası ⁶⁸Ga-DOTA-TATE görüntülemelerinin tamamı aynı PET/BT cihazı kullanılarak yapıldı. Radyofarmasötigin intravenöz yoldan injekte edildikten 30-45 sonra PET tarayıcı yatağına supine pozisyonda sabitlenerek yatırıldı. Verteks bölgesinden başlayarak uyluk ortasına kadar BT ve hemen ardından PET görüntüleri alındı. Kraniyumu kapsayan BT topogram görüntüsü eşliğinde verteksten serebellum tabanına kadar olan bölge önce intravenöz kontrast verilmeden düşük doz (100-120 kV; 40-80 mAS; 512x512 mariks) tanısal olmayan BT ve hemen ardından PET ile tarandı. BT verilerinden elde edilen doku attenüasyon haritası ile PET görüntülerinde “attenüasyon düzeltme” uygulandıktan sonra her iki yöntemin verileri sistemde mevcut olan yazılımlar aracılığıyla iteratif rekonstrüksiyon işlemlerine tabi tutularak transaksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde hem BT hem de PET görüntülerine ait yaklaşık 0,3 cm kalınlıktaki kesit görüntüler elde edildi.

4.4. Tedavi Uygulaması ve tedavi görüntülemesi

ENETS PRRNT kılavuzu referans alınarak histopatolojik olarak NET tanısı almış, SRS’de tümör uptake’i karaciğer uptake’ine eş veya daha yüksek olan, ileri evre (unresectable) hastalık varlığı saptanan, en az 3-6 ay yaşam beklentisi bulunan ve Karnofski Performans skorlamasının %50 den büyük olan hastalara ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uygulanmıştır. ENETS klavuzunda belirtilen ve giriş bölümünde detaylı anlatılan kontraendikasyonların izlendiği hastalara PRRNT uygulaması yapılmamıştır. Nefrotoksik etkinin azaltılması için tek gün 50g. Aminoasit protokolü tercih edilmiştir. Doz planlamasında ise fraksiyone düşük doz (3,7 – 5,5 MBq protokolü tercih edilmiştir [94]. Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analogları 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmiştir. Tedaviden 30 dk önce IV deksametazon ile antiemetik olarak serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistleri uygulanmıştır.

¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavilerinin uygulanmasından 48 saat sonra medium enerji kolimatörü kullanılarak 128x128 matriks ile 10 cm/dk hızda alınan tüm vücut görüntüleri ve farklı vücut bölgelerinden alınan SPECT imajları görsel olarak değerlendirilmiştir.

4.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için tedavi öncesi yapılmış ve tedavi sonrası tekrarlanmış tüm görüntüleme yöntemleri (^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT , ^{18}F -FDG PET/BT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE, BT, MR, USG) değerlendirmeye alındı. RECIST kriterlerine bağlı kalınarak tedavi yanıtları stabil hastalık, progresif (ilerleyen) hastalık, kısmi (parsiyel) yanıt ve tam yanıt olarak sınıflandı [99]. Ayrıca ^{68}Ga -DOTA-TATE ile tanımlanan tedavi yanıtları ile anatomik görüntüleme yöntemleri (BT ve MRI) karşılaştırıldı. Farklı görüntüleme yöntemlerinden farklı sonuçların elde edildiği hastalarda en kötü tedavi yanıtı değerlendirmeye alındı. Tedavi yanıtları ile tanı anında uzak organ metastazları, karsinoid sendrom varlığı, ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi, primer tümörlerin yerleşim bölgeleri ve histolojik evreleri arasındaki ilişkiler incelendi.

4.6. İstatistik Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Versiyon 21, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.. ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT ile BT-MRI ile elde edilen tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasında fleiss kappa testi, tanı anındaki evreleme parametreleri ve diğer alt gruplarda tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasında pearson ki-kare testi kullanıldı..

4. BULGULAR

Çalışmaya tedavi yanıtı bilinen NET tanılı 93 hasta dahil edilmiştir ve hastaların demografik bilgileri Tablo 8 'de özetlenmiştir. Hastalara uygulanan ortalama kümülatif ^{177}Lu -DOTA-TATE dozu $18,98 \pm 5,7$ GBq olup ortalama $4,2 \pm 1,2$ (3-8) fraksiyonda $4,3 \pm 1,7$ ay aralıkla verilmiştir. Uygulama başına ortalama tedavi dozunun $4,5 \pm 1,3$ GBq olduğu izlenmiştir. Hastaların NET tanısı aldıktan sonra PRRNT için nükleer tıp kliniğine başvuru süresi arasında medyan 23 ay (10 gün – 245 ay) süre bulunduğu izlenmiştir. Hastaların nükleer tıp kliniğine başvuru anında %49,5'inde (n=46) primer tümörün rezeksiyonun yapıldığı, uzak metastaz olarak ise %78,5'ünde (n=73) karaciğer, %52,7'sinde (n=49) lenf nodu, %48,4'ünde (n=45) kemik ve %21,5'inde (n=20) akciğer metastazı izlenmiştir. Hastaların %73,2'lik bölümü (n=68) daha önce sistemik veya lokal tedavi uygulanmış olup progresyon izlenmesi üzerine PRRNT için yönlendirilmiştir. Diğer %26,8'lik bölümüne ise PRRNT metastatik NET tanısı konulmasından sonra birinci basamak tedavi olarak uygulanmıştır. Ayrıca hastaların %51,6'sında (n=48) PRRNT ile uzun etkili somatostatin analogları kombine olarak uygulandığı izlenmiştir (Tablo 8).

7 hastada MEN (Multiple endokrin neoplazi) sendromları ile bir hasta ise VHL (Von Hippel Lindau) sendromu tanısı bulunmaktadır. Bunun dışında %24,7 (n=23) hastada karsinoid sendrom veya benzeri semptomlar rapor edilmiştir.

Son tedavi ile görüntüleme modalitesi arasında medyan 4,1 ay süre bulunmaktadır. Hastaların ilk uygulanan PRRNT tedavisi ile tedavi yanıtlarının belirlenmesi arasına ortalama 17 ± 8 ay süre bulunmaktadır. Hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirmesinde 24 (%25,8) hastada sadece ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT, 19 hastada (%20,4) sadece radyolojik görüntüleme yöntemleri, 43 hastada (%46,2) her iki modalite sonuçları elde edilmiştir. Diğer 7 hastada ise $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE ile BT veya MR görüntüleme sonuçları kullanılmıştır. ^{68}Ga -DOTA-TATE ve radyolojik yöntemler ile elde edilen tedavi yanıtları arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir ve fleiss kappa analizine göre $\kappa=0,467$, $p=0,0001$ saptanmış ve her iki modalite arasında belirgin uyum (substantial agreement) izlenmiştir.

Demografik Bilgiler			
Yaş		Primer Tümöre Göre	
Ortalama	53.7 ± 13,27	GEP-NET	51 (%55.3)
Aralık	15-81	Pankreas	31 (%33.3)
		Jejunum-İleum	10 (10.8)
		Mide	5 (%5.4)
		Kolon	3 (%3.2)
		Rektum	1 (%1.1)
		Appendix	1 (%1.1)
		Akciğer	13 (%14)
		Paraganglioma-Feokromasitoma	8 (%8.6)
		Over	4 (%4.3)
		Böbrek	1 (%1.1)
		Primeri Bilinmeyen	16 (%17.2)
Cinsiyet			
Erkek	46 (%49.5)		
Kadın	47 (%50.5)		
Daha önce uygulanan tedaviler			
Kemoterapi	31 (%33.3)	Başvuru anında uzak metastaz	
Radoterapi	12 (%12.9)	Karaciğer	73 (%78.5)
Uzun etkili somatostatin analogları	48 (%51.6)	Lenf nodu	49 (%52.7)
Karaciğer radyoembolizasyon (90Y-Mikroküre)	8 (%8.6)	İskelet sistemi	45 (%48.4)
		Akciğer	20 (%21.5)
Histolojik Grade, DSÖ Sınıflaması (Bildirilen Hastalarda)			
Grade 1 NET	22 (%36.1)		
Grade 2 NET	35 (%57.4)		
Grade 3 NET	4 (%6.6)		

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, histopatolojik incelemelerine göre DSÖ Grade, primer tümörlerin köken aldığı organlar ve daha önce uygulanan tedaviler.

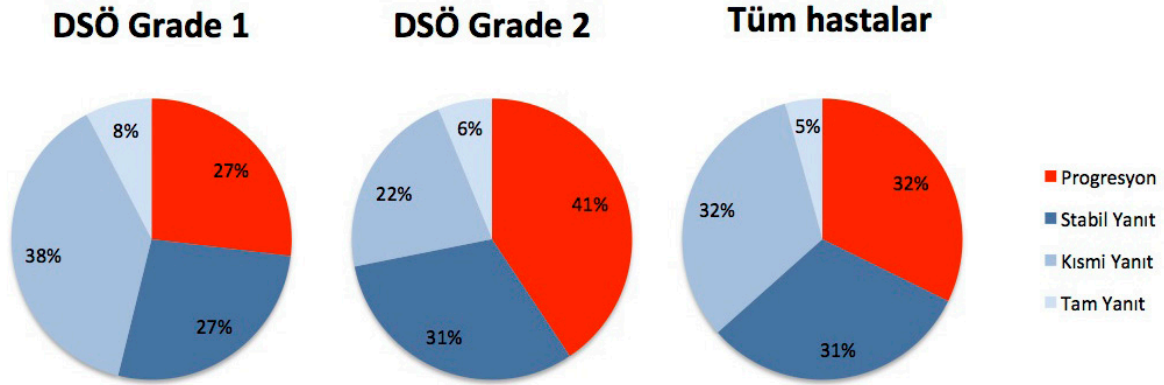
			BT ve MRI ile tedavi yanıtı				Toplam
			Progresyon	Stabil Yanıt	Kısmi Yanıt	Tam Yanıt	
GA-68- DOTA-TATE PET/BT İLE TEDAVİ YANITI	Progresyon	n	3	3	3	0	9
		Yanıt içerisindeki % oranı	33.3%	33.3%	33.3%	0.0%	100.0%
		Toplam hasta sayısı içerisindeki % oranı	7.0%	7.0%	7.0%	0.0%	20.9%
	Stabil Yanıt	n	1	11	1	0	13
		Yanıt içerisindeki % oranı	7.7%	84.6%	7.7%	0.0%	100.0%
		Toplam hasta sayısı içerisindeki % oranı	2.3%	25.6%	2.3%	0.0%	30.2%
	Kısmi Yanıt	n	2	4	10	1	17
		Yanıt içerisindeki % oranı	11.8%	23.5%	58.8%	5.9%	100.0%
		Toplam hasta sayısı içerisindeki % oranı	4.7%	9.3%	23.3%	2.3%	39.5%
	Tam Yanıt	n	0	0	1	3	4
		Yanıt içerisindeki % oranı	0.0%	0.0%	25.0%	75.0%	100.0%
		Toplam hasta sayısı içerisindeki % oranı	0.0%	0.0%	2.3%	7.0%	9.3%
Toplam	n	6	18	15	4	43	
	Yanıt içerisindeki % oranı	14.0%	41.9%	34.9%	9.3%	100.0%	
	Toplam hasta sayısı içerisindeki % oranı	14.0%	41.9%	34.9%	9.3%	100.0%	

Tablo 9: ⁶⁸Ga-DOTA-TATE ve anatomik görüntüleme (BT ve MRI) yöntemleri ile elde edilen tedavi yanıtlarının karşılaştırılması. Veriler her iki modalitenin de kullanıldığı 43 hastadan elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 433 kür ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisi incelendiğinde %35,1 (n=152) uygulamada hafif dereceli bulantı, %18 (n=78) uygulamada kusma, %8,3 uygulamada geçici saç dökülmesi, %1,8 uygulamada hipotansiyon rapor edilmiştir. Bunların dışında %16,4 uygulamada flushing ve % 10,4 uygulamada (n=45) ishal rapor edilmiştir. Ancak sadece %1,4 (n=6) uygulama sonrasında intravenöz hidrasyon gerektirecek düzeyde kusma ve yine %1,4 (n=6) uygulamada karsinoid sendrom benzeri semptomları kontrol altına almak için yatış endikasyonu ve kısa etkili somatostatin analogları kullanıldığı belirlenmiştir. Bir hasta ise myelodisplastik sendrom nedeniyle kaybedilmiştir. İki hasta (%2,1) ise serum kreatinin ve GFR değerlerinin kılavuzlarda belirtilen sınırları geçmiş olması nedeniyle PRRNT sonlandırılmıştır.

RECIST kriterlerine göre tedavi yanıtları incelendiğinde %32,3 (n=30) hastada progresyon, %31,2 (n=29) hastada stabil yanıt, %32,3 (n=30) hastada kısmi yanıt ve %4,3 (n=4) hastada ise tam yanıt izlenmiştir. Biyopsi veya primer tümörün rezeksiyonu sonrası yapılan histopatolojik incelemeleri DSÖ kriterlerine göre yapılan ve raporlanan 52 hastanın yanıtları incelendiğinde Grade I NET'lerde tedaviye %26,9 progresyon, %26,9

stabil yanıt, %38,5 kısmi yanıt, %7,7 tam yanıt izlenmiştir. Grade II NET’lerde ise %40,6 progresyon, %31,3 stabil yanıt, % 21,9 kısmi yanıt, %6,3 tam yanıt izlenmiştir (Şekil 3).



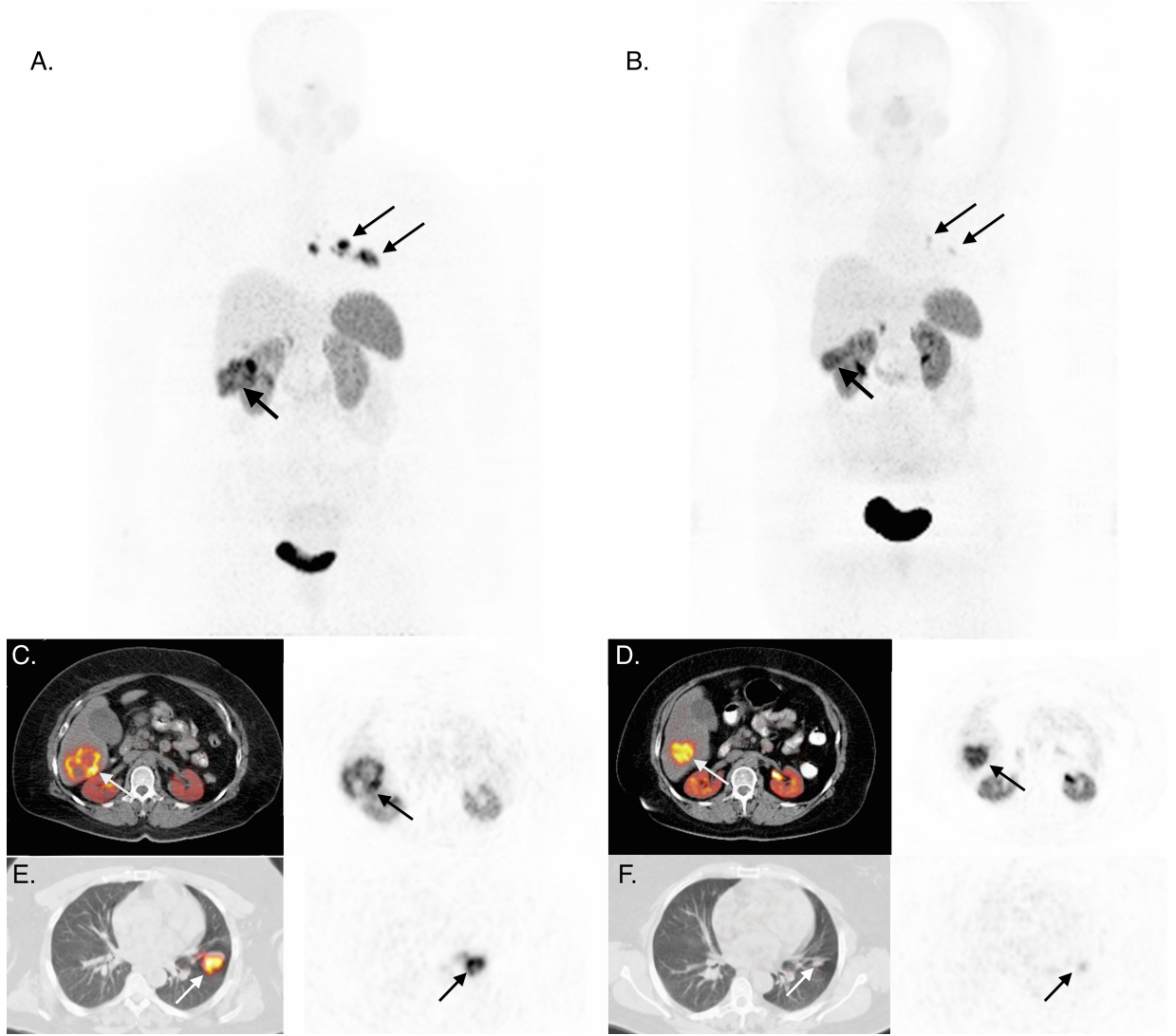
Şekil 3: Histopatolojik incelemelerinde DSÖ kriterlerine göre grade belirtilen hastalarda tedavi yanıtı (n=52) ile tüm hasta grubunda izlenen tedavi yanıtlarının (n=93) RECIST kriterlerine göre sınıflandırılması

Hastalara ait anamnez kayıtları incelendiğinde %49,5 (n=46) hastada primer tümörün rezeksiyonunun yapıldığı dikkati çekmiştir. Ancak primer tümörün rezeksiyon yapıldığı hastalarda izlenen tedavi yanıtları ile (progresyon: %29,8; stabil yanıt: %29,8; kısmi yanıt: %36,2; tam yanıt: %4,3) primer tümör rezeksiyonu yapılamayan hastalardaki yanıt arasında (progresyon: %36,8; stabil yanıt: %32,6; kısmi yanıt: %28,3; tam yanıt: %4,3) anlamlı farklılık izlenmemiştir (Pearson Ki-kare, p=0,875). Tedavi öncesinde lenf nodu ve uzak organ metastazları ile tedavi yanıtının ilişkisi Tablo 10’da verilmiştir.

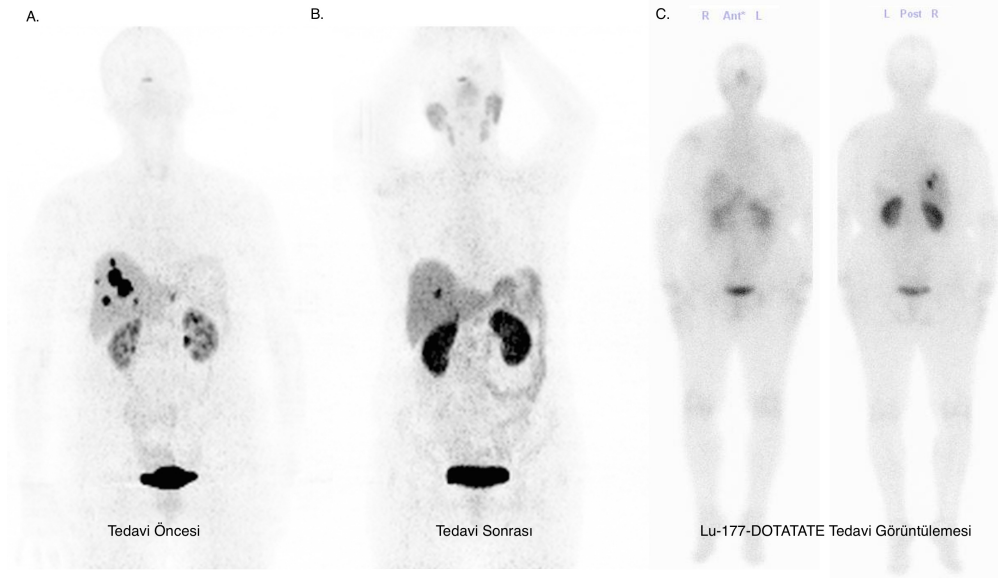
Tedavi öncesi ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi olan 38 hastanın tedavi yanıtları incelendiğinde SUDmaks değeri 3’ün altında olan hastalarda progresyon izlenme oranı % 17 (n=3), SUDmaks değeri 3 ün üstünde olan hastalarda progresyon oranı ise %52,3 (n=11) saptanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık mevcuttur. (k=4,875 p=0,027).

		Progresyon Hasta Sayısı (%)	Stabil Hasta Sayısı (%)	Kısmi Yanıt Hasta Sayısı (%)	Tam Yanıt Hasta Sayısı (%)	Asymp. Sig. (2-sided)
Akciğer Metastazı	(-)	23 (31.9)	22 (30.6)	24 (33.3)	3 (4.2)	0.978
	(+)	7 (33.3)	7 (33.3)	6 (28.6)	1 (0.04)	
Kemik Metastazı	(-)	13 (27.1)	13 (27.1)	18 (37.5)	4 (8.3)	0.114
	(+)	17 (37.8)	16 (35.6)	12 (26.7)	0 (0)	
Karaciğer Metastazı	(-)	6 (13.6)	11 (25.0)	27 (61.4)	0 (0)	0.04
	(+)	24 (49.0)	18 (36.7)	3 (6.1)	4 (8.2)	
Lenf Nodu Metastazı	(-)	16(36.4)	14 (31.8)	13 (29.5)	1 (2.3)	0.697
	(+)	14 (28.6)	15 (30.6)	17 (34.7)	3 (6.1)	

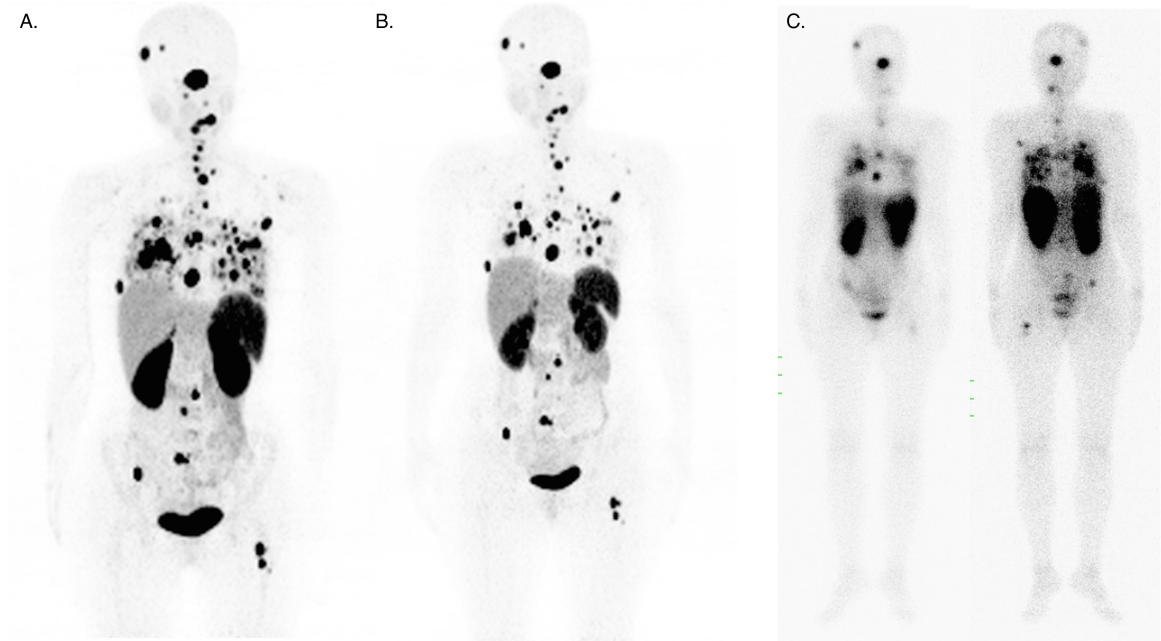
Tablo 10: Hastaların başvuru anındaki uzak organ metastazları ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki. Bu verilere göre karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yanıtı daha düşük olmaktadır (p=0.04) ancak akciğer kemik ve lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaların tedavi yanıtlarının arasında fark izlenmemiştir.



Şekil 5: Metastatik akciğer NET tanılı hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT çalışmasına ait MIP (A,B), aksiyel PET/BT füzyon ve PET görüntüleri. Primer tümörden yapılan tru-cut biyopsi sonucunda iyi diferansiye NET saptanmıştır. Evreleme amacıyla yapılan ^{68}Ga -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 ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında primer tümörde ve metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir ve RECIST kriterlerine göre kısmi yanıt olarak raporlanmıştır (B, D, F).



Şekil 6: Opere takipte pankreas NET tanılı 36 yaşında kadın hasta kemoterapiye yanıt alınamaması üzerine PRRNT uygulaması için bölümümüze yönlendirilmiştir. 4x3.7 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisi sonrasında (C: 3.7 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE uygulamasından 48 saat sonra alınan tüm vücut görüntüleri) karaciğer metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir (A: tedavi öncesi, B: tedavi sonrası ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/BT MIP görüntüleri)



Şekil 7: Metastatik paraganglioma tanılı 43 yaşında kadın hastanın tedavi öncesi (A.) ve sonrası (B.) ^{68}Ga -DOTA-TATE görüntüleri ile 7,4 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE sonrası tedavi görüntülemesi (C.). Hastaya toplam 36,2 GBq ^{177}Lu -DOTA-TATE uygulanmıştır. İki PET/BT çalışması arasında 53 ay süre bulunmasına rağmen progresyon izlenmemiş, PET görüntüleri değerlendirildiğinde minimal regresyon izlenmesine rağmen RECIST kriterlerine göre stabil hastalık olarak rapor edilmiştir.

5. TARTIŞMA

En önemli ve küratif olabilen tedavi yönteminin cerrahi olduğu NET'lerde metastaz varlığında dahi uzun süre hastalık kontrolü sağlanabilir [1][6][7]. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisinin birçok tedavi seçeneğinin bulunduğu NET'lerde sağkalımı uzatıp hastalık kontrolünün sağlanması ve aynı zamanda düşük oranda yan etki göstermesi beklenmektedir.

İzlenen yan etki oranları IAEA-EANM-SNMMI kılavuzu ve literatür verileri ile karşılaştırıldığında bulantı (kılavuz %30, çalışmamızda %35,1), kusma (%15 vs %18), semptom kontrolü için hastaneye yatırma ve somatostatin analogu gereksinimi (%1,1 vs %1,4) gibi DSÖ grade 1 ve 2 düzeyindeki yan etkilerde literatür ile benzer oranlar elde edildiği görülmüştür. Ancak geçici saç dökülmesi raporlanma oranının literatürde belirtilen oranlara göre oldukça düşük düzeyde seyrettiği dikkati çekmiştir (%65 vs %8,3) [65][79]. Bu farklılık çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların şikayetlerini belirtmemesine bağlı olabileceği gibi literatürde yer alan oranların daha çok yüksek doz – düşük sayıda fraksiyon PRRNT rejimine ait olması ile de açıklanabilir [65]. Myedisplastik sendromun ise ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE uygulamasından sonra sporadik olarak geliştiği bildirildiği için bizim çalışmamızda da bir hastada izlenen bu durumun literatür ile karşılaştırılması yapılamamıştır [86].

Tedavi yanıtları incelendiğinde RECIST kriterlerine göre %32,3 (n=30) hastada progresyon, %31,2 (n=29) hastada stabil yanıt, %32,3 (n=30) hastada kısmi yanıt ve %4,3 (n=4) hastada ise tam yanıt izlenmiştir. Diğer bir bakış açısıyla % 67,7 hastada hastalık kontrolünün (stabil, kısmi ve tam yanıt gösteren hastalar) sağlandığı ancak %32,3 hastada progresyon izlendiği ve alternatif tedavilere yönlendirildiği izlenmiştir. Elde edilen bu oranlar literatür ile karşılaştırıldığında progresyon gösteren hasta oranının çalışmamızda daha yüksek olduğu ancak kısmi yanıt alınma oranının da literatüre oranla daha yüksek bulunduğu dikkati çekmiştir. Bu fark literatürde belirtilen yanıt oranlarının her kür için 5,4-7,6 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulaması ile elde edilmiş olması ancak bizim çalışmamızda hedef kümülatif dozlara fraksiyone düşük doz protokolü ile (her kür için 3,6-5,4 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) ulaşılması ile açıklanabileceği gibi kısıtlı hasta sayısı veya hasta gruplarının heterojen olmasından da kaynaklanabilir [96][100][101].

Hastaların tedavi yanıtı ile başvuru anındaki lenf nodu ve uzak organ metastazları arasındaki ilişki incelendiğinde lenf nodu, akciğer, ve kemik metastazı olan ve olmayan hastalar arasında tedavi yanıtları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Buna karşılık karaciğer metastazı bulunan hastalarda tedavi yanıtının daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. SEER veri tabanı incelemelerinde karaciğer metastazı izlenen hastaların metastatik NET grubu içerisinde en kısa sağkalıma sahip olduğu (medyan 23 ay) bulunmuştur ve bu hasta grubunda tedavi yanıtının düşük çıkması beklenmektedir [5]. Bu nedenle bu hasta grubunda sağkalımı uzattığı bildirilen agresif cerrahi, karaciğer transplantasyonu, ⁹⁰Y-mikroküre tedavisi gibi alternatif tedavilerin seçilmiş vakalarda PRRNT'ye ek olarak uygulanması düşünülmelidir [6][102][103].

Histopatolojik sınıflamaya göre bakıldığı zaman DSÖ Grade II NET tanısı olan hastalarda Grade I olan hastalara oranda daha yüksek progresyon izlenmiştir. Retrospektif incelemenin tamamlandığı Şubat 2014 tarihinde 7 (%7,5) hasta primer hastalığa veya diğer nedenlere bağlı olarak öldükleri tespit edilmişti ve takip süresinin medyan 30 ay olduğu görülmüştür. Benzer hasta gruplarındaki (Kwekkeboom ve ark., medyan sağkalım 46 ay) sağkalım verileri incelendiğinde bizim çalışmamızdaki takip süresinin (medyan 30 ay) henüz sağkalım hesabı için yeterli olmadığı ortaya çıkmaktadır [65]. Bu nedenle sağkalım analizi yapılamamıştır.

Tedavi yanıtın belirlenmesinde konvansiyonel yöntemler (BT ve MRI) ile ⁶⁸Ga-DOTA-TATE sonuçları karşılaştırıldığında korelasyon gözlenmekle birlikte % 37,2 (n=16) hastada her iki yöntem arasında fark izlenmiştir. ⁶⁸Ga-DOTA-sst analogları ile PET/BT'nin iyi diferansiye NET tanılı hastalarda evreleme ve takipte konvansiyonel metotlara oranla daha üstün olduğu bilinmektedir [38]. Ancak her iki tedavi modalitelerinin beraber değerlendirilmesi ile elde edilen tedavi yanıtları referans alınarak veriler incelendiğinde hasta takibinde sadece konvansiyonel yöntemlerin kullanılması durumunda % 14 (n=6) hastada gerçekte progresyon izlenen vakalarda hatalı olarak stabil veya kısmi yanıt; sadece ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/BT kullanılması durumunda ise % 7 (n=3) hastada benzer şekilde hatalı sonuç alınarak toplam % 21 (n=9) hastada tedavi seçimini doğrudan etkileyecek (etkin olmadığı halde PRRNT uygulamasına devam edilmesine neden olabilecek) hatalı sonuçlara ulaşılacağı izlenmiştir (Tablo 9). Çalışmamızda her iki modalitenin karşılaştırmasını ve maliyet analizini yapabilecek verilere ulaşılamamış olmakla birlikte mevcut sonuçlar güncel kılavuzlarda önerildiği gibi

tedavi yanıtlarının değerdendirilmesinde her iki modalitenin de birlikte kullanılmasını desteklemektedir [79].

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülerinin değerdendirmesinde Kwekkeboom ve ark. tarafından önerilen metot kullanılmıştır [94]. Buna göre SUDmaks değeri 3 ve üzerinde olan hastalar ve diğerlerinin tedavi yanıtları incelenmiştir. Ancak ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi olan hasta sayısının (n=38) detaylı istatistik inceleme için yetersiz olması nedeniyle tedavi yanıtları progresyon gösteren ve hastalık kontrollü sağlanan hastalar (stabil, kısmi yanıt ve tam yanıt alan hastaların tamamı) olarak sınıflanmıştır. Bu sınıflama ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisine progresyon yanıtı alınan hastalarda diğer hastalara göre sağkalımın belirgin olarak kısa olduğu ancak stabil ve kısmi progresyon izlenen hastalar arasında benzer sağkalım süreleri izlenmesi nedeniyle tedavi yanıtlarının incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [44][94][96]. Sonuç olarak ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülerinde SUDmaks değeri 3'ün üzerinde olan hastalarda progresyon izlenme oranının SUDmaks değeri 3'ün altında olan hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğu izlenmiştir. Literatür verileri incelendiğinde ise Severi ve arkadaşlarının 52 hasta içeren çalışmasında SUDmaks değeri 2,5'in üzerinde ise progresyon oranı daha yüksek olduğu; Delpassand ve arkadaşlarının 112 hasta içeren serisinde SUDmaks değeri 2,5 ve üzerindeki hastalarda sağkalım sürelerinin belirgin düşük olduğu (ortalama sağkalım: 18,9 vs 31,8 ay, p=0.001) dikkati çekmiştir [44][101]. Literatür verileri ve sonuçlarımız ¹⁸F-FDG pozitif olan NET'lerde PRRNT protokolünde uygulama sıklığı ve dozun arttırılması gibi modifikasyonlar veya PRRNT ile kombine kemoterapi verilmesi gibi uygulamaların araştırılması gerekliliğini işaret etmektedir. Ancak bu bulgular daha geniş hasta gruplarında doğrulanmalıdır.

6. SONUÇ

Bölümümüzde fraksiyone düşük doz protokolü ile tedavi uygulanan hastalarda literatürde belirtilen oranlarda düşük düzeyli yan etkiler izlenmiş ve yine benzer şekilde tedavi yanıtların literatürde belirtilen oranlarda olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre intravenöz ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE tedavisi sstr-2 içeren metastatik NET'lerde uygulanabilen güvenli ve efektif hedefe yönelik tedavi yöntemidir.

Başvuru anında karaciğer metastazı bulunan hastalarda diğer hastalara göre tedavi yanıtlarının oranla daha düşük olduğu izlenmiştir. Literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde bu hasta grubunda seçilmiş vakalarda karaciğer metastazlarına yönelik ek tedavi yöntemlerinin de kullanılması düşünülmelidir. Diğer uzak organ metastazlarını tedavi yanıtı ile ilgisi bulunmamıştır.

Tedavi yanıtının belirlenmesinde detaylı değerlendirme, karşılaştırma ve maliyet analizi yapılması için yeterli veriye sahip olmadığımız halde mevcut veriler ışığında hatalı sonuçları engellemek için ⁶⁸Ga-DOTA-sst analogları ve konvansiyonel yöntemler (BT ve MRI) birlikte kullanılması önerilir.

¹⁸F-FDG PET/BT pozitif olan hastalarda progresyon izlenme oranı daha yüksek izlenmiştir. Daha geniş hasta serilerinde doğrulanması gerekmekle birlikte bu bulgu literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde ¹⁸F-FDG PET/BT pozitif NET'ler için PRRNT protokollünde doz artışı veya kombine kemoterapi eklenmesi gibi değişikliklerin araştırılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30 Suppl 1:3–7.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünndarms. *FrankfZschr Path.* 1907;1:426–30.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934–59.
4. Gosset A. ; Masson P. Tumeurs endocrines de l’appendice. *Press. Med.* 1914;25:237–9.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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;26:3063–72.
6. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2003;134:1057–63; discussion 1063–5.
7. Schnirer II, Yao JC, Ajani J a. Carcinoid A Comprehensive Review. *Acta Oncol. (Madr).* 2003;42:672–92.
8. Moertel CG, Kvols LK, O’Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer .* 1991;68:227–32.
9. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:501–13.
10. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:514–23.
11. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, 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;27:4656–63.
12. Faiss S, Pape U-F, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:2689–96.

13. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin. Nucl. Med. Elsevier Inc.*; 2012;42:190–207.
14. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei 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;35:1847–56.
15. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003;30:417–22.
16. 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;46:723–34.
17. Baum R, Prasad V, Roether M. Fractionated, low dose/multiple cycles (LD/MT) peptide receptor radionuclide therapy: A new concept for the treatment of well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J NUCL MED Meet. Abstr.* 2009;50:41.
18. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J. Nucl. Med.* 2006;47:1467–75.
19. Pictet RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science.* 1976;191:191–2.
20. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion.* 1994;55 Suppl 3:11–23.
21. Klöppel G, Solcia E, Capella C, Heitz PU. Classification of neuroendocrine tumours. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;31 Suppl 2:S111–6.
22. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92:2204–10.
23. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010;17:909–18.
24. WILLIAMS ED, SANDLER M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1:238–9.
25. 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.

26. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;21:15–31.
27. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39:707–12.
28. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, 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.
29. Jensen RT, Delle Fave G. Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:564–5.
30. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-d-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med. [Internet]. Springer-Verlag;* 1993;20:716–31.
31. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995;16:86–8.
32. Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue J. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2001;28:836–46.
33. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med..* 1993;20:716–31.
34. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000;27:273–82.
35. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging [Internet].* 2010 [cited 2014 Jan 24];37:2004–10.
36. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging [Internet].* 2012;39:1271–7.

37. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: An overview. *Eur. J. Radiol. Elsevier Ireland Ltd*; 2010;
38. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J. Nucl. Med.* 2007;48:508–18.
39. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren a. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii124–30.
40. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J. Nucl. Med.* 2009 [cited 2011 Sep 2];50:1427–34.
41. 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;2:437–47.
42. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2010;51:704–12.
43. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry a, Quatresooz P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl. Med. Commun.* 2002;23:727–34.
44. Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40:881–8.
45. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011;35:853–60.
46. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, Karunanithi S, Reddy RM, Patnecha M, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using 68Ga-DOTA-NOC PET-CT and 18F-FDG PET-CT: competitive or complimentary? *Clin. Nucl. Med.* 2014;39:e27–34.
47. Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J. Nucl. Med.* 2004;45:1161–7.

48. Ambrosini V, Tomassetti P, Franchi R, Fanti S. Imaging of NETs with PET radiopharmaceuticals. *Q. J. Nucl. Med. Mol. imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. Int. Assoc. Radiopharmacol. (IAR), [and] Sect. Soc. Radiopharm.* 2010;54:16–23.
49. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:526–47.
50. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery.* 1990;108:1091–6.
51. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S111–4.
52. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii120–3.
53. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010 [cited 2014 Jan 27];21 Suppl 5:v223–7.
54. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000;62 Suppl 1(suppl 1):92–7.
55. Oberg K. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann. Oncol.* 2004;15:966–73.
56. Pavel M, Grossman A, Arnold R, Perren A, Kaltsas G, Steinmüller T, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91:326–32.
57. Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. An overview of the surgical management of hepatic neuroendocrine metastases. *Indian J. Surg. Oncol.* 2012;3:20–5.
58. Nicolas G, Giovacchini G, Müller-Brand J, Forrer F. Targeted radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am. Elsevier Ltd;* 2011;40:187–204, ix–x.
59. Bodei L, Pepe G, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors with somatostatin analogues. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010;14:347–51.
60. Baum RP, Söldner J, Schmicking M, Niesen A. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. *Der Onkol.* 2004;10:1098–110.
61. Thundimadathil J. Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects. *J. Amino Acids.* 2012;2012:967347.

62. Fjälling M, Andersson P, Forssell-Aronsson E, Grétarsdóttir J, Johansson V, Tisell LE, et al. Systemic radionuclide therapy using indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide in midgut carcinoid syndrome. *J. Nucl. Med.* 1996;37:1519–21.
63. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004;31:1038–46.
64. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Peeters RP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. Elsevier Ltd;* 2012;26:867–81.
65. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2124–30.
66. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA p, Kooij PP m, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin. Nucl. Med.* 2002;32:110–22.
67. Anthony LB, Woltering E a, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin. Nucl. Med.* 2002;32:123–32.
68. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJW. Long-term efficacy of high-activity 111In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2003;44:1–6.
69. Capello A, Krenning E, Bernard B, Reubi J-C, Breeman W, de Jong M. 111In-labelled somatostatin analogues in a rat tumour model: somatostatin receptor status and effects of peptide receptor radionuclide therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005;32:1288–95.
70. De Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003;30:463–9.
71. Kwekkeboom D, Bakker W, Kooij P, Konijnenberg M, Srinivasan A, Erion J, et al. [177 Lu-DOTA 0 ,Tyr 3]octreotate: comparison with [111 In-DTPA 0]octreotide in patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2001 28:1319–25.
72. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999;26:1439–47.
73. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(7):941–5.

74. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA-¹¹¹In-reotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin. Nucl. Med.*. 2002;32:148–55.
75. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-DOTATATE and tandem ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011;38:1788–97.
76. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J. Nucl. Med.* 2011;52:1361–8.
77. Wild D, Fani M, Del Pozzo L, Fischer R, Rivier J, Reubi JC, et al. First clinical evidence that radiolabeled somatostatin receptor antagonist may be preferable to agonists for the treatment of neuroendocrine tumors. *J NUCL MED Meet. Abstr.* 2012;53:224.
78. Wang X, Fani M, Schulz S, Rivier J, Reubi JC, Maecke HR. Comprehensive evaluation of a somatostatin-based radiolabelled antagonist for diagnostic imaging and radionuclide therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012;39:1876–85.
79. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, 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;40:800–16.
80. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90:220–6.
81. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. ¹⁷⁷Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116:1084–92.
82. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, 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;30:510–8.
83. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PPM, 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.
84. 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;38:1675–82.

85. Valkema R, Pauwels S a, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, 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 1:83S–91S.
86. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* 2005;46 Suppl 1:62S–6S.
87. Teunissen JJM, Krenning EP, de Jong FH, de Rijke YB, Feelders R a, van Aken MO, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate on endocrine function. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009;36:1758–66.
88. 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;37:1018–31.
89. Vegt E, de Jong M, Wetzels JFM, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJG, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J. Nucl. Med.* 2010;51:1049–58.
90. Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, Ferrari M, Bodei L, De Cicco C, et al. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q. J. Nucl. Med. Mol. imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. [and] Int. Assoc. Radiopharmacol. (IAR), [and] Sect. Soc. Radiopharm.* 2010;54:37–51.
91. Melis M, Valkema R, Krenning EP, de Jong M. Reduction of renal uptake of radiolabeled octreotate by amifostine coadministration. *J. Nucl. Med.* 2012;53:749–53.
92. Cwikla JB, Sankowski a, Seklecka N, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer a, Jeziorski KG, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann. Oncol.* 2010;21:787–94.
93. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013;97:347–54.
94. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;
95. Arnold R, Chen Y-J, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology.* 2009;90:227–33.
96. Van Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ, Bergsma H, Kam BL, Kwekkeboom DJ. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic

neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J. Nucl. Med.* 2013;54:1689–96.

97. Maus S, Blois E De, Ament SJ, Schreckenberger M, Breeman W a. P. Aspects on radiolabeling of 177Lu-DOTA-TATE: After C18 purification re-addition of ascorbic acid is required to maintain radiochemical purity. *Int. J. Diagnostic Imaging.* 2014;1:5–12.

98. Decristoforo C, Knopp R, von Guggenberg E, Rupprich M, Dreger T, Hess A, et al. A fully automated synthesis for the preparation of 68Ga-labelled peptides. *Nucl. Med. Commun.* 2007;28:870–5.

99. Eisenhauer E a, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd;* 2009 45:228–47.

100. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2124–30.

101. Delpassand ES, Samarghandi A, Mourtada JS, Zamanian S, Espenan GD, Sharif R, et al. Long-Term Survival, Toxicity Profile, and role of F-18 FDG PET/CT scan in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors Following Peptide Receptor Radionuclide Therapy with High Activity In-111 Pentetreotide. *Theranostics.* 2012;2:472–80.

102. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of Liver Transplantation in the Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Ann. Surg.* 1997;225:355–64.

103. Vyleta M, Coldwell D. Radioembolization in the treatment of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *Int. J. Hepatol.* 2011;2011:785315.

104. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39:707–12.

105. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard a, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395–401.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Sayı: B.30.2.İST.0.30.90.00/35413
Konu:



İstanbul/...../.....

11 Aralık 2012

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 19.11.2012 tarihli, 10302 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr.Levent KABASAKAL**'ın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Emre DEMİRCİ**'nin yürütücülüğünde "Cerrahpaşa Tıp fakültesinde Uygulanan Metastatik Nöroendokrin Tümörlerinde Lutesyum-177 DOTA-TYR3-PHE1- Oktreotate Tedavisinin Retrospektif İncelenmesi" başlıklı Uzmanlık Tezi (Retrospektif) çalışma hakkında ilgi yazınız ve ekleri 04 Aralık 2012 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ
Dekan Yardımcısı
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:etfetik@istanbul.edu.tr.

	Karar No: A-06	Tarih:04 Aralık 2012
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Levent KABASAKAL'ın danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr. Emre DEMİRCİ'nin sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ (başkan)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Öner SÜZER (başkan yardımcısı)	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (raportör)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK	İç Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sebahattin SAİP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN	Ortopedi ve Travmatoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurt dışında
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI	: Emre DEMİRCİ
Medeni Durumu	: Evli
Adres	:İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 34098, Fatih, İstanbul
Telefon	: 0505 4027585
E-mail	: emredemirci@gmail.com
Mezun olduğu fakülte	:İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2008
Önceki Görev Yerleri	: Sağlık Bakanlığı, Bilecik Yenipazar Toplum Sağlığı merkezi
Dernek Üyelikleri	: Türk Tabipler Birliği - 2010 Türkiye Nükleer Tıp Derneği - 2010 Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) - 2011 Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) - 2011
Yabancı Dil	:İngilizce
Diğer	:PRRNT Eğitimi, Ağustos–Ekim 2011, Innsbruck, Avusturya Preklinik Mikro PET/BT ile görüntüleme üzerine araştırmalar, Nisan–Aralık 2013, University of Pittsburgh, PA, ABD Radyoloji, Batın BT Eğitimi, Ekim – Aralık 2013 University of Pittsburgh, PA, ABD
Kongre	: -Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, İzmir, Türkiye, 2011

-Avrupa Nükleer Tıp Kongresi (EANM), Birmingham, İngiltere, 2011

-Kuzey Avrupa Nükleer Tıp Kongresi (SNMMI), Miami, ABD, 2012

-9. Avrupa Nöroendokrin Derneği (ENETS), Copenhagen, Danimarka, 2012

-Kuzey Avrupa Nükleer Tıp Kongresi (SNMMI), Vancouver, Kanada 2013

Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, Antalya, Türkiye, 2014

YAYINLAR:

- 1) Kabasakal, L., **Demirci, E.**, Ocak, M., Decristoforo, C., Araman, A., Ozsoy, Y., Uslu, I., et al. Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med & Mol Imaging*. 2012 Aug;39(8):1271-7
- 2) **Demirci, E.**, Ocak, M., Kabasakal, L., Araman, A., Ozsoy, Y., Kanmaz, B. Comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-LAN PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours: preliminary results. *Nucl Med Commun*. 2013 Aug;34(8):727-32
- 3) Ocak M., **Demirci E.**, Kabasakal L., Aygun A., Tutar OR., Araman A., Kanmaz B. Evaluation and Comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2013 Nov;34(11):1084-9.
- 4) Oborski MJ., **Demirci E.**, Laymon CM, Frank S. Lieberman, Mountz JM. Assessment of Early Therapy Response with F-18 FLT PET in Glioblastoma Multiforme (GBM). *Clin Nucl Med*. 2013 Dec 23.
- 5) **Demirci E.**, Ocak M., Kabasakal L., Decristoforo C., Talat Z., Halaç M., Kanmaz B., 68Ga-PSMA PET/CT Imaging of Metastatic Clear Renal Cell Carcinoma. *Eur J Nucl Med & Mol Imaging*. 2014 Apr 23.
- 6) **Demirci E.**, Vatankulu B., Akyel R., Dede F., Ocak M., Halaç M. Intraindividual tumor heterogeneity in neuroendocrine tumors revealed with 18F-FDG and 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Accepted Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, March 2014
- 7) **Demirci E.**, Akyel R., Kilic F., Kantarci F., Halac M., Sonmezoglu K. Dual misleading causes on 68Ga-DOTA-TATE PET/CT scan in a patient with a history of pancreatic neuroendocrine tumor: a case report. *Accepted Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, March 2014