



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ – “ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ” ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Η ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Δ.Ε. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΗΜΑΣΜΕΝΟΥ
ΜΕ Lu-177 ΔΟΤΑΤΕ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟ
ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΣΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΟΥΣ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ν ΠΟΥΛΑΝΤΖΑΣ
ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2016

στα παιδιά μου

Νικόλα και Άννα-Μαρία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ	σελ 8
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	9
Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ.....	10

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
B. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ-ΟΡΙΣΜΟΙ-ΟΡΟΛΟΓΙΑ	
1. Ραδιο-μοριο-υποδοχική Θεραπεία =Peptide Receptor Radio-Nuclide Therapy (PRRNT) ή Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)..	14
2. Σωματοστατίνη (Somatostatin).....	14
3. Σωματοστατινικοί Υποδοχείς (Somatostatin Receptors).....	14
4. Ραδιοϊσότοπα Επισήμανσης των Σωματοστατινικών Υποδοχέων.....	15
5. Σωματοστατινικά Ανάλογα.....	16
Γ. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ.....	17
Δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ.....	20
1. Επεμβατική Προσέγγιση.....	20
2. Ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α).....	23
3. Συστηματική Χημειοθεραπεία.....	24

Ε. Ραδιοπεπτιδική Θεραπευτική Αγωγή (PRRNT)	
1. Ιστορική Αναδρομή.....	27
2. Ενδείξεις.....	28
3. Αντενδείξεις.....	29
4. Ειδικές Συνθήκες.....	30
5. Σχεδιασμός Θεραπευτικής Αγωγής.....	31
6. Ραδιοφάρμακα και Τεχνικές Χορήγησης.....	36
7. Διαδικασία της Χορήγησης.....	38
8. Θεραπευτικά Σχήματα.....	40
9. Συνδυασμός Ραδιοπεπτιδικών Θεραπειών με ^{90}Y / ^{177}Lu	40
10. Ο Βεβαρημένος Ασθενής.....	40
11. Επαναχορηγήσεις.....	40
ΣΤ. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ.....	43
Ζ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	46
1. Οξείες.....	46
2. Καθυστερημένες Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	47
Η. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
Θ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ.....	52
1. Παρακολούθηση Μεταξύ Συνεδριών.....	52
2. Άμεση και Μακροπρόθεση Παρακολούθηση.....	53

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ.....	56
II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	58
1.Επιλογή Ασθενών.....	58
2.Μεθοδολογία.....	60
3.Δοσιμετρικό Πρωτόκολλο.....	63
4.Στατιστική Ανάλυση.....	65
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	66
Δοσιμετρία.....	67
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ:.....	68
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:.....	72
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	85
VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	92
IX. ABSTRACT.....	95

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Στον Ομότιμο Καθηγητή κο **Α Γουλιάμο** εκφράζω τις ευχαριστίες μου για την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε με την ανάθεση αυτού του πρωτοποριακού θέματος όπου γίνεται συγκερασμός δύο ειδικοτήτων της Ακτινολογίας και της Πυρηνικής Ιατρικής.

Στην Καθηγήτρια και Δ/ντρια του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ κα **Λ-Ε Μουλοπούλου** εκφράζω τις ευχαριστίες μου για την υποστήριξη που μου παρείχε για την εκπόνηση αυτής της μελέτης.

Τον Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής και κύριο επιβλέποντα κο **Γ Λυμούρη** θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω για την ανεκτίμητη συμβολή του κατά τη διάρκεια των ραδιοϊσοτοπικών εγχύσεων και την ολοκλήρωση της διάρθρωσης συγγραφής ιδιαίτερα του Ειδικού Μέρους της επιστημονικής αυτής μελέτης.

Τον Καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας κο **Α Χατζηϊωάννου** θερμά ευχαριστώ για την υποστήριξή του και την βοήθειά του στο σκέλος των ηπατικών καθετηριασμών.

Την Αναπλ Καθηγήτρια κα **Α Σταύρακα**, Πυρηνικό Ιατρό ευχαριστώ για τις υποδείξεις της στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Τον Ομότιμο Καθηγητή κο **Π Σάνδηλο**, Ακτινοφυσικό ευχαριστώ για τις υποδείξεις του στην διάρθρωση του κειμένου στα θέματα Ακτινοφυσικής και Δοσιμετρίας.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΟΥΛΙΑΜΟΣ Αθανάσιος, Καθηγητής

.....

ΣΤΑΥΡΑΚΑ-ΚΑΚΑΒΑΚΗ Αναστασία,

Αναπλ Καθηγήτρια

.....

ΛΥΜΟΥΡΗΣ ΣΠ Γεώργιος, Καθηγητής
(επιβλέπον Μέλος)

.....

ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

"Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρήν χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώσ και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ιδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώσαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλόανθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων".

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ραδιοπεπτιδική θεραπεία [Peptide Receptor RadioNuclide Therapy=PRRNT] αποτελεί μια στοχεύουσα ραδιο – μοριο - θεραπεία που συνίσταται στην συστηματική χορήγηση ραδιο-σημασμένων πεπτιδίων και στην επικέντρωσή τους, λόγω υψηλής συγγένειας και ειδικότητας, σε υποδοχείς που υπερεκφράζονται σε νεοπλασίες. Κατά την ραδιοπεπτιδική θεραπεία χρησιμοποιούνται ανάλογα ραδιο-επισημασμένης σωματο-στατίνης όπως το ^{90}Y -DOTATOC ($[^{90}\text{Y}\text{-DOTA}^{\circ},\text{Tyr}^3]$ οκτρεοτιδίο), το ^{177}Lu -DOTATATE($[^{177}\text{Lu}\text{-DOTA}^{\circ},\text{Tyr}^3,\text{Thr}^8]$ ή η οκτρεοτάτη $[^{177}\text{Lu}\text{-DOTA}^{\circ}, \text{Tyr}^3]$ - octreotate), με ιδιαίτερη επιτυχία την τελευταία 15-ετία, στοχοποιώντας πρωτοπαθείς, μεταστατικούς ή ανεγχείρητους νευρο-ενδοκρινείς όγκους που υπερεκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης. Έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί ότι αυτοί οι όγκοι μπορούν να απορροφούν εξαιρετικά υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, οδηγώντας σε καταστροφή τη νεοπλασματική νόσο ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτή την αγωγή. Αναλύσεις προσδοκίμου επιβίωσης έδειξαν ότι ασθενείς που κατά τη διάγνωση της νόσου παρουσίασαν υψηλή έκφραση κυρίως υποτύπου 2 σωματοστατινικού υποδοχέα (SST₂) και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ^{177}Lu -DOTATATE ή ^{90}Y -DOTA-TOC έδειξαν σημαντικά υψηλότερες αντικειμενικές ανταποκρίσεις, οδηγώντας σε μεγαλύτερη επιβίωση και βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους. Ανεπιθύμητες ενέργειες της ραδιοπεπτιδικής θεραπείας αφορούν στους νεφρούς και στον μυελό των οστών. Αυτές, ωστόσο, είναι συνήθως ήπιες, ενώ υπάρχει δυνατότητα παροχής επαρκών προστατευτικών μέτρων για τα δύο αυτά κριτικά όργανα.

Παρά τα πολυάριθμα αποδεικτικά στοιχεία, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και κλινική ασφάλεια της PRRNT, η θεραπεία αυτή εξακολουθεί να θεωρείται ότι βρίσκεται σε ερευνητικό ακόμη στάδιο και ότι η εφαρμογή της πρέπει να συμμορφώνεται με την εθνική νομοθεσία και τους ηθικούς κανόνες που ακολουθούνται στις περιπτώσεις θεραπευτικών εφαρμογών σε ανθρώπους. Τα ως άνω, διαμορφώθηκαν με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία, στηρίχθηκαν στην πολύτιμη γνώμη κορυφαίων ειδικών και καλύπτουν τις αρχές, το σκεπτικό, τις ενδείξεις και αντενδείξεις που πρέπει να διέπουν την εφαρμογή της PRRNT, την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αγωγή και την παρακολούθηση των ασθενών. Η παρούσα ερευνητική εργασία έχει ως στόχο όχι μόνον να αποδείξει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της εφαρμογής του ¹⁷⁷Lu-DOTATATE αλλά και να αποτελέσει κατευθυντήριο εγχειρίδιο στην επιλογή πιθανών υποψήφιων να υποβληθούν σε PRRNT για μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή.

B. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΟΡΟΛΟΓΙΑ

1. Peptide Receptor Radio-Nuclide Therapy (PRRNT) ή Peptide Receptor Radio-nuclide Therapy (PRRT)= Ραδιο-μοριο-ϋποδοχεϊκή Θεραπεία:

Ονομάζεται η συστηματική χορήγηση ραδιονουκλιδίου β-(σωματιδιακής) εκπομπής και όχι μόνον ενσωματωμένου με την βοήθεια χηλικού σε πεπτιδικό ανάλογο (σωματοστατίνη), ελκόμενο από ειδικούς σε αυτό πρωτεϊνικούς υποδοχείς επιφανείας, π.χ. σωματο-στατινικός υπότυπος 2 (SSTR₂), υπερεκφρασμένους στον όγκο - στόχο. Αποσκοπεί στην απορρόφηση από τον νεοπλασματικό ιστό καταστροφικής ακτινοβολίας, σε πλήρη αντιδιαστολή με την προσπίπτουσα δέσμη της ακτινοβολίας κλειστής πηγής της Ακτινοθεραπείας.

2. Σωματοστατίνη:

Το ‘φυσικώς’ απαντώμενο μόριο σωματοστατίνης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι ένα ολιγοπεπτίδιο που αποτελείται είτε από 14 είτε από 28 αμινοξέα, με περιορισμένο χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα λόγω ταχείας ενζυματικής αποδόμησης. Η σωματοστατίνη πέραν της ανασταλτικής της δράσης στην ανάπτυξη του όγκου ασκεί μια αντιεκκριτική ενδοκρινή ή / και εξωκρινή επίδραση. Τα ανάλογα (τεχνητά) της σωματοστατίνης (SSA) χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη διάρκεια δράσης¹.

3. Σωματοστατινικοί Υποδοχείς:

Στον άνθρωπο, πέντε **υπότυποι υποδοχέων** σωματοστατίνης (SSR) έχουν εντοπιστεί, κλωνοποιηθεί και κωδικοποιηθεί. Κάθε υποδοχέας αποτελεί ένα διαμεμβρανικό μόριο, βάρους 80 kDa περίπου. Η σωματοστατίνη δρα ανασταλτικά στον σχηματισμό της G-

πρωτεΐνο-εξαρτώμενης 3', 5' - κυκλικής μονοφωσφάτης (cAMP). Ο SSTR2 είναι ο κατά κύριο λόγο υπερεκφραζόμενος υπότυπος στους νευροενδοκρινείς όγκους και αποτελεί το κλειδί-μόριο-στόχο τόσο για την ψυχρή [π.χ. Sandostatin-LAR ή Somatuline] όσο και για τη ραδιο-επισημασμένη σωματοστατίνη. Μετά από την σύνδεσή της με τον υποδοχέα, το σύμπλοκο επισημασμένης σωματοστατίνης-υποδοχέα (SSA-SSTR) εισχωρεί ενδοκυττάρια (internalization) ενισχύοντας την θεραπευτική του επίδραση².

4. Ραδιοϊσότοπα Επισήμανσης των Σωματοστατινικών Υποδοχέων:

Ίνδιο-111: Το ¹¹¹In είναι στοιχείο τόσο σωματιδιακής (ηλεκτρόνια Auger και ηλεκτρόνια Εσωτερική Μετατροπής) όσο και γ (φωτονιακής) εκπομπής, με φυσικό χρόνο ημιζωής 67 ωρών (2,8 ημέρες). Το ¹¹¹In έχει χαμηλή μέγιστη και μέση σωματιδιακή [0,5 έως 25 keV, για τα ηλεκτρόνια Auger και η 145 έως 245 keV για τα ηλεκτρόνια Εσωτερική Μετατροπής] ενέργεια. Αυτά τα χαρακτηριστικά μεταφράζονται σε μέγιστη και μέση διείσδυση στους μαλακούς ιστούς σε βάθος διαμέτρου μόνον 2-3 κυττάρων ! Το ¹¹¹In έχει τρεις κύριες κορυφές γ – εκπομπής στα 23 keV (69% σχετική αφθονία), στα 171 keV (90% σχετική αφθονία) και στα 245 keV (94% σχετική αφθονία). Οι τελευταίες ιδιότητες του ¹¹¹In επιτρέπουν την απεικόνιση και την δοσιμετρία.

Ύτριο-90: Το ⁹⁰Y είναι ένα στοιχείο καθαρής β – (σωματιδιακής) εκπομπής με φυσικό χρόνο ημιζωής 64 ωρών (2,7 ημέρες). Η μέγιστη και η μέση β -σωματιδιακή ενέργειά του είναι 2.28 MeV και 0,934 MeV, αντίστοιχα, δηλ η μέγιστη και η μέση διείσδυση του στους μαλακούς ιστούς είναι 11 mm και 3,9 mm, αντίστοιχα.

Λουτήτιο-177: Το ¹⁷⁷Lu είναι στοιχείο τόσο β – (σωματιδιακής) όσο και γ (φωτονιακής) – εκπομπής με φυσικό χρόνο ημιζωής 162 h (6,73 ημέρες) με μέγιστη και μέση β -

σωματιδιακή ενέργεια 0.498 MeV και 0.133 MeV, αντστοίχως). Αυτά τα χαρακτηριστικά μεταφράζονται σε μέγιστη και μέση διείσδυση στους μαλακούς ιστούς σε βάθος 1,7 mm και 0.23 mm, αντίστοιχα. Το ¹⁷⁷Lu έχει δύο κύριες κορυφές γ – εκπομπής στα 113 keV (6% σχετική αφθονία) και 208 keV (11% σχετική αφθονία). Οι τελευταίες ιδιότητες του ¹⁷⁷Lu επιτρέπουν την απεικόνιση και την δοσιμετρία.

5. Σωματοστατινικά Ανάλογα:

DOTATOC: Το Edotreotide (DOTATOC) είναι ένα πεπτιδικό ανάλογο της σωματοστατίνης. Το DOTATOC είναι η συντετμημένη μορφή της [DOTA^o, Tyr³] - οκτρεοτίδης, όπου το DOTA συμβολίζει το χηλικό μόριο 1,4,7,10- τετρα-αζα-κυκλο-δωδεκανο-1,4,7,10- τετραοξικό οξύ και η Tyr³ - οκτρεοτίδη είναι η τροποποιημένη οκτρεοτίδη. Αυτό το πεπτίδιο δείχνει υψηλή συγγένεια για τους SSTR₂ (IC₅₀ 14 ± 2.6 nM) υποδοχείς αλλά χαμηλότερη συγγένεια για τους SSTR₅ (IC₅₀ 393 ± 84 nM) και sstr₃ (IC₅₀ 880 ± 324 nM)³.

DOTATATE: Είναι επίσης ένα πεπτιδικό ανάλογο σωματοστατίνης. DOTATATE είναι η συντετμημένη μορφή του [DOTA^o, Tyr³, Thr⁸] οκτρεοτιδίου ή [DOTA^o, Tyr³] -octreotate, και το DOTA συμβολίζει το χηλικό μόριο 1,4,7,10- τετρα-αζα-κυκλο-δωδεκανο-1,4,7,10- τετραοξικό οξύ. Το πεπτίδιο αυτό χαρακτηρίζεται από έξι έως εννέα φορές υψηλότερη συγγένεια για τους SSTR₂ (IC₅₀ 1.5 ± 0.4 nM) υποδοχείς σε σύγκριση με το DOTA – TOC, με εξαιρετικά πτωχή έως αμελητέα συγγένεια τόσο για τους SSTR₅ (IC₅₀ 547 ± 160 nM) όσο και για τους sstr₃ (IC₅₀ > 1000 nm) υποδοχείς⁴.

Γ. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αποτελούν ιδανικά νεοπλάσματα για την εφαρμογή PRRNT, επειδή η πλειοψηφία αυτών, των βραδείας ανάπτυξης κακοηθειών υπερεκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης (sstrs). Ιδιαίτερα κατάλληλοι υποψήφιοι για αυτές τις ραδιοπεπτιδικές θεραπείες (PRRNT) είναι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους ή μετρίως διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους οι οποίοι κατηγοριοποιούνται ως νευροενδοκρινείς καρκίνοι κατηγορίας 1 ή 2 [Grade 1 ή 2], σύμφωνα με την ταξινόμηση του 2010, του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας [WHO] ⁵. Η επίπτωση των νευροενδοκρινών αυτών όγκων, αρχικά σπάνια έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια, κυρίως εκείνων που προέρχονται από το μέσο έντερο και το πάγκρεας ⁶. Η συχνότητα των νευροενδοκρινών όγκων στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 10,9 σε 52,4 ανά εκατομμύριο από το 1973 μέχρι το 2004 (βάση αμερικανικών δεδομένων). Νευροενδοκρινείς όγκοι μπορούν εμφανισθούν σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ήδη από την ηλικία των 5 ετών, με την συχνότητά τους να αυξάνεται με την ενηλικίωση. Η κλινική σημειολογία ποικίλει ανάλογα με τη θέση προέλευσης του όγκου. Περίπου το 72% των νευροενδοκρινών όγκων αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, το 25% στους βρόγχους - πνεύμονες και λιγότερο από το 5% σε άλλα σημεία (π.χ. θύμο αδέν, μαστό ή ουροποιητικό σύστημα). Συχνά, αυτοί οι όγκοι ανακαλύπτονται από τις μεταστάσεις τους παρά από την πρωτοπαθή εστία και ως εκ τούτου είναι με χειρουργήσιμοι. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι μπορεί να είναι λειτουργικοί ή μη λειτουργικοί. Οι λειτουργικοί όγκοι συνοδεύονται από κλινικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο καρκινοειδούς (λόγω της απελευθέρωσης σεροτονίνης). Άλλοι νευροενδοκρινείς λειτουργικοί όγκοι είναι τα ινσουλινώματα (προκαλούν υπογλυκαιμία), τα γαστρινώματα (προκαλούν το

σύνδρομο Zollinger-Ellison), τα Vi-πύματα [προκαλούν υδαρή (Watery) διάρροια (Diarrhoea), υποκαλιαιμία (Hypoglycemia) και αχλωρυδρία (Achlorhydria), το γνωστό σύνδρομο WDHA).

Η ανατομική απεικόνιση των νευροενδοκρινών όγκων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λεπτομερής και εκτεταμένη για να παρέχονται ακριβείς πληροφορίες για την περιοχή και την έκταση της πρωτοπαθούς εστίας και της εντόπισης και έκτασης των επιχωρίων ή των απομεμακρυσμένων μεταστάσεων. Η επακριβής εκτίμηση των μεταστάσεων και ο βαθμός συμμετοχής του ήπατος με υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία είναι κεντρικής σημασίας για την ακριβή σταδιοποίηση και για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ⁷.

Λειτουργικές διαδικασίες απεικόνισης με ¹¹¹In-pentetreotide (OctreoScan) με SPECT ή PET με ⁶⁸Ga-επισημασμένα σωματιστατινικά ανάλογα (SSA) σε συνδυασμό με μορφολογικές διαδικασίες απεικόνισης χρησιμοποιούνται για τη συλλογή βασικών πληροφοριών σταδιοποίησης, εκτίμησης και αξιολόγησης της κατάστασης των υποδοχέων σωματοστατίνης για την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής ^{8, 9}.

Επαναλαμβανόμενες μορφολογικές εξετάσεις είναι επιβεβλημένες για την παρακολούθηση της θεραπείας και την ανίχνευση υποτροπής της νόσου. Δεδομένα δείχνουν επίσης ότι η απεικόνιση με ¹⁸F-FDG μπορεί να έχει πρόσθετη προγνωστική αξία ¹⁰. Οι πληροφορίες αυτές, ωστόσο, χρήζουν επικύρωσης με μεγαλύτερες σειρές ασθενών.

Πολλαπλές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι τώρα διαθέσιμες για ασθενείς που παρουσιάζονται με μεταστατική νόσο, με την πρόσφατη εισαγωγή στοχευουσών θεραπειών και άλλων πολυθεραπευτικών προσεγγίσεων. Για την επιλογή του πλέον κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, απαιτούνται πληροφορίες σχετικά με τη ανατομική θέση, την επιχώρια διήθηση, την λειτουργικότητα του όγκου, την κατάσταση των σωματοστατινικών υποδοχέων, την ιστολογική τυποποίηση και σταδιοποίηση για να διευκολυνθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων, μέσα στα πλαίσια ενός διεπιστημονικού ογκολογικού συμβουλίου. Αν η νόσος είναι περιορισμένη στο ήπαρ, κύριο λόγο έχει η επιλογή χειρουργικών και τοπο-περιοχικών (loco-regional) προσεγγίσεων. Η χημειοθεραπεία έχει ένδειξη σε χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκους και σε ασχέτως διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος, λαμβανομένου υπόψη του γεγονότος ότι η συντριπτική πλειοψηφία των νευροενδοκρινών αυτών όγκων μάλλον δεν επηρεάζεται από αυτή τη θεραπεία.

Δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΝΕΥΡΟ-ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους μπορεί να εμφανισθούν με μονήρη εντόπιση, με ή χωρίς επιχώριες ή απομεμακρυσμένες μεταστάσεις. Η συνήθης εντόπιση των μεταστάσεων αυτών είναι το ήπαρ. Αυτοί οι όγκοι μπορεί να παραμείνουν κλινικά σιωπηλοί μέχρις ότου εκδηλωθεί κάποια σημαντική επιβάρυνση για το ήπαρ, εξαιτίας του όγκου. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, θεραπευτική εφαρμογή αναλόγων σωματοστατίνης (SSA), χορήγηση ιντερφερόνης, χημειοθεραπεία, μοριο-στοχευτές, τοπο-περιοχικές θεραπείες και PRRNT. Η υποστηρικτική παρηγορητική φροντίδα και ο έλεγχος του πόνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών αυτών. Οι επιλογές αυτές δεν είναι αποκλειστικές και κατά κανόνα, είναι εναλλάξιμες στην εφαρμογή τους. Οι επιλογές της περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των PRRNT, θα πρέπει να εφαρμοστούν σε μια σωστή σειρά από έμπειρη διεπιστημονική ομάδα. Η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να παρέχει το μέγιστο όφελος, ελαχιστοποιώντας τους κινδύνους και τις παρενέργειες και εξασφαλίζοντας την καλύτερη ποιότητα ζωής, επιτεύξιμη για τον ασθενή.

1. Επεμβατική Προσέγγιση: χειρουργική προσέγγιση με θεραπευτική πρόθεση, ως μέθοδος εκλογής θα πρέπει πάντα να εκτελείται, όποτε είναι εφικτή. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις και μέσα από μια διεπιστημονική διεργασία, η ραδιοπεπτιδική θεραπεία (PRRNT) μπορεί να είναι επωφελής ως εισαγωγική (επικουρική) θεραπεία για να καταστήσει έναν ασθενή πλέον προσβάσιμο σε επικείμενη χειρουργική επέμβαση.

Για λειτουργικά ενεργούς όγκους, κυτταρομειωτικές στρατηγικές, π.χ. δια-αρτηριακός χημειοεμβολισμός (TransArterial ChemoEmbolicization=TACE), δια-αρτηριακός εμβολισμός (Trans-Arterial Embolization=TAE), καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (RadioFrequency Ablation=RF) και άλλες τεχνικές, όπως η επιλεκτική (εσωτερική) ενδο-ακτινο-θεραπεία (Selective Internal Radiation Therapy=SIRT), θα πρέπει να εφαρμόζονται με πρόθεση την βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Η βέλτιστη διαχείριση των νευροενδοκρινών όγκων προϋποθέτει έγκαιρη χειρουργική αφαίρεση πριν από την ανάπτυξη μεταστάσεων. Δυστυχώς είναι πολλοί ασθενείς με μεταστατική νόσο αλλά και με ανέφικτη πλήρη εκρίζωση των όγκων τους. Η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας ενδείκνυται για την πρόληψη επιπλοκών, όπως η αιμορραγία ή η απόφραξη του λεπτού εντέρου. Ακόμη και με παρουσία ηπατικών μεταστάσεων η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας έχει πολλά πλεονεκτήματα και θετική προγνωστική επίδραση στην επιβίωση ¹¹⁻¹⁴. Μονήρεις ή σαφώς αφοριζόμενες ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά, ενώ η διάχυτη ηπατική διήθηση αντιμετωπίζεται καλύτερα με την εφαρμογή τοπο-περιοχικής προσέγγισης.

Τοπο-περιοχικές προσεγγίσεις ή τοπο-κατασταλτικές θεραπείες εφαρμόζονται κυρίως επί ηπατικών μεταστάσεων και στοχεύουν στον έλεγχο αυτού καθεαυτού του όγκου και στην ύφεση συνοδών λειτουργικών συνδρόμων. Διαφορετικές τεχνικές εφαρμόζονται ανάλογα προς τα εκάστοτε ευρήματα (όπως το μέγεθος και η κατανομή του αριθμού των ηπατικών αλλοιώσεων, η μορφολογία τους (εστιακή ή διάχυτη) και η αγγείωσή τους, προς την λειτουργική δραστηριότητα των όγκων και την διαθέσιμη τεχνολογία από τους θεράποντες ιατρούς. Σε περιπτώσεις ολιγο-εστιακών ηπατικών

εντοπίσεων με χειρουργηθείσα πρωτοπαθή εστία, προτιμητέα αναδεικνύεται η χειρουργική εξαίρεση αυτών των ηπατικών εντοπίσεων, με ή χωρίς την εφαρμογή RFA ή laser- διαθερμική καταστολή. Σε περιπτώσεις πολλαπλών ηπατικών εντοπίσεων ή διάχυτης ηπατικής νόσου υψηλού καρκινικού φορτίου, η εφαρμογή TACE ή TAE είναι οι προτιμώμενες επιλογές ^{15, 16}. Οι τεχνικές εμβολισμού είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τη θεραπεία ασθενών με λειτουργικά ενεργείς ηπατικές μεταστάσεις. Μετά από έναν χημειο-εμβολισμό, έχει αναφερθεί επιτυχής ανταπόκριση των συμπτωμάτων σε ποσοστό ακόμη μέχρι 60–95 %, βιοχημική ανταπόκριση σε ποσοστό 50–90 %, και ακτινολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 33–80 % ¹⁷⁻¹⁹. Ο χρόνος ανταπόκρισης χωρίς επανεμφανιζόμενα συμπτώματα είναι διάρκειας 18 ως 24 μηνών. Παρόμοιες ανταποκρίσεις έχουν επιτευχθεί και με την εφαρμογή μόνον TAE ¹⁶. Σε γενικές γραμμές η διαδικασία απαιτεί περισσότερες από μια συνεδρίες για την κατοχύρωση αποτελεσματικότητας και σταθερότητας του αποτελέσματος και ελαχιστοποίησης πιθανού κινδύνου επιπλοκών. Η πρόσφατα εισαχθείσα τεχνική SIRT επιδεικνύει ποικίλα ποσοστά επιτυχίας ²⁰. Δυστυχώς προοπτικές μελέτες ελλείπουν. Σε μία μόνον προοπτική μελέτη με 34 ασθενείς η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 50% ¹⁹. Με δεδομένη την έλλειψη άλλων συγκριτικών μελετών με άλλες διαφορετικές τοπο-κατασταλτικές τεχνικές, η επιλογή της ακολουθησόμενης τεχνικής εξαρτάται τα μέγιστα από την εμπειρία του ιατρού αλλά και από επιμέρους κριτήρια όπως είναι ο αριθμός, το μέγεθος, η αγγείωση και η κατανομή των αλλοιώσεων. Στις διατιθέμενες ιατρικές θεραπείες η οκτρεοτίδη (octreotide) και η λανρεοτίδη (lanreotide) αποτελούν τους δύο πλέον χρησιμοποιούμενους αγωνιστές των σωματοστατινικών υποδοχέων. Παίζουν βασικό ρόλο στον έλεγχο τόσο των συμπτωματικών όσο και των ασυμπτωματικών

νευροενδοκρινών όγκων και ως εκ τούτου πρέπει να θεωρούνται ως θεραπευτικά πεπτίδια πρώτης γραμμής. Ψυχρή σωματοστατίνη σχεδόν επιβάλλεται να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες θεραπευτικές τεχνικές. Επειδή η πλειονότητα (87–92 %) των νευροενδοκρινών όγκων υπερεκφράζουν υποδοχείς υποτύπου 2 (sst2), η θεραπεία με σωματοστατίνη πρέπει να προσφέρεται παράλληλα με τις άλλες θεραπευτικές επιλογές προς ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η μακράς διάρκειας δράσης σωματοστατίνη (SSA-LAR) χαρακτηρίζεται από ανασταλτική εκκριτική δράση και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα του καρκινοειδούς συνδρόμου, όπως είναι οι εξάψεις, η διάρροια, ο βρογχόσπασμος, αποτρέποντας τις κρίσεις στο 40–90 % των ασθενών^{21, 22}. Παρ'όλα αυτά, οι ασθενείς μπορεί να αποκτήσουν ανθεκτικότητα στον έλεγχο του συνδρόμου και να χρειάζονται σταδιακή αύξηση της δοσολογίας της SSA. Οι περισσότεροι ασθενείς σε έναν εξελισσόμενο όγκο καταφεύγουν στην εφαρμογή της PRRNT. Η πρόσφατη μελέτη PROMID που έγινε στη Γερμανία κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της μακράς δράσης SSA ως ανασταλτικού παράγοντα στην εξέλιξη σε μέσου εντέρου νευροενδοκρινείς όγκους^{23, 24}.

1. Ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α): Έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους, ειδικά σε εκείνους με καρκινοειδές σύνδρομο, για περισσότερα από 25 χρόνια. Θεωρείται το κύριο, αντιεκκριτικού χαρακτήρα, δραστικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λειτουργικών κυρίως όγκων²⁵. Η IFN-α μειώνει αποτελεσματικά το σύνδρομο υπερέκκρισης σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο με ένα παρόμοιο τρόπο όπως τα ψυχρά ανάλογα σωματοστατίνης (SSA).

Μερική ανταπόκριση (PR) στην αύξηση των όγκων παρατηρήθηκε επίσης σε ποσοστό 10-15% ασθενών με κακοήγη καρκινοειδή και σε σταθεροποίηση της νόσου (SD) σε 39%. Η IFN-α έχει αποδειχθεί ότι είναι επίσης αποτελεσματική στους ενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος²⁶. Η πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργειά της, δηλ το 'γριππώδες σύνδρομο', περιορίζει τόσο τη χρήση υψηλότερων δόσεων όσο και τη διάρκεια της θεραπείας που λόγω αυτής της δυσανεξίας αναγκάζεται η διακοπή της.

3. Συστηματική Χημειοθεραπεία: Η συστηματική χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματική σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με χαμηλής διαφοροποίησης NET (βαθμού 3, ΠΟΥ, 2010) ή επιδεινουμένου NET του παγκρέατος. Ωστόσο, σε καλά διαφοροποιημένους μέσου εντέρου νευροενδοκρινείς όγκους (NET βαθμού 1 έως 2 κατά ΠΟΥ, 2010) το ποσοστό ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία είναι χαμηλό (7-20%) χωρίς να έχει αποδειχθεί κάποιο πλεονέκτημα επιβίωσης²⁷⁻³¹. Η κλασική θεραπεία για τους νευροενδοκρινούς καρκίνους (3^{ου} βαθμού) είναι η cis-πλατίνα σε συνδυασμό με ετοποσίδη. Το ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτόν τον συνδυασμό είναι 42-67% και η διάρκειά του είναι συχνά σύντομη, που κυμαίνεται στους 8-9 μήνες³². Ο συνδυασμός ι-ρινοτεκάνης και cis-πλατίνας²⁹ ή η FOLFOX [Folinic acid (λευκοβορίνη)+Fluorouracil (5-FU)+Oxaliplatin (Eloxatin) χημειοθεραπεία μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική λύση³⁰. Η PRRNT είναι πολύ σπάνια ως η καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή για νευροενδοκρινές καρκίνωμα (βαθμού 3) λόγω της χαμηλής υπερέκφρασης SSTR αλλά μπορεί να θεωρηθεί ως ενδεικνυόμενη μόνον μετά από αποτυχημένη χημειοθεραπεία υπό την προϋπόθεση ότι το διαγνωστικό ¹¹¹In-pentetreotide (OctreoScan) ή το ⁶⁸Ga-DOTATOC / DOTATATE PET / CT καταδεικνύει

μέτρια προς υψηλή υπερέκφραση SSTR (οπτική κλίμαξ 3-4). Η συστηματική χημειοθεραπεία με βάση την στρεπτοζωτοκίνη (Zanosar, STZ) θεωρείται (κλασική) καθιερωμένη θεραπεία για τον επιδεινούμενο νευροενδοκρινή παγκρεατικό όγκο με χαμηλή ή μέτρια πολλαπλασιαστική ικανότητα. Συνδυασμός STZ και 5- φθοριουρακίλης ή / και δοξορουμπισίνης (doxorubicin) έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μερική υποχώρηση της νόσου σε ποσοστό 35-40%³¹⁻³³. Πρόσφατες μελέτες χημειοθεραπείας, φάσης II, έχουν δείξει αποτελεσματικότητα με βάση την τεμοζολομίδη σε συνδυασμό με αντιαγγειογόνα φάρμακα ή καπεσιταβίνη (capecitabine)^{34, 35}. Πρότυπα για την φροντίδα των ασθενών στην χρήση χημειοθεραπείας έχουν οριστεί εκτεταμένα από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Νευροενδοκρινών όγκων (ENETS)³⁶.

Κατά τα τελευταία έτη, η αποτελεσματικότητα των ραδιο-μοριακά στοχευουσών θεραπειών για την αντιμετώπιση των NET έχει αξιολογηθεί με τη διενέργεια κλινικών δοκιμών. Οι στοχεύουσες αυτές θεραπείες περιλαμβάνουν αναστολείς αγγειογένεσης, μονο- ή πολυ-αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και το νέο σωματοστατινικό ανάλογο την πασιρεοτίδη, για την οποία υπάρχουν κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη. Πρόσφατα, άλλα φάρμακα με τη μεγαλύτερη ένδειξη αποτελεσματικότητας είναι το sunitinib και το everolimus. Και τα δύο οδηγούν σε παράταση της “ελεύθερης σε επιδείνωση” επιβίωσης (Progression Free Survival=PFS) σε ασθενείς με προχωρημένο NET παγκρέατος. Για το everolimus, ενός αναστολέα mTOR, υπάρχει ένδειξη ότι ελέγχει τους NET, παγκρεατικής κυρίως προέλευσης, τοπικά προχωρημένους ή με μεταστατική νόσο που συνοδεύονται από σύνδρομο καρκινοειδούς (πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στοματίτιδα, αναιμία και υπεργλυκαιμία)^{37 - 41}. Τα πλέον ανεπτυγμένα αντι-αγγειογενή φάρμακα είναι το sunitinib και το αντι-VEGF αντίσωμα,

Bevacizumab ³⁸⁻³⁹ . Το πρώτο ενδείκνυται στις περιπτώσεις προχωρημένων και επιδεινούμενων, καλά διαφοροποιημένων NET του παγκρέατος.

Παγκοσμίως η υποστηρικτική προσέγγιση ασθενών κατά την εφαρμογή PRRNT, επικεντρώνεται στην διατροφή και στον έλεγχο του πόνου και αποτελεί βασικό συστατικό της φροντίδας. Η αναλγητική θεραπεία σε ασθενείς με NET ακολουθεί τις γενικές αρχές που ακολουθούνται σε ενήλικες ή ογκολογικούς ασθενείς της παιδικής ηλικίας ⁴² . Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των νευροενδοκρινών όγκων, π.χ. με PRRNT, μπορεί να ανακουφίσει τον πόνο, συμπεριλαμβανομένου του πόνου των οστών. Η θεραπεία των επωδύνων οστικών μεταστάσεων είναι επίσης υποχρεωτική με τη χορήγηση διφωσφονικών ως υποστηρικτική θεραπεία.

E. ΡΑΔΙΟΠΕΠΤΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (PRRNT)

1. Ιστορική Αναδρομή:

Η πρώτη απόπειρα Ραδιοπεπτιδικών Θεραπειών (PRRNT) με ραδιοσημασμένη οκτρεοτίδη εγένετο τη δεκαετία του 1990. Στην αρχική κλινική δοκιμή της φάσης Ι διερευνήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης υψηλών δόσεων της ¹¹¹In-οκτρεοτίδης, του γνωστού διαγνωστικού OctreoScan σαν θεραπευτικό ραδιοφάρμακευτικό προϊόν. Τα αποτελέσματα από την άποψη της κλινικής αποτελεσματικότητας αποδόθηκαν στην δράση της ενδοκυτταρικής εκπομπής των ηλεκτρονίων Auger και Εσωτερικής Μετατροπής του ¹¹¹In μετά την ενδοκυττάρωσή (internalization) του συμπλόκου πεπτιδίου-υποδοχέα. Η μερική ανταπόκριση (Partial Response = PR) αποτελούσε εξαίρεση, ενώ επιπλέον τρεις ασθενείς ανέπτυξαν λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη αθροιστική δόση (90-100 GBq) ⁴³. Στην Ευρώπη, το ¹¹¹In-pentetreotide εγκαταλείφθηκε σαν επιλογή θεραπείας υπέρ των πιο αποδοτικών β-εκπομπής στοιχείων, του ⁹⁰Y και του ¹⁷⁷Lu, με εξαίρεση το Πανεπ/κό Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας [ΓΣ Λυμούρης, Πυρηνικός Ιατρός / Α Χατζηϊωάννου, Επεμβατικός Ακτινολόγος] οι οποίοι το χορήγησαν ενδο-αρτηριακά, μετά από καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας με πολύ καλά αποτελέσματα ^{44, 45} (“Aretaieion Protocol”). Επίσης ορισμένα κέντρα στις ΗΠΑ εξακολουθούν να χρησιμοποιούν το ¹¹¹In-pentetreotide κυρίως λόγω της έλλειψης διαθεσιμότητας β-εκπομπής ραδιοϊχνηθετών αλλά ενδοφλεβίως. Στοιχεία β-εκπομπής, υψηλής ενέργειας, όπως το ⁹⁰Y, με υψηλή εμβέλεια στον μαλακό ιστό, θεωρήθηκαν πιο ελπιδοφόρα για τη θεραπεία συμπαγών όγκων. Παράλληλα αναπτύχθηκε ένα νέο σωματοστατινικό ανάλογο, η Tyr³-οκτρεοτίδη, με

παρόμοιο προφίλ συγγενείας για τους SSR. Συνδεδεμένο με το χηλικό DOTA δίνει μια απλή και σταθερή ραδιοσήμανση με ^{111}In ή με ^{90}Y , το $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ οκτρεοτίδιο (^{111}In -DOTATOC) και το $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ οκτρεοτίδιο (^{90}Y -DOTATOC) αντιστοίχως ⁴⁶. PRRNT με ^{90}Y -DOTATOC χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1996 σε έναν ασθενή στη Βασιλεία της Ελβετίας. Η άριστη υποκειμενική και αντικειμενική ανταπόκριση, μετά από αρκετούς κύκλους ^{90}Y -DOTATOC οδήγησε σε υψηλές προσδοκίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες των PRRNT σε ασθενείς με NET. Από τότε και σε άλλα κέντρα σε όλο τον κόσμο έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με ^{90}Y -DOTATOC ⁴⁷. Το έτος 2000, συνετέθη ένα νέο ανάλογο της σωματοστατίνης, η Οκτρεοτάτη ($\text{Tyr}^3, \text{Thr}^8$ -οκτρεοτίδη) με βελτιωμένη συγγένεια για τους SSTR2. Το χηλικό ανάλογο $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ -octreotate (DOTATATE) μπορεί να σημανθεί με το β - και γ -εκπομπής ^{177}Lu το οποίο πλέον μέχρι σήμερα συνεχίζει επιτυχώς να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη.

2. Ενδείξεις:

Η PRRNT ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση ασθενών με υπερέκφραση του υποτύπου SSTR2, είτε σε μεταστατικό είτε σε ανεγχείρητο NET ⁴⁸⁻⁵². Υποψήφιοι ασθενείς PRRNT με ραδιοσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης δεν είναι μόνον εκείνοι που υπερ-εκφράζουν SSTR2 σε γαστροεντεροπαγκρεατικούς NET αλλά και του βρογχικού δένδρου, αλλά μπορούν να συμπεριληφθούν επίσης ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, παραγαγγλίωμα, νευροβλάστωμα ⁵³ ή μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος ⁵⁴⁻⁵⁸. Οι ιδανικοί υποψήφιοι για PRRNT είναι εκείνοι με καλά ή μέτρια διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα που ορίζεται ως βαθμού (Grade) 1 ή 2 σύμφωνα με την πρόσφατη κατάταξη της ΠΟΥ του 2010 ⁴.

3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Απόλυτες

- Εγκυμοσύνη
- Σοβαρή, οξεία (συνοδός) ασθένεια
- Σοβαρή, ανεξέλεγκτη ψυχιατρική διαταραχή

Σχετικές

- Θηλασμός (αν δεν διακοπεί)
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε PRRNT με ⁹⁰Y-επισημασμένο πεπτίδιο, φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι απαραίτητη. Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα μπορούσαν να υποβληθούν σε θεραπευτική αγωγή με πεπτίδιο, επισημασμένο με ¹⁷⁷Lu. Σε θεραπεία με ¹⁷⁷Lu-επισημασμένο πεπτίδιο μια ήπια έως μέτρια βαθμού της νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να είναι ανεκτή (π.χ. με κρεατινίνη ≤ 1.7 mg / dl). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) και ο ρυθμός σωληναριακής απέκκρισης (TER) θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 60 % του προβλεπόμενου μέσου όρου των φυσιολογικών ορίων, προσαρμοσμένων στην ηλικία του ασθενούς.

- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών: Προτεινόμενες τιμές αναφοράς του αιματολογικού προφίλ του υποψηφίου πριν από κάθε PRRNT είναι οι εξής: WBC > 3.000 / μl, με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων > 1.000 / μl, PLT > 75.000 / μl (για ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) και > 90.000 / μl (για ⁹⁰Y-DOTATOC), RBC > 3.000.000 / μl.

4. Ειδικές Συνθήκες:

Η νεφρική λειτουργία:

Ο νεφρός αποτελεί το κριτικό όργανο που δυνητικά περιορίζει της δόση κατά την εφαρμογή μιας PRRNT. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς και τον μυελό των οστών είναι ήπιες, υπό την προϋπόθεση επαρκούς νεφρικής προστασίας και κλασματοποίησης της δοσολογίας. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται μέσω των εργαστηριακών εξετάσεων (κρεατινίνης και ουρίας) ή από τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης κατά Cockcroft-Gault. Επιπρόσθετες μελέτες, π.χ. μέτρηση του GFR με 24-h συλλογή ούρων ή με μεθόδους πυρηνικής ιατρικής (π.χ. $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ με μέτρηση του TER ή με $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ με μέτρηση του GFR) θα πρέπει να εκτελούνται σε ασθενείς επιρρεπείς σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και ανεξαιρέτως σε όλα τα παιδιά.

Ειδικές Επιβαρυντικές Συνθήκες

-- Η νεφρική απόφραξη, που εν δυνάμει οδηγεί σε υδρονέφρωση και τελικά, στην απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει πάντοτε να αποκλείεται ή να διορθώνεται πριν την PRRNT.

-- Προηγούμενη μυελοτοξική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία με εκτεταμένα πεδία εξωτερικής δέσμης στον μυελό των οστών (σε λεκάνη ή σπονδυλική στήλη) [ιδιαίτερα αν έχει πραγματοποιηθεί κατά τις εβδομάδες πριν από την PRRNT] αυξάνουν τον κίνδυνο μυελικής ανεπάρκειας μετά την εφαρμογή PRRNT. Σε αμφίβολες περιπτώσεις αιματολογικής καταστολής, ενδείκνυται η εφαρμογή βιοψίας του μυελού των οστών προς εκτίμηση της κατάστασης του μυελικού προφίλ σε προ-θεραπείας υποψηφίους για την αξιολόγηση ενδεχομένου κινδύνου μυελοτοξικότητας κατά τον προγραμ-

ματισμό πολλαπλών συνεδριών PRRNT (π.χ. χρονικό διάστημα μεταξύ των κύκλων). Ανάλογα με το ενεργότητα του ^{90}Y -DOTATOC ή του ^{177}Lu -DOTATATE που έχει εγχυθεί, μια επίμονη καταστολή της τιμής των αιμοπεταλίων από προηγούμενη PRRNT εμποδίζουν την προγραμματισμένη χορήγηση επόμενων συνεδριών.

-- Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή πριν υποβληθούν σε PRRNT.

5. Σχεδιασμός Θεραπευτικής Αγωγής:

Εκτίμηση και αξιολόγηση υποψηφίων πριν από την θεραπεία:

Η διάθεση των ακόλουθων πληροφοριών είναι υποχρεωτική κατά την εξέταση ενός υποψηφίου προς PRRNT ασθενούς:

- **Ιστοπαθολογική απόδειξη** του νευροενδοκρινούς όγκου (ανοσοϊστοχημεία).
- Υψηλή επερέκφραση SSTR αποδεικνυομένης με **λειτουργικό σπινθηρογράφημα** ολόκληρου του σώματος με ^{111}In -pentetreotide (OctreoScan) ή PET/CT με ^{68}Ga -DOTA-πεπτιδίου ή ανοσοϊστοχημικά.

Τα ακόλουθα κριτήρια πρέπει να ληφθούν υπόψη για να αποφασισθεί η εκτέλεση ή μη PRRNT:

- Δείκτης κατά Karnofsky από 60% **[Παράρτημα I, Πίνακας 1]**⁵⁹.
 - Διαφοροποίηση του όγκου, κατά προτίμηση βαθμού 1 ή 2.
 - Ρυθμός πολλαπλασιασμού του όγκου, με δείκτη Ki-67 [μιτωτικό δείκτη] $\leq 20\%$.
- Επιπλέον, ο ρυθμός αύξησης του όγκου, όπως αξιολογείται με CT ή MRI. Σε γενικές γραμμές, ολιγότερο διαφοροποιημένοι όγκοι που παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πολλαπλασιασμού είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία.

Ογκολογικό Συμβούλιο-Εμπλεκόμενες Ειδικότητες:

Για τις ραδιοπεπτιδικές θεραπείες (PRRNT) εξακολουθεί να θεωρούνται ερευνητικού χαρακτήρα θεραπευτική αγωγή για αυτό και η εφαρμογή τους θα πρέπει να συμμορφώνεται με την εθνική νομοθεσία και τις τοπικές απαιτήσεις, καθώς και με τις ηθικές αρχές που σχετίζονται με μελέτες σε ανθρώπους. Η απόφαση για την εφαρμογή PRRNT θα πρέπει να λαμβάνεται από ένα διεπιστημονικό ογκολογικό συμβούλιο, συμπεριλαμβανομένων όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων για την φροντίδα των ασθενών με NET. Τα προαπαιτούμενα του Εργαστηρίου στο οποίο θα γίνουν οι χορηγήσεις εξαρτώνται από την εθνική νομοθεσία και αυτό πρέπει να είναι διαπιστευμένα κατάλληλο για θεραπευτική χρήση ραδιενεργών ουσιών. Το εργαστήριο πρέπει να διαθέτει κατάλληλο προσωπικό, εξοπλισμό ασφαλείας από την ακτινοβολία και προστατευτικές διαδικασίες για τη διαχείριση των αποβλήτων κάποιας τυχαίας ραδιο-μόλυνσης του χώρου ή του προσωπικού [Εργαστήριο Κατηγορίας A2 plus (+)].

Προετοιμασία του ασθενούς

Νεφρική προστασία: Μαζί με το μυελό των οστών, οι νεφροί αποτελούν τα κρίσιμα όργανα στις ραδιοπεπτιδικές θεραπείες (PRRNT). Η επαναρρόφηση του ραδιοπεπτιδίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και η επακόλουθη κατακράτηση τους στον ενδιάμεσο χώρο (*milieu interieur*) έχει σαν αποτέλεσμα υπερβολική νεφρική ακτινοεπιβάρυνση. Η νεφροτοξικότητα μπορεί να επιδεινωθεί από παράγοντες κινδύνου, όπως συνυπάρχοντα υπέρταση ή σακχαρώδης διαβήτης ⁶⁰. Προς αντιστάθμιση και μείωση της υψηλής κατακράτησης των ραδιοπεπτιδίων, υπό των νεφρών, θετικώς φορτισμένα αμινοξέα, όπως η L-λυσίνη και / ή η L-αργινίνη, συγχέονται για να αναστείλουν ανταγωνιστικά την επαναπορρόφηση του ραδιο-πεπτιδίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Η συγχορήγηση αυτών των αμινοξέων οδηγεί σε σημαντική

μείωση της νεφρικής απορροφούμενης δόσης, η οποία κυμαίνεται από 9% έως 53%⁶¹. Έχει παρατηρηθεί ότι η απορροφούμενη δόση από τους νεφρούς μπορεί να μειωθεί ακόμη περισσότερο, έως και 39%, εάν παραταθεί ο χρόνος έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων πάνω από 10 ώρες και έως 65% εάν παραταθεί πάνω από 2ήμερο μετά τη χορήγηση του ραδιοπεπτιδίου, διότι έτσι καλύπτεται πιο αποτελεσματικά η φάση της νεφρικής απέκκρισης^{62, 63}.

Πρωτόκολλα νεφροπροστασίας με αμινοξέα

Η λυσίνη ή / και η αργινίνη πρέπει να αραιώνονται καταλλήλως σε μεγάλο όγκο φυσιολογικού ορού, ώστε να ενυδατώνεται ο ασθενής, εκτός εάν πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια, κατά την οποία η υπερφόρτωση, τον οδηγήσει πιθανώς σε οξεία επιδείνωση της κατάστασής του. Προτεινόμενη κατάλληλη αραιώση είναι: 25 g αμινοξέος σε 1 λίτρο κανονικού φυσιολογικού ορού. Πριν από την έναρξη της έγχυσης, λαμβάνονται μέτρα κατά της ναυτίας και του εμέτου με τη χορήγηση αντιεμετικών (π.χ. ανταγωνιστών 5-HT₃, όπως η οδασεντρόνη) ή κορτικοστεροειδών (π.χ. δεξαμεθαζόνη). Τα αντιεμετικά μπορούν να επαναληφθούν εάν αυτό απαιτείται. Η έγχυση αμινοξέων θα πρέπει να ξεκινήσει 30-60 λεπτά πριν από τη χορήγηση του ραδιοπεπτιδίου σε στάγδην έγχυση και θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον περί τις 4 ώρες. Θα πρέπει επίσης να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή και φροντίδα για να αποφευχθεί πιθανή ηλεκτρολυτική διαταραχή (υπερκαλιαιμία και υπερνατρίαίμια) με επακόλουθη μεταβολική οξέωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ναυτία και έμετο⁶⁴. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίζονται με ενυδάτωση του ασθενούς με φυσιολογικό ορό και, ενδεχομένως, με την επανάληψη των κορτικοστεροειδών ή των αντιεμετικών.

Προτεινόμενα Σχήματα:

1. Μονοήμερο πρωτόκολλο προστασίας 50 g

Χορηγείται διάλυμα που περιέχει 50-g κοκτέιλ από λυσίνη και αργινίνη (25 g λυσίνης και 25 g αργινίνης) αραιωμένο σε 2 λίτρα φυσιολογικού ορού που εγχέονται επί 4 ώρες, ξεκινώντας 30-60 λεπτά πριν την PRRNT.

2. Τριήμερο πρωτόκολλο προστασίας 25 g:

Κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας, χορηγούνται 25 g λυσίνης αραιωμένα σε 1 λίτρο φυσιολογικού ορού που εγχέεται επί 4 ώρες, ξεκινώντας 30-60 λεπτά πριν την PRRNT. Στη συνέχεια, την δεύτερη και τρίτη ημέρα μετά τη θεραπεία, χορηγούνται 12,5 g διαλύματος λυσίνης σε 500 ml φυσιολογικού ορού, δις ημερησίως, επί 3 ώρες. Αυτό το πρωτόκολλο αποσκοπεί στη μεγιστοποίηση της νεφρικής προστασίας με παράλληλη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών της έγχυσης αμινοξέων.

3. Τριήμερο πρωτόκολλο προστασίας 50 g:

50-g διαλύματος λυσίνης και αργινίνης (25 g / 25 g) αραιωμένο σε 2 λίτρα φυσιολογικού ορού εγχέονται επί 4 ώρες κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας, ξεκινώντας 30-60 λεπτά πριν από τη ραδιοπεπτιδική θεραπεία. Την 2^η και 3^η ημέρα μετά τη θεραπεία χορηγείται διάλυμα 12,5 g λυσίνης αραιωμένο σε 500 ml φυσιολογικού ορού, επί 3 ώρες δις ημερησίως.

4. Μονοήμερο πρωτόκολλο προστασίας 50 g + Gelofusine:

Η νεφρική πρόσληψη ραδιο-επισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης βασίζεται στο σύστημα της ενδοκυτταρικής υποδοχέϊκής πρόσληψης με την συν-δραστηριοποίηση του

συστήματος μεγαλίνης-κουμπιλίνης στο επιθήλιο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η γελοφουσίνη (Gelofusine), ένα μόριο σουκκινυλιωμένης ζελατίνης βοοειδούς, μπορεί να χορηγηθεί για την περαιτέρω μείωση της απορροφούμενης δόσης από τους νεφρούς (σε ποσοστό περίπου 45%) μέσω της αλληλεπίδρασής της με το σύστημα μεγαλίνης-κουμπιλίνης ⁶⁵⁻⁶⁶ . Υπήρξαν ορισμένες ανησυχίες για την ασφάλεια σχετικά με τη χρήση της γελοφουσίνης μετά την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων, αν και ηπίας μορφής στις περισσότερες περιπτώσεις. Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις περιγράφονται σε ποσοστό περίπου 0,04% ⁶⁷⁻⁶⁸ . Ο θεράπων ιατρός πρέπει να γνωρίζει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες και να είναι έτοιμος να τις αντιμετωπίσει με ανάλογα αντιισταμινικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή ή με τη χορήγηση επινεφρίνης. Λόγω των αναφερομένων ανεπιθυμητών αντιδράσεων, οι ζωτικές λειτουργίες του ασθενούς θα πρέπει συνεχώς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ⁶⁵ .

Προφυλάξεις σε άλλες ειδικές κλινικές καταστάσεις:

Σε ασθενείς με **σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια**, η υπερφόρτωσή τους με το ως άνω διάλυμα αμινοξέων θα μπορούσε να οδηγήσει σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, γι αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται. Ως εκ τούτου, τα χορηγούμενα σχήματα δεν πρέπει να υπερβαίνουν το **1 λίτρο** (π.χ. 25 g λυσίνης ή αργινίνης αραιωμένο σε ένα μέγιστο 1 λίτρο φυσιολογικού ορού). Σε ασθενείς με **προϋπάρχουσα νεφρολιθίαση**, υποχρεωτική διούρηση, θα μπορούσε να κινητοποιήσει τους λίθους και να οδηγήσει σε κολικό. Στο σημείο της ένεσης μπορεί να προκληθεί **φλεβίτις**, απότοκη της υπερωσμωτικότητας του εγχεομένου διαλύματος αμινοξέων. Αυτή η κατάσταση μπορεί να αντιμετωπιστεί τοπικά με την εφαρμογή αγγειοπροστατευτικής κρέμας.

Ανάλογα σωματοστατίνης και διακοπή τους:

Ανάλογα σωματοστατίνης είναι διαθέσιμα υπό μορφήν σκευασμάτων βραχείας ή μακράς δράσης. Αυτά θα πρέπει να διακόπτονται πριν από PRRNT διότι μπορεί να δεσμεύουν τον στόχο-υποδοχέα δράσης τους. Η διάρκεια της διακοπής, εντούτοις, εξαρτάται από τον βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής του αναλόγου που χρησιμοποιείται. Διακοπή για περίοδο 4-6 εβδομάδων προ της εγχύσεως για σκευάσματα μακράς δράσης και τουλάχιστον 24 ώρες για τα σκευάσματα βραχείας δράσης θεωρείται καλή κλινική πρακτική. Αυτό το θέμα είναι ακόμα θέμα αντικρουομένων απόψεων και συζητήσεων ^{7, 8}. Σύμφωνα την εμπειρία μας, διακοπή 2 εβδομάδων για τα σκευάσματα μακράς δράσης είναι υπέρ το δέον αρκετή.

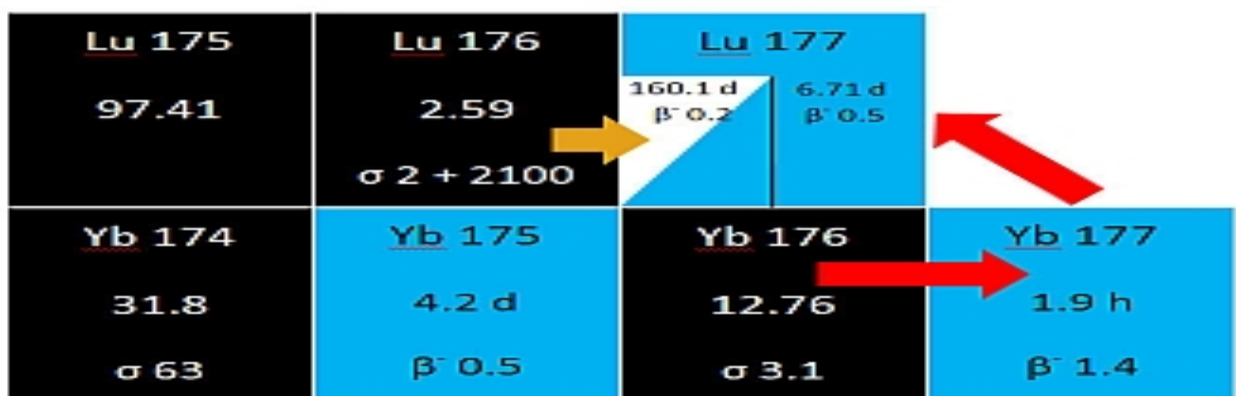
6. Ραδιοφάρμακα και τεχνικές χορήγησης:

Ποιοτικός έλεγχος

Τόσο το ¹¹¹In όσο και το ⁹⁰Y και το ¹⁷⁷Lu είναι τρισθενή μέταλλα που σχηματίζουν ένα εξαιρετικά σταθερό σύμπλοκο με το μόριο χηλικοποιήσεως DOTA. Ένας ‘απλός’ ραδιοχημικός έλεγχος καθαρότητας για την εκτίμηση του κλάσματος του ελεύθερου ραδιονουκλιδίου (ραδιο-ϊσοτόπου) είναι η χρωματογραφία ‘λεπτής στοιβάδας’ ή ‘εκχύλισης στερεάς φάσης’ (χρησιμοποιώντας ένα φυσίγγιο Sep-Pak). Για τα έτοιμα από τον κατασκευαστή θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, ο ως άνω ποιοτικός έλεγχος δεν είναι υποχρεωτικός. Εφαρμόζοντας αυτόν τον απλό έλεγχο, η ραδιοχημική καθαρότητα δεν πρέπει να είναι κάτω από 98%. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια πιο εξελιγμένη μέθοδος όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης [HPLC], μπορεί να αποκαλύψει επιπλέον προσμίξεις. Ως προς την ποσότητα του πεπτιδίου που χρησιμοποιείται για μια εξατομικευμένη συνεδρία θεραπείας (μια μόνον έγχυσης), η εμπειρία μας διδάσκει ότι για σκευάσματα σημασμένα με ¹⁷⁷Lu η ποσότητα του πεπτιδίου πρέπει να είναι μεταξύ

100 και 200 μg, και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 250 μg ανά δόση ανά ασθενή ενώ για το ελεύθερο φορέων (n.c.a.) ^{111}In ή ^{90}Y θα πρέπει να είναι μεταξύ 40 και 100 μg και 100 και 150 μg αντιστοίχως ανά ασθενή. Αποτελεί κοινή πρακτική η προσθήκη νατριούχου DTPA στο ραδιοφάρμακο [Aretaieion Protocol] πριν από την έγχυση, διότι δεσμεύει τις ελεύθερα ιόντα των ως άνω ραδιομετάλλων και διευκολύνει την ταχεία νεφρική κάθαρσή τους.

Το ραδιοϊσότοπο ^{177}Lu του οποίου έγινε χρήση κατά την παρούσα ερευνητική μελέτη παράγεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα μέσω της άμεσης ή της έμμεσης οδού [Εικόνα 1].



Εικόνα 1. Μέθοδοι παρασκευής ^{177}Lu ⁶⁹ (1) «με» φορείς $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ (άμεση οδός)
(2) «χωρίς» φορείς $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ (έμμεση οδός)

Η άμεση οδός συνίσταται στην (n,γ) ακτινοβόληση εμπλουτισμένου ^{176}Lu (στόχου). Η έμμεση οδός που απαιτεί υψηλής ροής νετρονίων αντιδραστήρες, [πολύ ολίγοι παγκοσμίως] συνίσταται στην ακτινοβόληση ^{176}Yb στην μετέπειτα διάσπασή του στο βραχύβιο ^{177}Yb ($T_{1/2}$: 1.9 h), με τελική κατάληξη το ελεύθερο φορέων ^{177}Lu . Η τελευταία μέθοδος υπερτερεί της άμεσου παραγωγής διότι δεν περιέχει την πρόσμιξη $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}$: 160,1 ημέρες). Η ειδική ενέργεια [specific activity] για το ελεύθερο φορέων ^{177}Lu είναι συνήθως **>4000 Gbq / mg** ενώ για το μετά προσμίξεων ανέρχεται περί τα **1000 Gbq / mg**, γεγονός που καταδείχθηκε κι από τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής ⁷⁰.

7. Διαδικασία της χορήγησης

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ραδιοπεπτιδίου, ο θεράπων ιατρός πρέπει να παραμένει σε κοντινή απόσταση και σε άμεση επίβλεψη με τον ασθενή. Ένα σύστημα ανάνηψης, καθώς και μια εκπαιδευμένη ομάδα έκτακτης ανάγκης πρέπει να είναι διαθέσιμη. Το ραδιοφάρμακο θα πρέπει να αραιωθεί με αλατούχο διάλυμα σε ένα τελικό όγκο που κυμαίνεται από 10 έως 100 ml, ανάλογα με το σύστημα έγχυσης που χρησιμοποιείται. Το ραδιοφάρμακο θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενός καθετήρα για να εξασφαλίζεται η ασφαλής ενδαγγειακή χορήγηση και η πρόληψη εξαγγειακής διήθησης. Το ραδιοπεπτίδιο πρέπει να χορηγείται βραδέως σε διάστημα 10 έως 30 λεπτών, ανάλογα με το σύστημα έγχυσης που χρησιμοποιείται και μπορεί να συγχορηγείται με διάλυμα αμινοξέων μέσω στρόφιγγας τριών οδών («riggy - back»). Η γραμμή πρέπει να εκπλυθεί με φυσιολογικό ορό μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Η ραδιοπεπτιδική θεραπευτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο αντίστοιχο του λειτουργικού όγκου για την καταπολέμηση του οποίου χορηγείται, λόγω της απότομης μαζικής απελευθέρωσης ορμονών από αυτόν από διέγερση των αντιστοιχών υποδοχέων του. Η κλινική εκδήλωση εξαρτάται από τη συγκεκριμένη ορμόνη που εμπλέκεται. Τα ακόλουθα μέτρα, επομένως συνιστώνται: Τα ζωτικά σημεία (τουλάχιστον αρτηριακή πίεση και σφυγμός) πρέπει να παρακολουθούνται πριν και μετά την έγχυση σε συμπτωματικούς ασθενείς. Θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να αναληφθούν για την αντιμετώπιση των επιδράσεων λειτουργικού συνδρόμου ή τυχόν επιδείνωσης (π.χ. σύνδρομο καρκινοειδούς, υπόταση, υπογλυκαιμία, υπεργαστραιμία, υπέρταση, υπόταση, σύνδρομου WDHA [Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria], ηλεκτρολυτικές διαταραχές). Το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ακτινοπροστασία. Κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ημερών μετά την ραδιοπεπτιδική θεραπεία τα επίπεδα ραδιενεργού απέκκρισης στα ούρα είναι ιδιαίτερα

υψηλά. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να τηρούν αυστηρή υγιεινή ώστε να αποφευχθεί η τυχόν ραδιομόλυνση σε πρόσωπα που χρησιμοποιούν την ίδια τουαλέτα. Ένα διπλό ‘τράβηγμα’ στο καζανάκι συνιστάται μετά την ούρηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την ούρηση. Εάν μολυνθούν με ούρα, θα πρέπει να τα πλύνουν με άφθονο κρύο νερό, χωρίς τρίψιμο. Μετά το εξιτήριο, οι ασθενείς λαμβάνουν έντυπο οδηγιών [Παράρτημα, Πίνακας 2] θα πρέπει να προειδοποιούνται να μη λερώνουν με βιολογικές απεκκρίσεις τα εσώρουχα τους ή την περιοχή γύρω από την λεκάνη της τουαλέτας για μία περίπου εβδομάδα. Είναι σημαντικά τα μολυσμένα ενδύματα να πλένονται ξεχωριστά. Ασθενείς με ακράτεια ούρων πρέπει να καθετηριασθούν πριν από την ραδιοπεπτιδική θεραπεία και ο καθετήρας να διατηρηθεί για 2 ημέρες μετά. Οι σάκκοι με τα ούρα θα πρέπει να αδειάζονται συχνά. Γάντια και προστατευτικά ρούχα πρέπει να φοριούνται από το προσωπικό που περιθάλλει τους ασθενείς σε καθετηριασμό (ή την παροχή οποιασδήποτε φροντίδας που περιλαμβάνει στενή επαφή με αυτούς). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για τους επόμενους τουλάχιστον 6 μήνες.

8. Θεραπευτικά Σχήματα:

¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Χορηγούμενη δόση: 5,55 έως 7,4 GBq (150-200 mCi)
Αριθμός κύκλων: 6
Χρονικό διάστημα μεταξύ κύκλων: 6-8 εβδομάδες

9. Συνδυασμός ραδιοπεπτιδικών θεραπειών με ^{90}Y / ^{177}Lu :

Συνδυασμένες Θεραπείες με πεπτίδια επισημασμένα με ^{90}Y και ^{177}Lu μπορεί να προσφέρουν πρόσθετο θεραπευτικό όφελος. Ωστόσο, αυτές οι συνδυασμένες θεραπείες συνδυασμού θα πρέπει να γίνεται σε κέντρα με επαρκή ικανότητα και μεγάλη εμπειρία. Στην περίπτωση αυτή, η ως άνω αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται σε εξατομικευμένη βάση. Η ραδιοπεπτιδική χορήγηση με ^{90}Y προηγείται εκείνης του ^{177}Lu . Ταυτόχρονη θεραπεία, χορήγηση ενός κοκτέιλ από ^{177}Lu και ^{90}Y αποτελεί επίσης αναδυόμενη πρακτική.

10. Ο βεβαρημένος ασθενής:

Σε βεβαρημένους ασθενείς η χορηγούμενη δόση συνήθως μειώνεται και η θεραπεία εξατομικεύεται, λαμβανομένου υπόψη την κλινική εικόνα, τις βιοχημικές παραμέτρους, και τα αποτελέσματα των μελετών της δοσιμετρίας.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας καλό είναι να προηγείται νεφρολογική διαβούλευση με πιθανές πρόσθετες παρεμβάσεις, εκτεταμένη ενυδάτωση ή χορήγηση διουρητικών .

Σε ασθενείς με μειωμένο αιματολογικό προφίλ καλό είναι να προηγείται αιματολογική διαβούλευση με πιθανές πρόσθετες παρεμβάσεις, όπως (α) η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων συνήθως όχι νωρίτερα από 10 ημέρες μετά από την PRRNT ή (β) η υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες κοκκιοκυττάρων ή με παράγοντες διέγερσης (ερυθροποιητίνη ή παράγωγα). Σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένα τα αποθέματα του μυελού των οστών, η περιφερική

συγκομιδή βλαστοκυττάρων ως προληπτικό μέτρο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ευεργετική παρέμβαση πριν από την PRRNT και, εάν είναι απαραίτητο, επαναμετάγγιση θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε κατάλληλο χρόνο μετά από αυτήν.

Νευρο-ενδοκρινείς όγκοι καθώς και όγκοι της νευρικής ακρολοφίας σε παιδιά που εκφράζουν υψηλά επίπεδα SSTR5 θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντιμετωπιστούν με ραδιοπεπτιδικές θεραπείες (PRRNT). Με εξαίρεση το καρκινοειδές της σκωληκοειδούς απόφυσης, οι περισσότεροι νευροενδοκρινείς όγκοι σε παιδιά είναι μεταστατικοί κατά τη διάγνωσή τους. Άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών αποκλείονται από τη χορήγηση PRRNT λόγω ελλείψεως πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια, την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα της αγωγής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Συντηρητικά, η απορροφούμενη δόση στους νεφρούς δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 21-23 Gy⁷¹. Επειδή στη χρήση των ραδιοπεπτιδικών θεραπειών στα παιδιά, δεν υπάρχει εμπειρία, οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται στη χορήγηση ανά τετραγωνικό μέτρο σώματος⁷².

11. Επαναχορηγήσεις:

Η απόφαση για την εκ νέου αγωγή ενός ασθενούς με PRRNT θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από απόφαση ογκολογικού συμβουλίου. Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως ανταποκριθεί στην PRRNT, επαναχορήγηση μπορεί να δοθεί σε περιπτώσεις με πολύ καλά τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου και λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των προηγούμενων δόσεων ακτινοβολίας στους νεφρούς και στον μυελό των οστών. Και αυτό το νέο σχήμα της PRRNT θα υποβληθεί στα ίδια κριτήρια επιλεξιμότητας που ισχύσαν και για τον πρώτο κύκλο της ραδιοπεπτιδικής θεραπείας. Οι επιλογές περιλαμβάνουν τη χρήση του ίδιου ή ενός διαφορετικού ραδιοπεπτιδίου. Κατά το

σχεδιασμό ενός σχήματος επαναχορήγησης, θα πρέπει να δοθεί η δέουσα προσοχή στη δυνατότητα υπέρβασης της δόσης που αφορά στα νεφρικά όρια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καλή πρόγνωση και προσδοκία μακράς επιβίωσης. Χρησιμοποιώντας επισημασμένα πεπτίδια, απεικόνιση ολόκληρου του σώματος πρέπει πάντα να εκτελείται μετά από κάθε κύκλο, ώστε να τεκμηριώνεται η κατανομή του ραδιοφαρμάκου προς περαιτέρω αξιολόγηση.

ΣΤ. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Η μέτρηση της ακτινο-επιβάρυνσης των οργάνων (Δοσιμετρία) και των κακοήθων αλλοιώσεων παρέχει μία εικόνα που αποσκοπεί στην προσπάθεια βελτιστοποίησης της ραδιο-πεπτιδικής αγωγής, επιτρέποντας την δυνατότητα μεγιστοποίησης της δόσης που απορροφάται από τον όγκο και ταυτόχρονης ελαχιστοποίησης τη δόσης που απορροφάται από τα φυσιολογικά όργανα, ιδιαίτερα εκείνης των νεφρών και του μυελού των οστών. Εάν είναι εφικτό, η εξατομικευμένη δοσιμετρία ασθενών μπορεί να παρέξει πολύτιμες πληροφορίες για την εκτίμηση της απορροφούμενης δόσης συγκεκριμένων οργάνων και να προ-εκτιμήσει το ρίσκο (την επικινδυνότητα) της καθυστερημένης τοξικότητας στα κριτικά όργανα, όπως των νεφρών και του μυελού των οστών σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου ^{62, 68, 71, 76-78, 83-91}. Διαφορετικές μέθοδοι δοσιμετρίας, πρακτικές και σύγχρονες, μπορούν να εφαρμοσθούν ανάλογα με τον τελικό στόχο και τη διαθεσιμότητα των πόρων. Τα δεδομένα εισόδου περιλαμβάνουν τιμές από το αίμα, τα ούρα, και από ολόκληρο το σώμα, με συνεχείς σαρώσεις επί 4 ημέρες τουλάχιστον μετά την αρχική χορήγηση. Επίπεδες (στατικές) εικόνες είναι χρήσιμες για τον υπολογισμό της φαρμακοκινητικής με την πάροδο του χρόνου, ενώ οι εικόνες SPECT και SPECT / CT (η χρησιμότητά της SPECT/CT είναι ακόμη αμφιλεγόμενη και συζητήσιμη), αν και χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να αποκτηθούν, παρέχουν τρισδιάστατη κατανομή του ραδιοπεπτιδίου. Τον Ιανουάριο του 1965 ιδρύθηκε η Ιατρική Επιτροπή Εσωτερικής Δοσιμετρίας (**M**edical **I**nternal

RaDiation Committee) που ανεγνώρισε σαν βασικό της σκοπό τον ακριβέστερο δυνατό προσδιορισμό της δόσης που λαμβάνει ένας ασθενής μετά από τη χορήγηση ενός ραδιοσκευάσματος. Στην ερευνητική μελέτη Ειδικό λογισμικό της ως άνω επιτροπής, το OLINDA / EXM έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της μέσης απορροφούμενης δόσης για τα πεπτίδια επισημασμένα με ^{111}In , ^{177}Lu και ^{90}Y ^{73, 74}. Η εκτίμηση της μέσης απορροφούμενης δόσης D των οργάνων στις ραδιοπεπτιδικές θεραπείες υπολογίζεται σύμφωνα με το μοντέλο της MIRD, με την ακόλουθη βασική εξίσωση :

$$D = \tilde{A} \times S = A_0 \times \tau \times S,$$

όπου \tilde{A} είναι η συσσωρευμένη ενεργότητα στο όργανο επί (x) την τιμή του παράγοντος S , του υπό μελέτη ραδιοϊσοτόπου. Η \tilde{A} εξαρτάται από τη χορηγούμενη ενεργότητα A_0 στο όργανο και τον χρόνο (τ) παραμονής (residence time) σ αυτό. Η τιμή του S πρέπει να διορθωθεί για τον όγκο και τη μάζα του οργάνου για το οποίο γίνεται η δοσιμετρία. Με την κατάλληλη χρήση αριθμητικών ή διαμερισματικών μοντέλων ^{75, 76} γίνεται ο υπολογισμός της απορροφούμενης δόσης D με ειδικά προγράμματα λογισμικού (OLINDA / EXM, RADAR) ^{75, 76}. Οι τυπική φαρμακοκινητική των ραδιοπεπτιδίων, δηλαδή η πολύ γρήγορη κάθαρση του αίματος και της νεφρικής απέκκρισης, καθορίζουν τις πληροφορίες που απαιτούνται για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης σε όργανα και όγκο, η οποία περιλαμβάνει **ολόκληρη δέσμη δεδομένων από σπινθηρογραφικές εικόνες και δείγματα αίματος και ούρων**. Στη

συνέχεια η σωρευμένη δόση σε φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ιστούς μετατρέπεται σε καμπύλες χρόνου-ενεργότητας για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης. Ο χρόνος παραμονής του μυελού υπολογίζεται από τον χρόνο παραμονής στο αίμα, με την παραδοχή ότι δεν συμβαίνει ειδική πρόσληψη του ραδιοπεπτιδίου από τον μυελό των οστών και ότι η ραδιενεργός κατανομή σε μυελό και αίμα είναι ομοιογενής. Λόγω του μικρού μεγέθους των ραδιοπεπτιδίων, η ειδική ραδιενέργεια για τον μυελό των οστών θεωρείται ότι είναι ίση με την ειδική ραδιενέργεια του αίματος ^{77, 78}. Συνολικά, η δόση του μυελού των οστών είναι άθροισμα της ακτινοβολίας από τον μυελό και της συνεισφοράς από το υπόλοιπο σώμα. Η απορροφούμενη δόση του όγκου υπολογίζεται με την παραδοχή ότι η αλλοίωση (ο όγκος) είναι σφαίρα μάζας συγκεκριμένων γραμμαρίων (συνήθως 10 ή 20) με ομοιογενή ραδιενεργό κατανομή ^{79, 80}. Στην περίπτωση πεπτιδίων επισημασμένων με ¹⁷⁷Lu, η εκπομπή γ - φωτονίων επιτρέπει τόσο την απεικόνιση όσο και τη δοσιμετρία της ίδιας της ένωσης ⁸⁰⁻⁸².

Z. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

1. Οξείες Ανεπιθύμητες Ενέργειες:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ραδιοπεπτιδικών θεραπειών (PRRNT) είναι συνήθως ήπιες, εάν ληφθούν τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι οξείες (που σχετίζονται με τη χορήγηση αμινοξέων ή με το ίδιο το ραδιοπεπτίδιο) ή χρόνιες. Η συγχορήγηση αμινοξέων διευρύνει το περιθώριο ασφαλείας που επιτρέπει αγωγή με υψηλότερες δόσεις. Παρενέργειες όπως η ναυτία, η κεφαλαλγία και σπανίως ο έμετος λόγω μεταβολικής οξέωσης (που προκαλείται από τη συγχορήγηση αμινοξέων) συμβαίνουν στην πλειοψηφία των ασθενών^{62, 92}. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή και φροντίδα για να αποφευχθεί πιθανή ηλεκτρολυτική διαταραχή (υπερκαλιαιμία, υπερνατριαιμία) με την επακόλουθη μεταβολική οξέωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ήπια ναυτία και έμετο. Η διαχείριση των τελευταίων παρενεργειών είναι η ενυδάτωση του ασθενούς με φυσιολογικό ορό και, ενδεχομένως, με η χορήγηση κορτικοστεροειδών ή αντιεμετικών. Η ραδιοπεπτιδική θεραπεία (PRRNT) μπορεί να επιδεινώσει τα σύνδρομα που σχετίζονται με τους αντίστοιχους λειτουργικούς όγκους, λόγω της απότομης μαζικής απελευθέρωσης ορμονών και της διέγερσης του υποδοχέα. Η κλινική εκδήλωση εξαρτάται από τη συγκεκριμένη ορμόνη που εμπλέκεται. Τα ζωτικά σημεία (τουλάχιστον αρτηριακή πίεση και σφυγμός) πρέπει να παρακολουθούνται πριν και μετά την έγχυση ραδιοπεπτιδίου, ειδικά σε συμπτωματικούς ασθενείς. Θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να αναληφθούν για την αντιμετώπιση λειτουργικών συνδρόμων ή επιδεινώσεως αυτών (π.χ. σύνδρομο καρκινοειδούς / υπόταση, υπογλυκαιμία, υπεργαστριναιμία, υπέρταση, σύνδρομο WDHA, ηλεκτρολυτικές διαταραχές)⁹³. Σε ασθενείς χωρίς ή με μικρή μεταστατική

συμμετοχή του ήπατος, δεν έχει αναφερθεί κάποια σημαντική ηπατική τοξικότητα. Ωστόσο, σε ασθενείς με μαζικές ηπατικές μεταστάσεις και μειωμένη ηπατική λειτουργία, μπορεί να προκύψει τοξικότητα του ήπατος, και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μαζί με προϋπάρχουσες καταστάσεις που επηρεάζουν το ήπαρ, ώστε να επιλέγεται το κατάλληλο ραδιοϊσότοπο και η δοσολογία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σεσημασμένα πεπτίδια με ^{177}Lu και η χορηγούμενη ενεργότητα θα πρέπει να μειώνεται αναλόγως. Μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 6 μήνες.

2. Καθυστερημένες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Νεφρική τοξικότητα

Στις ραδιοπεπτιδικές θεραπείες οι νεφροί αποτελούν τα κριτικά όργανα που περιορίζουν τη επιθυμητή χορηγούμενη δόση. Η κατάλληλη προστασία των νεφρών, όπως αναφέρθηκε, είναι επί του παρόντος, υποχρεωτική. Ωστόσο, παρά την νεφροπροστασία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί μετά την PRRNT⁹⁴.

Τοξικότητα του μυελού των οστών

Σοβαρή (III και IV βαθμού), ως επί το πλείστον αναστρέψιμη, οξεία τοξικότητα του μυελού των οστών παρατηρείται σε ποσοστό περί το 10-13% μετά από θεραπεία με ^{90}Y -DOTA-TOC, και περί το 2-3% μετά από θεραπεία με ^{177}Lu -DOTATATE. Επίσης σποραδικές περιπτώσεις μυελο-δυσπλαστικού συνδρόμου ή οξεία μυελογενής λευχαιμία έχουν αναφερθεί^{47, 51, 52}.

Ενδοκρινή Όργανα

Παρά την ύπαρξη σωματοστατινικών υποδοχέων στην υπόφυση, στον θυροειδή, στα επινεφρίδια και στα νησίδια του Langerhans δεν έχουν αναφερθεί ουσιώδεις μεταβολές στην ενδοκρινική ορμονική λειτουργία τους⁹⁵.

Η. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη χώρα μας Ραδιοπεπτιδικές Θεραπείες με ανάλογα σωματοστατίνης ^{111}In -Octreotide, ^{90}Y -DOTATOC και ^{177}Lu -DOTATATE έχουν εφαρμοσθεί σε NET για περισσότερο από μια δεκαετία ⁴⁵. Πρόσφατες γνώσεις και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι είναι δυνατόν να εναποτεθεί ογκοκτόνος απορροφούμενη δόση (π.χ.> 200 Gy) σε νεοπλασματικούς όγκους που υπερεκφράζουν υποδοχείς sst2 και που οδηγεί σε μερική (RP) ή πλήρη αντικειμενική ανταπόκριση σε έως και 30% των ασθενών. Οι καλύτερα αντικειμενικές ανταποκρίσεις έχουν αναφερθεί σε γαστροεντεροπαγκρεατικούς NET, (με μερική ανταπόκριση που κυμαίνονται από 9% έως 29% και πλήρη υποχώρηση από 2% έως 6%) Παρόμοια ποσοστά έχουν επιτευχθεί στο θώρακα (πνεύμονες) σε νευροεξωδερμικής προέλευσης όγκους (φαιοχρωμοκυττώματα, παραγαγγλιώματα). Ολιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί στους NET του Θύμου αδένος, στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και στα αποδιαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί για τους SSTR-θετικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των μηνιγγιωμάτων, μυελοβλαστωμάτων και αστροκυττωμάτων ^{47-57, 96, 97}.

Αναλύσεις επιβίωσης έδειξαν ότι οι ασθενείς με υψηλή υπερέκφραση sstr στους όγκους κατά την έναρξη της θεραπείας και έχοντας αντιμετωπισθεί είτε με ^{177}Lu -DOTATATE ή ^{90}Y -DOTATOC, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις, γεγονός που μεταφράζεται σε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση ^{50, 52}. Μια ευνοϊκή βιοχημική ανταπόκριση, δυνητικά προμηνύει βελτιωμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με

μυελοειδές (καλσιτονίνη) και αποδιαφοροποιημένο ιωδιο-αρνητικό καρκίνο του θυρεοειδούς (θυρεοσφαιρίνη) όταν υποβληθούν σε θεραπεία με ^{90}Y -DOTATOC ^{54,56}. Συμπτωματική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα η μόνιμη βελτίωση στην διάρροια μετά τη θεραπεία με ^{90}Y -DOTATOC, αποδείχθηκε ότι έχει απήχηση στην «ελεύθερη επιδείνωσης» επιβίωση [Progression Free Survival] ⁵¹. Πρόδρομα αποτελέσματα απέδειξαν ότι οι συνδυασμένες θεραπείες με ^{90}Y και ^{177}Lu συνδεμένα είτε με DOTATOC ή DOTATATE χορηγούμενες σε διαδοχικούς κύκλους θεραπείας ή ως έγχυση υπό μορφήν κοκτέιλς βελτιώνουν την επιβίωση ^{98, 99}. Ωστόσο, μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι αναγκαίες για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα. Σε παιδιά και σε νεαρούς ενήλικες μόνο μία ελεγχόμενη, σε κλινική δοκιμή φάσης Ι, PRRNT έχει διεξαχθεί χρησιμοποιώντας όχι ^{177}Lu - αλλά ^{90}Y -DOTATOC με επίπεδα ενεργότητας 1.11, 1.48 και 1.85 GBq / m² ανά συνεδρία σε τρεις συνεδρίες, με μεσοδιαστήματα 6 εβδομάδων ⁷¹. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση (PR), 5 ελάχισα ανταπόκριση (minor PR), 5 σταθερή νόσο (SD) και 2 επιδείνωση (PD). Τα αποτελέσματα της δοσιμετρίας ήταν παρόμοια με τις εκτιμήσεις της δοσιμετρίας σε ενήλικες.

Η αξιολόγηση της απάντησης σε PRRNT περιλαμβάνει την εκτίμηση των λειτουργικών και μορφολογικών ανταποκρίσεων, βιοχημικών και συμπτωματικών ανταποκρίσεων, και την ποιότητα της ζωής. Η ανταπόκριση αξιολογείται με μορφολογικές και λειτουργικές τεχνικές απεικόνισης. Μεταθεραπευτικές από ^{177}Lu -DOTATATE σαρώσεις παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την ένταση της πρόσληψης και τον εντοπισμό του ραδιοϊσοτόπου και αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε συνεδρίες προηγούμενης θεραπείας. Το χρονοδιάγραμμα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες

(επιθετικότητα και έκταση της νόσου) αλλά συνήθως η πρώτη εξέταση παρακολούθησης συνιστάται μετά από 3 μήνες, και η επακόλουθη εξέταση παρακολούθησης πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από 3-6 μήνες¹⁰⁰.

Θ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι υψίστης σημασίας, διότι οι νεφροί και ο μυελός των οστών, αποτελούν τα κρίσιμα όργανα στις PRRNT. Η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και τον προσδιορισμό της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου νεφρικής τοξικότητας (ομάδα υψηλού κινδύνου), ιδιαίτερα σε χρονίζοντα και ανεπαρκώς ελεγχόμενα σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση, σε μονήρη νεφρό ή τεκμηριωθείσα νεφρική προσβολή από νεφροτοξική χημειοθεραπεία, συνιστώνται πιο ακριβείς μέθοδοι για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι τεχνικές αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν μετρήσεις του GFR με $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ή τη μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης με $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$.

1. Παρακολούθηση μεταξύ συνεδριών:

Μια γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να γίνεται κάθε 2-4 εβδομάδες. Μια υψηλότερη συχνότητα μπορεί να υιοθετηθεί, εφόσον απαιτείται κλινικά. Εξετάσεις για την νεφρική και την ηπατική λειτουργία θα πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν από την επιβεβαίωση των επόμενων κύκλων. Μετά από προσεκτική κλινική εκτίμηση, σε ασθενείς με προφίλ αίματος χαμηλότερο από τα όρια που αναφέρονται για τον πρώτο κύκλο της PRRNT πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη ενεργότητα ή το χρονικό διάστημα της επερχόμενης PRRNT να παραταθεί. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο διακοπής της PRRNT.

2. Άμεση και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση:

Μια γενική εξέταση αίματος (συμπεριλαμβανομένου του μέσου όγκου ερυθρών) και νεφρικές και ηπατικές δοκιμασίες λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται κάθε 8-12 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες, και στη συνέχεια δύο φορές το χρόνο, εάν ενδείκνυνται κλινικά. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία περιλαμβάνει την εξέταση των κλινικών, βιοχημικών, μορφολογικά και PET / SPECT λειτουργική κατάσταση, και την ευημερία του ασθενούς. Μορφολογικά ανταπόκριση καθορίζεται από σκιαγραφικό αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Στόχος απάντηση μπορεί να καθοριστεί με τη χρήση του ΠΟΥ, SWOG και τα κριτήρια RECIST ¹⁰¹⁻¹⁰³. Για την αξιολόγηση των μορφολογικών απάντηση, CT είναι η προτιμώμενη τεχνική απεικόνισης, αλλά αυτό δεν αποκλείει τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας. Σε ορισμένους ασθενείς, αξονική και μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρέχει δωρεάν πληροφορίες. Σε κάθε περίπτωση, η ίδια μέθοδος απεικόνισης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του συγκεκριμένου ασθενούς. Ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου και στη βιολογία του όγκου, αυτές οι εξετάσεις επαναλαμβάνονται κάθε 3-6 μήνες, αλλά μπορεί να παραταθεί μέχρι και μία φορά κάθε 12 μήνες στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση σε ασθενείς με διαρκή ανταπόκριση.

Η λειτουργική απεικόνιση είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση της πορείας της νόσου, και έχει αποδειχθεί ότι είναι σε θέση να προβλέψει τη μορφολογική απόκριση. Συνδυασμένη λειτουργική και μορφολογική απεικόνιση αντικατοπτρίζει καλύτερα την πραγματική συμπεριφορά του όγκου μετά από την PRRNT. Τέτοιου είδους απεικόνιση είναι το σπινθηρογράφημα με ¹¹¹In-pentetreotide (OctreoScan) και, εάν υπάρχει, PET /

CT το σπινθηρογράφημα με ^{68}Ga -DOTA πεπτίδια ή η παρακολούθηση του μεταβολισμού, π.χ. με ^{18}F -DOPA. Ωστόσο, η λειτουργική απεικόνιση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ως υποκατάστατο της μορφολογικής που αποτελεί το αδιαμφισβήτητο μέσο για την εκτίμηση της απόκρισης του όγκου στη θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ :

Οι ηπατικές μεταστάσεις νεοπλασιών νευροενδοκρινούς χαρακτηρά συνδέονται με μειωμένα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, παρά τη βραδεία εξέλιξή τους, ενώ η χειρουργική εξαίρεσή τους καθίσταται δυσχερής, καθώς τη στιγμή της διάγνωσης η μεταστατική νόσος είναι εκτεταμένη και αφορά συνήθως το σύνολο των ηπατικών λοβών. Οι όλο και συχνότερα εφαρμοζόμενες εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι αποσκοπούν στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών αυτών και τη μείωση του φορτίου όγκου στο ήπαρ και περιλαμβάνουν τον εμβολισμό, χημειο-εμβολισμό¹⁰⁴ της ηπατικής αρτηρίας και / ή τη θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες¹⁰⁵ σε συνδυασμό ή όχι με χειρουργική εξαίρεση¹⁰⁶. Τα τελευταία έτη, μελέτες πάνω στο ρόλο των πεπτιδίων και πεπτιδικών υποδοχέων των καρκινικών κυττάρων οδήγησαν στην ανάπτυξη πρωτοποριακών θεραπευτικών στρατηγικών. Η χορήγηση υψηλών δόσεων ραδιο-σημασμένων πεπτιδικών αναλόγων έχει βρει εφαρμογή και στην ευρύτερη κατηγορία των νευροενδοκρινών νεοπλασιών. Το σημασμένο με Lu-177 πεντετριπίδιο (συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, υποδοχείς της οποίας υπερεκφράζονται στην επιφάνεια των νευροενδοκρινούς προέλευσης καρκινικών κυττάρων), μετά τη δέσμευσή του από τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, εισέρχεται με αυτόν, υπό μορφήν συμπλόκου στο εσωτερικό του νεοπλασματικού κυττάρου, παραμένοντας για ικανό διάστημα, τόσο όσο χρειάζεται για να προκαλέσει μη επιδιορθώσιμες βλάβες στο κυτταρικό DNA. Ταυτόχρονα, εκτός από την καταγραφόμενη σπινθηρογραφικά ακτινοβολία γ, το Lu-177 εκπέμπει κατά τη διάσπασή του, β ακτινοβολία που είναι ιδιαίτερα ραδιοτοξική, όταν βρεθεί εγγύς του κυτταρικού DNA. Στην παρούσα κλινική έρευνα, περιγράφεται η εφαρμογή της ενδο-αρτηριακής χορήγησης του ραδιοπεπτιδίου Lu-177 DOTA-TATE, μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της αρτηρίας, ως μεθόδου

θεραπευτικής αντιμετώπισης ηπατικών μεταστάσεων, νευροενδοκρινούς χαρακτήρα νεοπλασιών. Αποσκοπείται στη συνέχεια η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της απορρόφησης της εκπεμπομένης από το Lu-177 DOTA-TATE ενέργειας, που μεγιστοποιείται με την ενδο-αρτηριακή χορήγηση, φέρνοντας το ραδιοφάρμακο όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς τους ηπατικούς όγκους, με παράλληλη ελαχιστοποίησή της στα κριτικά όργανα, δηλ στους νεφρούς και στον μυελό των οστών. Επιπλέον γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία. Αξίζει να τονισθεί ότι **συστηματικά ενδαρτηριακή** με Lu-177 DOTA-TATE αγωγή δεν γίνεται διεθνώς μέχρι αυτόν τον χρόνο που γράφεται η διδακτορική αυτή εργασία, ενώ στην Ελληνική Επικράτεια είμαστε το μοναδικό Νοσοκομείο που πραγματοποιεί ραδιοπεπτιδικές θεραπείες, αρχής γενομένης από το 1997 και συστηματικότερα από το 2002.

II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Επιλογή Ασθενών

Δεκατέσσερις επιλεγμένοι ασθενείς (6 άνδρες, 8 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 61 έτη και εύρος ηλικιακής ομάδας 54 - 82 έτη) με ανεγχείρητες, νευροενδοκρινούς χαρακτήρα δευτεροπαθείς εντοπίσεις ήπατος, [Παράρτημα, Πίνακας 3], επιβεβαιωμένες βιοψικά και σπινθηρογραφικά με Octreoscan, υποβλήθηκαν σε αλληλοδιάδοχες εγχύσεις με 6.8 ± 1.2 GBq ‘ελεύθερο φορέων’ n.c.a. Lu-177] DOTA-TATE (ITG, Germany/ MAP Medical Technologies, Finland), μετά από καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας. Τα μεσοδιαστήματα των εγχύσεων εκυμαίνοντο από 5 - 7 εβδομάδες. Όλοι οι υποψήφιοι προς καθετηριασμό ασθενείς, ευρίσκοντο σε προχωρημένο στάδιο, με προοδευτική νόσο (**Progressive Disease = PD**), σύμφωνα με τα κριτήρια **RECIST (*)** έχοντας εξαντλήσει κάθε άλλη συμβατική επιλογή αγωγής, όπως χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ηπατικές μεταστάσεις προήρχοντο από την κεφαλή του παγκρέατος (νευροενδοκρινείς όγκοι, n = 5), τους πνεύμονες (καρκινο-ειδές, n=1), το λεπτό έντερο (καρκινοειδή, n = 5) ενώ σε 3, η πρωτοπαθής εντόπιση ήταν άγνωστη. Κανείς από τους 14, δεν είχε εξωηπατικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Η μεθοδολογία είχε εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ‘Αρεταιείου’ Παν/μιακού Νοσοκομείου

(*) κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), τα οποία έχουν ως ακολούθως: πλήρης ανταπόκριση [Complete Response (CR = εξαφάνιση όλων των βλαβών)], μερική ανταπόκριση [Partial Response (PR) = μείωση τουλάχιστον κατά 30% του αθροίσματος (συνόλου) της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου)], προοδευτική πορεία της νόσου [Progressive Disease (PD) = αύξηση τουλάχιστον κατά 20% του αθροίσματος (συνόλου) της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου)], σταθερή πορεία της νόσου [Stable Disease (SD) = εκφυλισμός σε μη μετρήσιμη νόσο ή διατήρηση του αθροίσματος (συνόλου) της αρχικής διαμέτρου σε μετρήσιμη νόσο]²³

στην Αθήνα, με αριθμό πρωτοκόλλου **M-25 / 17-02-2011**. Έντυπο συγκατάθεσης υπεγράφη από κάθε ασθενή πριν από τη θεραπευτική διαδικασία.

Αρχικά, πριν από την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος εγένετο σε όλους τους ασθενείς διαγνωστικό σπινθηρογράφημα με OctreoScan που επέτρεπε την πραγματοποίηση (έναρξη) της ραδιοπεπτιδικής εφαρμογής. Κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν **(α) η ένταση της ραδιενεργού πρόσληψης από τον όγκο (βαθμού 4)**, σύμφωνα με προκαθορισμένη οπτική κλίμακα, όπου ο βαθμός της ραδιενεργού συγκέντρωσης στη νεοπλασία έπρεπε να είναι ίσος ή υψηλότερος από το ήμισυ του αθροίσματος του σπλήνα και του νεφρού του ασθενούς, **(β) δείκτης Karnofsky άνω του 40** [Ασθενείς με δείκτη **Karnofsky**, μικροτέρου του 40 απεκλείοντο λόγω πτωχού προσδόκιμου ζωής **[Παράρτημα, Πίνακας 1]**, **(γ) αιματολογικές, ορμονολογικές και βιοχημικές εξετάσεις μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια.**

0 βαθμού	φυσιολογική κατανομή
1ου βαθμού	ένταση παθολογικής εστίας μικρότερης εκείνης του ήπατος
2ου βαθμού	ένταση παθολογικής εστίας ίσης εκείνης του ήπατος
3ου βαθμού	ένταση παθολογικής εστίας μεγαλύτερης εκείνης του ήπατος
4ου βαθμού	ένταση παθολογικής εστίας ίσος ή υψηλότερος από το ήμισυ του αθροίσματος του σπλήνα και του νεφρού του ασθενούς

Πίνακας 4. Οπτική κατηγοριοποίηση του διαγνωστικού σπινθηρογραφήματος με Octreoscan

ήταν **(α) η ένταση της ραδιενεργού πρόσληψης από τον όγκο (βαθμού 4)**, σύμφωνα με προκαθορισμένη οπτική κλίμακα, όπου ο βαθμός της ραδιενεργού συγκέντρωσης στη νεοπλασία έπρεπε να είναι ίσος ή υψηλότερος από το ήμισυ του αθροίσματος του σπλήνα και του νεφρού του ασθενούς **[Πίνακας 4]**, **(β) δείκτης Karnofsky άνω του 40** [Ασθενείς με δείκτη **Karnofsky**, μικροτέρου του 40 απεκλείοντο λόγω πτωχού

προσδόκιμου ζωής [Παράρτημα, Πίνακας 1], (γ) αιματολογικές, ορμονολογικές και βιοχημικές εξετάσεις μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια.

Η αιματολογική εικόνα, οι δοκιμασίες της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας, η χρωμογρανίνη-A (Cr-A) ορού και τα επίπεδα ορμονών [γαστρίνης, ινσουλίνης, ACTH, σεροτονίνης, κατεχολαμινών ορού και 5-υδροξυ-ινδολο-ακετοξικού οξέως (5-HIAA) ούρων 24ώρου] προσδιορίζοντο αφενός σαν αρχικό μέτρο σύγκρισης και αφετέρου οι τιμές όφειλαν να ευρίσκονται τουλάχιστον στα κατώτερα φυσιολογικά πλαίσια, ώστε να επιτρέπουν την έναρξη της ραδιο-πεπτιδικής εφαρμογής.

Επειδή όλοι οι ασθενείς ευρίσκοντο σε επαναλαμβανόμενη ανά 20ήμερο i. m. αγωγή με ανάλογο σωματοστατίνης μακράς δράσης (Sandostatin-LAR) των 30 ή 60 mg, δεν διέκοπταν το φάρμακο αλλά επρονοείτο να χορηγείται 15 - 20 ημέρες πριν από τη ραδιενεργό συνεδρία.

2. Μεθοδολογία [Εικόνα 2]

Εκλεκτικός καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας: Ο εκλεκτικός καθετηριασμός της



ηπατικής αρτηρίας όπως εκτενώς αναφέρεται σε προηγούμενες δημοσιεύσεις του ιδίου Εργαστηρίου^{44, 45} επραγματοποιείτο στο αιμοδυναμικό Τμήμα του Εργαστηρίου Ακτινολογίας

Εικόνα 2. Καθετηριασμός της ηπατικής αρτηρίας [Υπεύθυνος: Καθηγητής Α. Χατζηϊωάννου]

του 'Αρεταιείου' Παν/μιακού Νοσοκομείου, εξοπλισμένο με ψηφιακό σύστημα αγγειογραφίας . Εν περιλήψει, ένα 5.0-F βαλβιδοφόρο θηκάρι εισήχγετο στην μηριαία

αρτηρία με τον ασθενή υπό τοπική αναισθησία. Με την εγκατάσταση της αρτηριακής γραμμής, ακολουθούσε χαρτο-γράφηση της αρτηριακής παροχής (αγγείωσης) ήπατος - όγκου, για την ανάδειξη τυχόν παραλλαγής της αρτηριακής ανατομίας. Ο καθετηριασμός της κοιλιακής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας εγένετο με τη χρήση καθετήρα Combra II, 5.0-F (*), ο οποίος προωθείτο εντός της κοινής ηπατικής και στη συνέχεια εισήγεται επιλεκτικά είτε στην δεξιά ή την αριστερή ηπατική αρτηρία, ανάλογα με την στερεοταξία των όγκων στο ηπατικό παρέγχυμα. Το μέγεθος και η θέση των νευροενδοκρινών όγκων προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση Couinaud²⁰, σύμφωνα με την οποία το ήπαρ υποδιαιρείται σε 8 ανεξάρτητα τμήματα, καθένα από τα οποία έχει τη δική του αγγειακή άρδευση (εισροή / εκροή) και χολαγγειακή εκροή. Με την σταθεροποίηση του καθετήρα εντός της αρτηρίας και όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς τον όγκο, ακολουθούσε η ενδοηπατική έγχυση του ραδιοπεπτιδίου.

Ενδοηπατική Ραδιοπεπτιδική Έγχυση: Σε ασθενείς όπου εσημειώνοντο αρτηριακές ανατομικές παραλλαγές, η δόση διευθετείτο ώστε να στοχεύει στην ηπατική βλάβη. Το ραδιενεργό διάλυμα n. c. a. Lu-177 DOTA-TATE ενίετο με τη βοήθεια σύριγγας των 20ml καλυμμένης με θωράκιση μολύβδου πάχους 0,787 ιντσών, από τον πυρηνικό ιατρό, [Υπεύθυνος: Καθηγητής Γ. Λυμούρης] εξαιρετικά αργά και προσεκτικά μέσα σε ένα χρονικό διάστημα άνω των 20 λεπτών. Στο τέλος της διαδικασίας εγένετο έκπλυση με 10ml φυσιολογικού ορού προς απομάκρυνση τυχόν ραδιενεργών καταλοίπων

(*) 1 French (F) ισούται με 0.013 της ίντσας, δηλ με ~0,33mm



Εικόνα 3. Έγχυση του ραδιοφαρμάκου, όπου η σύριγγα είναι θωρακισμένη με μολύβδινο κύλινδρο

στα τοιχώματα του καθετήρα **[Εικόνα 3]**. Μετά το τέλος της έγχυσης μικρό καθετηράκι παρέμενε στη φλεβική γραμμή για αιμοληψίες στα 30 λεπτά, στις 2, 4, 8 και 24 ώρες μετά τον καθετηριασμό, για δοσιμετρικούς υπολογισμούς. Για τους ίδιους λόγους εγένετο συλλογή ούρων 24ώρου.

Οι ασθενείς μετά τις συνεδρίες ακολουθώντας τους διεθνείς κανονισμούς “περί ακτινοπροστασίας”, παρέμεναν υποχρεωτικά επί 48ωρο σε ειδικά διαμορφωμένο και κατάλληλα θωρακισμένο μονόκλινο δωμάτιο, για ραδιο-μοριακές θεραπευτικές εφαρμογές, με δική του τουαλέτα για δοσιμετρικούς και ακτινοβιολογικούς λόγους. Με το εξιτήριο εδίδοντο εγγράφως οδηγίες **[Παράρτημα, Πίνακας 2]** στους ασθενείς για τις προφυλάξεις που έπρεπε να ακολουθήσουν προκειμένου να περιορισθεί η ακτινοβιολογική επιβάρυνση προς τα συνοδά μέλη και το περιβάλλον, βάσει του ποσοστού της δόσης ($\mu\text{Sv} / \text{hr}$), σε απόσταση 1 μέτρου από το σώμα του ασθενούς.

3. Αξιολόγηση / Δοσιμετρικό Πρωτόκολλο^{44, 45}

Αμέσως μετά την καθετηριασμό εγένοντο σπινθηρογραφήματα ολοκλήρου του σώματος σε προσθία και οπισθία λήψη, καθώς και σε καθυστερημένες λήψεις **24ώρου, 48ώρου, 72ώρου,** και **96** ωρών για δοσιμετρικούς λόγους. Η βιοκατανομή της ραδιενέργειας αξιολογείτο με υπολογισμό του μέσου όρου των κρούσεων των προσθίων και οπισθίων λήψεων στις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) των βασικών οργάνων και των όγκων [**Εικόνα 4**]¹⁹ . Περιοχές οργάνων που επιπροβάλλοντο μεταξύ των απεκλείοντο από την οριοθέτηση και την αξιολόγηση. Στη συνέχεια κατασκευάζοντο καμπύλες



Εικόνα 4. Δοσιμετρία: Οριοθέτηση των βασικών οργάνων

χρόνου-ενεργότητας για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος, βασισμένες στις συλλεγείσες σε αυτές, κρούσεις. Παράλληλα ελαμβάνοντο δείγματα αίματος στα 30 min, στις 2, 4, 8 και 24 ώρες προς υπολογισμό του χρόνου της ραδιενεργού παραμονής (residence time) στο αίμα και κατά επέκταση στον (ερυθρό) μυελό των οστών (MIRD, φυλλάδιο No 11). Επιπρόσθετα, εγένετο συλλογή ούρων επί ένα (το πρώτο) 24ωρο (MIRD, φυλλάδιο No 16). Με βάση την βιοκατανομή των δεδομένων από (α) τούς χρόνους παραμονής στον

όγκο και στα κρίσιμα όργανα, καθώς και από την (β) η απορροφούμενη δόση ανά μονάδα σωρευθείσης ενεργότητας (cumulated activity), υπελογίσθη ότι η μέση απορροφούμενη δόση ανά συνεδρία σε όγκο σφαιρικής μάζης **20gr** ανήρχετο σε **20.8 mGy/Bq**.

Οι ραδιοϊσοτοπικές ενδο-αρτηριακές εγχύσεις επανελαμβάνετο με μεσοδιαστήματα 5 έως 7 εβδομάδων, με προβλεπόμενο αριθμό έξι συνολικά συνεδριών. Πριν και μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος επραγματοποιείτο αξονική ή / και μαγνητική τομογραφία προς σύγκριση και αξιολόγηση της αγωγής. Υπερηχο-τομογραφία άνω κοιλίας που αποτύπωνε την σύσταση της ηπατικής βλάβης επανελαμβάνετο σε μηνιαία βάση και αποτελούσε το κύριο απεικονιστικό εργαλείο παρακολούθησης και εκτίμησης. Η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή βασίστηκε στα κριτήρια RECIST²³.

Οι ασθενείς παροτρύνοντο για τακτικό ανά 20ήμερο έλεγχο σε (α) γενικής αίματος, (β) ανά 3μηνο, σε λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος (ηπατικές δοκιμασίες- χολερυθρίνη), νεφρών (GFR), προσδιορισμού Χρωμογρανίνης-A (Cr-A) ορού (με μέθοδο RIA) και σε μεταθεραπευτική ανά 6μηνο παρακολούθηση.

Η υφή των όγκων εκτιμάτο και αξιολογείτο σύμφωνα με τα υπερηχοτομογραφικά ευρήματα ως και εκείνα της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία αξιολογείτο χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Όλοι οι ασθενείς ευρίσκοντο σε επαναλαμβανόμενη ανά 20ήμερο i.m. αγωγή με ανάλογο σωματοστατίνης μακράς δράσης (Sandostatin-LAR) των 30 ή 60 mg, δεν διέκοπταν αυτό το φάρμακο και ελαμβάνετο μέριμνα η λήψη της Sandostatin-LAR να πραγματοποιείται 15-20 ημέρες πριν και μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου.

Ενισχυμένη νεφροπροστασία επραγματοποιείτο με συνέγχυση 1000 cc διαλύματος αμινοξέων [Aminosteril N-Hepa 8%, Fresenius Kabi, Germany] και 75mg DTPA, διαλυμένου σε 200 ml φυσιολογικού ορού, αρχομένης 30 min πριν από την ραδιενεργό χορήγηση και διαρκούς περί τις 4 ώρες⁴⁵.

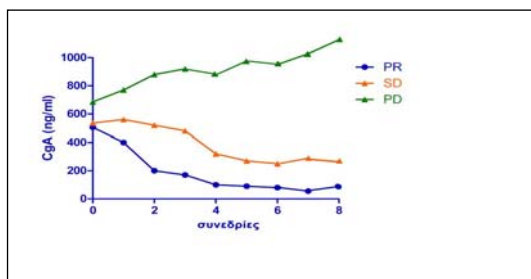
4. Στατιστική ανάλυση

Προς εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης συγκρίθηκε το μέγεθος και ο αριθμός των όγκων πριν και μετά το πέρας των συνεδριών, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST όπως προηγουμένως περιεγράφη²³. Η στατιστική ανάλυση εγένετο με τη μέθοδο GraphPad για λογισμικό Windows. Για τη στατιστική σύγκριση του αριθμού των οζιδίων και της διαμέτρου των, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Wilcoxon.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εγένοντο συνολικά 83 εγχύσεις του ραδιοπεπτιδίου n.c.a. Lu-177 DOTA-TATE, μετά από καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας [Παράρτημα, Πίνακας 3] σε 14 ασθενείς. Ο αριθμός συνεδριών, ανά ασθενή, ήταν 6 [με εξαίρεση τον υπ αρ 4, ο οποίος έλαβε 5 δόσεις] με μέση συνολική δόση ενεργότητας ανά ασθενή, **41.94 GBq**. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την διάρκεια της έγχυσης [π.χ. ελαφρά δυσφορία στην κοιλιακή χώρα, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, πτώση της πίεσεως, ερυθρότητα δέρματος στην περιοχή του στέρνου] ήσαν παροδικές και εξαφανίζοντο μετ ολίγον, χωρίς ιδιαίτερη παρέμβαση. Κανείς από τους 14 υπό αγωγή ασθενείς δεν ενεφάνισε πλήρη ανταπόκριση (CR). Σε 9 ασθενείς παρατηρήθη μερική ανταπόκριση (PR) στη θεραπεία, με σημαντική μείωση της διαμέτρου του όγκου. Σε 2 ασθενείς επετεύχθη σταθεροποίηση της νόσου. Τρεις ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπευτική αγωγή με αποτέλεσμα ο ένας να αποβιώσει (PD) 7 μήνες μετά τη θεραπεία, λόγω βαρείας αναπνευστικής ανεπαρκείας ενώ οι υπόλοιποι δύο 9 και 15 μήνες μετά από την τελευταία χορήγηση. Εδόθη συμπτωματική αγωγή στις πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες (υπόταση, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, τάση προς έμετο, πυρετική κίνηση,) που εμφανίσθηκαν μετά την ραδιοπεπτιδική έγχυση. Στις όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες (WHO 2-3 αιματολογική τοξικότητα) εδόθη ερυθροποιητίνη [40.000 μον. υποδορίως (s.c.)] σε 4, σε εβδομαδιαία βάση, ενώ σε 2 ασθενείς εγένετο μετάγγιση αίματος. WHO 1 αιματολογική τοξικότητα παρατηρήθη σε 8 γυναίκες, η οποία όμως ήταν αναστρέψιμη. Κανείς από τους ασθενείς δεν ενεφάνισε μυελοδυσπλασία ή ηπατοτοξικότητα, τουλάχιστον 40 μήνες μετά το πέρας της τελευταίας συνεδρίας. Η GFR και τα επίπεδα κρεατινίνης ήσαν μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια. Δεν σημειώθηκαν ορμονικές διαταραχές σε κάποιον ασθενή. Σε εκείνους όμως που

παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της νόσου σημειώθηκε σαφής μείωση της Cr-A ορού [Εικόνα 5], ενώ σε προοδευτικά επιδεινούμενες περιπτώσεις παρατηρήθηκε σημαντική άνοδος.



Εικόνα 5. Διακυμάνσεις Cr-A ορού ανάλογα με την (ανταπόκριση) πορεία της νόσου

1. Δοσιμετρία

Η εκτίμηση μέση δόση ακτινοβολίας μετά την ενδαρτηριακή έγχυση [^{177}Lu] DOTA-TATE βρέθηκε ως ακολούθως: 1) ηπατικοί όγκοι: 37.0 ± 0.23 mGy / MBq, 2) ήπαρ: $0,17 \pm 0.04$ mGy / MBq, 3) νεφροί: $0,44 \pm 0.09$ mGy / MBq, 4) σπλήνας: 1.6 mGy \pm $0.47/$ MBq και 5) μυελός των οστών: 0.034 ± 0.009 mGy / MBq. Όπως προαναφέρθηκε η κατά μέσο όρο απορροφούμενη δόση ανά συνεδρία σε σφαιρικό όγκο, μάζης 20 gr εκτιμήθηκε στα 20.88 mGy/MBq [MIRD pamphlet no. 16].

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

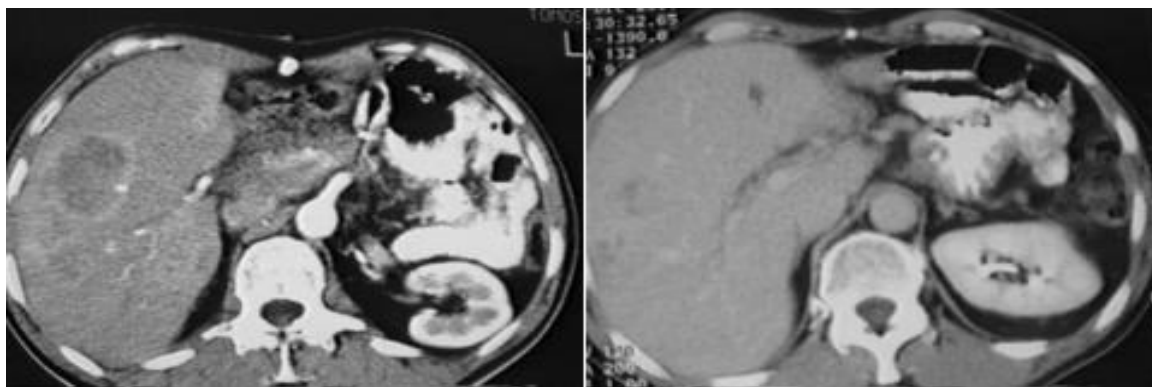
Γενικές αρχές και σύγκριση με τη διεθνή βιβλιογραφία

Μέχρι σήμερα λίγες είναι οι επιλογές για την αντιμετώπιση νευροενδοκρινούς χαρακτήρα γαστρο-εντερο-παγκρεατικών ηπατικών μεταστάσεων. Εκτός της χειρουργικής επέμβασης¹⁰⁶, της καυτηρίασης με ραδιοσυχνότητες¹⁰⁵ και του επιλεκτικού δια-αρτηριακού (χημειο-) εμβολισμού¹⁰⁴, η χρήση ραδιο-επισημασμένων αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη νέα μεθοδολογία.

Συστηματική χορήγηση ‘ελευθέρου φορέων’ Lu-177 DOTA-TATE, ως θεραπευτικό σχήμα ρουτίνας, άρχισε να διεξάγεται για πρώτη φορά στην Ελλάδα, όπως προελέχθη, στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Α΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας, αποκλειστικά μετά από επιλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας, από το 2011⁴⁵. Στην καθ ημάς μεθοδολογία, ακολουθήθηκε ενισχυμένη νεφροπροστασία, κατά την οποία, εκτός από την χορήγηση των διεθνώς καθιερωμένων αμινοξέων, συγχορηγήθηκαν **75mg DTPA** υπό μορφήν διαλύματος εντός φυσιολογικού ορού. Διεθνώς έχουν ήδη δημοσιευθεί αποτελέσματα και από άλλους ερευνητές^{50, 107-116} [Παράρτημα, Πίνακας 5], πλήν όμως με χρήση ‘μετά φορέων’ Lu-177 DOTA-TATE ενδοφλεβίως και όχι ενδο-αρτηριακά, όπως στη δική μας σειρά.

Η παρούσα μελέτη, συγκρινόμενη με τα διεθνή αποτελέσματα **υπερτερεί (α) στην ‘μερική ανταπόκριση’ (PR)** με ποσοστό περίπου 65%, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έναντι των ξένων αναφορών κατά τις οποίες κυμαίνεται από 25-60% (ποσοστού δηλ. χαμηλοτέρου των δικών μας αποτελεσμάτων) και **(β) με χαμηλότερο ποσοστό με ‘σταθεροποίηση της νόσου’ (SD)** που είναι έκδηλα υψηλότερο στους ξένους συγγραφείς.

Έχουν παρέλθει ήδη 40 περίπου μήνες από την ολοκλήρωση των ραδιοπεπτιδικών συνεδριών με ενδο-αρτηριακή χορήγηση ‘ελευθέρου φορέων’ Lu-177 DOTA-TATE , όπου από τους 14 καθετηριασθέντες ασθενείς, ύστερα από συνολικά 83 ενδο-αρτηριακές εγχύσεις, οι 3 απεβίωσαν (PD), μετά από 7, 9 και 15 μήνες από την τελευταία χορήγηση, 8 συνεχίζουν να παραμένουν με ‘μερική ανταπόκριση’ (PR) **[Εικόνα 6]**, ενώ 2 ευρίσκον-



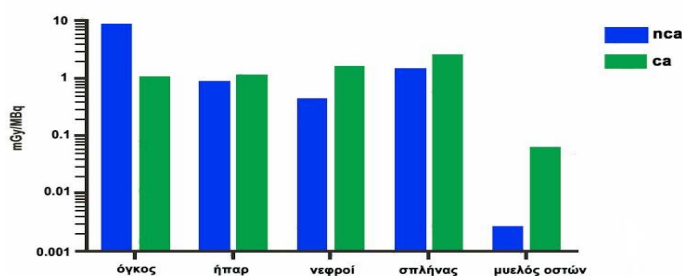
Εικόνα 6. Χαρακτηριστική εικόνα CT μερικής ανταπόκρισης (PR) πριν και μετά από ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος των 6 συνεδριών

ται σε ‘σταθερή κατάσταση’ (SD), όλοι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, σε ποσοστό άνω του 70% των μελετηθέντων ασθενών παρουσίασε κάποιο, ακτινολογικά επιβεβαιωμένο θεραπευτικό όφελος, υπολογιζομένου από το άθροισμα των περιπτώσεων σταθερής (SD) και μερικής ανταπόκρισης (PR) **[Παράρτημα, Πίνακας 3]**.

Η υπεροχή των αποτελεσμάτων των θεραπειών του Εργαστηρίου μας οφείλεται κατά πρώτο λόγο, στον διαφορετικό τρόπο εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής (ενδο-αρτηριακή έναντι ενδοφλέβιας), όπου βάσει δοσιμετρικών υπολογισμών, η μέση απορροφούμενη από τον όγκο δόση είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τις ενδοφλέβιες εφαρμογές **[Πίνακας 6]**.

	Intra-arterial infusion	Intravenous infusion
Liver dose	0.170 (mGy/MBq)	0.310 (m Gy / MBq)
Tumor dose	37.0 (mGy/MBq)	13.4 (m Gy /MBq)
Tumor / liver dose ratio	250.0*	43.2*
Tumor / kidney dose ratio	76.1	29.1

* Πίνακας 6 . Απορροφούμενη δόση εκτιμηθείσα για σφαιρική μάζα 10 gr



Γράφημα 1: Απορροφούμενη δόση οργάνων μετά από χορήγηση 'ελεύθερου φορέων' (n. c. a.) Lu-177 DOTATATE σε αντίστοιχη σύγκριση με 'μετά φορέων' c. a. Lu-177 DOTATATE

Εξίσου σοβαρός είναι κι ένας δεύτερος λόγος, κατά τον οποίον στο Εργαστήριό μας επιλέγεται Lu-177 'ελεύθερο φορέων' σε αντίθεση με την 'μετά φορέων' μορφή που χρησιμοποιήθηκε και συνεχίζει να χρησιμοποιείται από τα περισσότερα διεθνή κέντρα **[Γράφημα 1]**. Είναι στη Ραδιοχημεία γνωστό επακόλουθο, ότι τα 'άνευ φορέων' ραδιοϊσότοπα, υπερτερούν εκείνων 'μετά φορέων', διότι τα πρώτα επιδεικνύουν ισχυρότερη ακτινο-βιολογική επιβάρυνση στους ιστούς, έχοντας υψηλότερη γραμμική μεταφορά ενέργειας (**Linear Energy Transfer**).

Συγκεκριμένα το 'άνευ φορέων' Lu-177 εκτός της υψηλότερης γραμμικής μεταφοράς ενέργειας έχει πολύ μεγαλύτερη **ειδική ενέργεια (specific activity)** σε σύγκριση με το 'μετά φορέων', επιφέροντας κατ επέκταση πολλαπλάσιο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επίσης δεν περιέχει την πρόσμιξη Lu-177^m, με 160 ημέρες φυσικό χρόνο ημιζωής, που επιβαρύνει χωρίς λόγο τους ασθενείς.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση την εμπειρία που αποκτήθηκε από το (40 μηνών) μετά τη θεραπεία χρονικό διάστημα της σειράς αυτής (14 ασθενείς), ήταν εκτός εξαιρέσεων **μικρού έως μετρίου**, κατά WHO, **βαθμού** και **παροδικές** με κυριότερη εκείνης της μυελοτοξικότητας που απετέλεσε και το πιο συχνό εύρημα. Τουναντίον δεν παρατηρήθη κάποια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Διακρίναμε πρώιμες και άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διαδικασία της ραδιοπεπτιδικής έγχυσης, όπως πτώση της πίεσεως, ναυτία, τάση προς έμετο, κοιλιακή δυσφορία που παρήλθαν μετά το πέρας της χορήγησης αλλά και αμέσως μετά τη διαδικασία της ραδιοπεπτιδικής αγωγής, όπως έμετος και πυρετική κίνηση, όπου η συμπτωματική θεραπεία ήταν αρκετή. Στις όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρόσκαιρη, μικρού βαθμού (βαθμού I κατά WHO) τριχόπτωση παρατηρήθη σε 3 γυναίκες. Αιματολογικά σε 4 ασθενείς (μυελοτοξικότητα βαθμού II-III κατά WHO) εδόθη ερυθροποιητίνη [40.000 μον. υποδορίως (s.c.)], όπως προαναφέρθηκε, σε εβδομαδιαία βάση, ενώ σε δύο ασθενείς ήταν αναγκαία η μετάγγιση πλήρους αίματος (μυελοτοξικότητα βαθμού IV κατά WHO). Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι ασθενείς που ενεφάνισαν κάποιου βαθμού μυελοτοξικότητα είχαν στο ιστορικό τους χημειοθεραπευτική αγωγή, γεγονός που συνηγορεί ότι τα έμμορφα συστατικά του αίματος καθίστανται ευάλωτα από την επίδραση χημειοθεραπειών.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

-Με την πάνω από ζετία μεταθεραπευτική παρακολούθηση των ασθενών η αγωγή με ^{177}Lu DOTA-TATE αξιολογείται πέραν από απλά ικανοποιητική και αποτελεί δυναμική αγωγή στην αντιμετώπιση των ενδοκρινούς χαρακτήρα γαστρο-εντερο-παγκρεατικών όγκων.

-Οι σχετικά ολίγες, παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ραδιοπεπτιδικής θεραπείας αποδεικνύουν την ασφάλεια αλλά και την αποτελεσματικότητα της αγωγής με ^{177}Lu DOTA-TATE.

-Το υψηλό ποσοστό της μερικής ανταπόκρισης επιβεβαιώνει επίσης την υπεροχή της ενδο-αρτηριακής χορήγησης, καθιστώντας τα αποτελέσματα περισσότερο από ικανοποιητικά.

-Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί αποδεικνύουν το πλεονέκτημα της ενδο-αρτηριακής εφαρμογής στην αυξημένη απορροφούμενη δόση στον όγκο έναντι της ενδοφλεβίου χορήγησης, με παράλληλη μείωση της ακτινοβιολογικής επιβάρυνσης στα κριτικά όργανα, δηλ τον μελό των οστών και τους νεφρούς.

-Η προτίμηση στη χρήση λουτητίου- 177 'άνευ φορέων' επιφέρει άμεσα και σταθερά αποτελέσματα εξαιτίας της υψηλότερης ειδικής ενέργειας σε σύγκριση με εκείνην του 'μετά φορέων' ραδιο-φαρμάκου και κατ επέκταση της αποτελεσματικότητας της νεοπλασματικής του δράσης.

-Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι σημαντικά για τον τοπο-περιοχικό (loco-regional) έλεγχο ενός τέτοιου ιστοτύπου κακοηθειών. Επιπλέον, το σχετικά μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών αυτών (40 κατ εκτίμηση μηνών, μετά την τελευταία θεραπεία) με πολύ καλή ποιότητα ζωής, ελεύθεροι συμπτωμάτων, είναι πέραν από ικανοποιητικό και αφήνει χώρο για μια αξιόπιστη εκτίμηση του ποσοστού επιτυχίας ανάλογα με την ανταπόκριση. Απομένει να αξιολογηθεί, σε βάθος χρόνου, το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, να διερευνηθεί περαιτέρω μία πιθανή συνδυασμένη χρήση (κοκτέιλ) ραδιο-ϊσοτόπων με διαφορετικές εμβέλειες και ενέργειες, έτσι ώστε να καταστεί εφικτή η καταστροφή οποιουδήποτε μεγέθους νευροενδοκρινούς χαρακτήρα νεοπλασιών.

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20:157–198. doi: 10.1006/frne.1999.0183. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
2. Waser B, Tamma ML, Cescato R, Maecke HR, Reubi JC. Highly efficient in vivo agonist-induced internalization of sst2 receptors in somatostatin target tissues. *J Nucl Med.* 2009;50:936–941. doi: 10.2967/jnumed.108.061457. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
3. 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;27:273–282. doi: 10.1007/s002590050034. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
4. Maecke HR, Reubi JC. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med.* 2011;52:841–844. doi: 10.2967/jnumed.110.084236. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
5. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori.* 2010;96:806–809. [[PubMed](#)]
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol.* 2008;9:61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
7. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90:167–183. doi: 10.1159/000184855. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
8. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. Oncology Committee of the EANM. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1441–1448. doi: 10.1007/s00259-010-1473-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
9. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumor imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2004–2010. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
10. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978–985. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
11. Kerström G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:717–728. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.005. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

12. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated tumor/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:20–30. doi: 10.1159/000109876. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
13. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated colon and rectum tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:31–39. doi: 10.1159/000111036. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
14. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS, Pommier RF. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*. 2006;140:891–897. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.033. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
15. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87:47–62. doi: 10.1159/000111037. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
16. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol*. 2009;72:517–528. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.08.008. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
17. Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, Murthy R, Ahrar K, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:299–307. doi: 10.1007/s00270-007-9186-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
18. Ruzniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion*. 2000;62(Suppl 1):79–83. doi: 10.1159/000051860. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
19. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008;113:921–929. doi: 10.1002/cncr.23685. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
20. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:271–279. doi: 10.1097/COC.0b013e31815e4557. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
21. Ruzniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O’Toole D, Arnold R, Tomassetti P, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology*. 2004;80:244–251. doi: 10.1159/000082875. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

22. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:169–188. [[PubMed](#)]
23. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87:8–19. doi: 10.1159/000111034. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
24. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, 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;27:4656–4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
25. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors. *Digestion.* 2000;62(Suppl 1):92–97. [[PubMed](#)]
26. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol.* 1993;32:203–208. doi: 10.3109/02841869309083913. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
27. 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;68:227–232. doi: 10.1002/1097-0142(19910715)68:2<227::AID-CNCR2820680202>3.0.CO;2-I. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
28. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Martin JK, Jr, Nagorney DM, Kvols LK, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med.* 1994;120:302–309. doi: 10.7326/0003-4819-120-4-199402150-00008. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
29. Mani MA, Shroff RT, Jacobs C, Wolff RA, Ajani JA, Yao JC, et al. A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 Suppl; abstr 15550
30. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumors? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:637–642. doi: 10.1007/s00280-006-0306-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
31. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004;22:4762–4771. doi: 10.1200/JCO.2004.04.024. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
32. Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Öberg KE, Eriksson BK. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic

- tumors. *Neuroendocrinology*. 2008;88:53–58. doi: 10.1159/000117575. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
33. Moertel CG, Lefkopoulos M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326:519–523. doi: 10.1056/NEJM199202203260804. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
34. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117:268–275. doi: 10.1002/cncr.25425. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
35. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:401–406. doi: 10.1200/JCO.2005.03.6046. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
36. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90:214–219. doi: 10.1159/000225950. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
37. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus plus octreotide LAR vs placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 8):viii4.
38. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008;26:1316–1323. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6374. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
39. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501–513. doi: 10.1056/NEJMoa1003825. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
40. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:69–76. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2669. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
41. 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;364:514–523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
42. Patrick DL, Ferketich SL, Frame PS, Harris JJ, Hendricks CB, Levin B, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and

- Fatigue, July 15–17, 2002. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1110–1117. doi: 10.1093/jnci/djg014. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
43. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med.* 2002;32:110–122. doi: 10.1053/snuc/2002.31025. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
44. Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D, Mourikis D, Lyra M, Dimitriou P et al. Selective hepatic arterial infusion of In- 111-DTPA-Phe1-octreotide in neuro-endocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1827-37.
45. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, Paphiti MI, Lyra M, Gennatas K, Nikou G, Voros D, Pragulidis GP, Polydorou AA, Gouliamos A. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu] DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *QJNM* 2012 Dec;56(6):551.
46. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, et al. Pre-clinical comparison of [DTPAo] octreotide, [DTPAo,Tyr3] octreotide and [DOTAo,Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer.* 1998;75:406–411. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980130)75:3<406::AID-IJC14>3.0.CO;2-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
47. 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–66S. [[PubMed](#)]
48. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:R53–R73. doi: 10.1677/ERC-09-0078. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
49. Bodei L, Ferone D, Grana CM, Cremonesi M, Signore A, Dierckx RA, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:360–369. [[PubMed](#)]
50. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTAo,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:2124–2130. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2553. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
51. Bushnell DL, Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, et al. 90Y-Edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol.* 2010;28:1652–1659. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8585. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

52. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2011;29:2416–2423. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7873. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
53. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2011;52:1041–1047. doi: 10.2967/jnumed.110.085100. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
54. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1407–1416. doi: 10.1007/s00259-009-1115-z. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
55. Iten F, Müller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Mäcke HR, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6696–6702. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0935. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
56. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004;19:65–71. doi: 10.1089/108497804773391694. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
57. Iten F, Muller B, Schindler C, Rasch H, Rochlitz C, Oertli D, et al. [(90)Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer.* 2009;115:2052–2062. doi: 10.1002/cncr.24272. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
58. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005;46(Suppl 1):107S–114S. [[PubMed](#)]
59. Copyright©2009 National Marrow Donor Program and The Medical College of Wisconsin
60. 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;35:1847–1856. doi: 10.1007/s00259-008-0778-1. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
61. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2002;43:617–620. [[PubMed](#)]
62. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. (86YDOTA₀)-DPhe¹-Tyr³-octreotide (SMT487) – a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:510–518. doi: 10.1007/s00259-003-1117-1. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

63. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA] $_0$ -Tyr $_3$ -octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1038–1046. doi: 10.1007/s00259-004-1571-4. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
64. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1675–1682. doi: 10.1007/s00259-011-1826-9. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
65. Watkins J. Reactions to gelatin plasma expanders. *Lancet*. 1994;344:328–329. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91366-8. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
66. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1018–1031. doi: 10.1007/s00259-009-1282-y. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
67. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 2004;139:552–563. doi: 10.1001/archsurg.139.5.552. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
68. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:406–416. doi: 10.1089/cbr.2006.325. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
69. Radiochemie München RCM in co-operation with [Isotope Technologies Garching GmbH \(ITG\)](#)
70. Limouris GS, Poulantzas V, Troumpoukis N, Karfis I, Chondrogiannis S, Triantafyllou N, Gennimata V, Mouloupoulou LE, Patsouris E, Nikou G, Michalaki V. Comparison of ^{111}In -[DTPA $_0$] Octreotide Versus Non Carrier Added ^{177}Lu -[DOTA $_0$, Tyr $_3$]-Octreotate Efficacy in Patients With GEP-NET Treated Intra-arterially for Liver Metastases. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015 Dec.
71. Menda Y, O’Dorisio MS, Kao S, Khanna G, Michael S, Connolly M, et al. Phase I trial of ^{90}Y -DOTATOC therapy in children and young adults with refractory solid tumors that express somatostatin receptors. *J Nucl Med*. 2010;51:1524–1531. doi: 10.2967/jnumed.110.075226. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
72. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:411–428. [[PubMed](#)]
73. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2005;46:1023–1027. [[PubMed](#)]

74. RADAR (RA radiation Dose Assessment Resource) [Internet]. Available from: www.doseinfo-radar.com.
75. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. MIRD Pamphlet No.16. *J Nucl Med*. 1999;40:S37–S61. [[PubMed](#)]
76. Foster D, Barret P. Developing and testing integrated multicompartment models to describe a single-input multiple-output study using the SAAM II software system. In: Stelson A, Stabin M, Sparks R, editors. Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge Institute for Science and Education; 1996 May 7–10; Oak Ridge, TN: Associated Universities; 1998
77. Sgouros G. Dosimetry of internal emitters. *J Nucl Med*. 2005;46(Suppl 1):18S–27S. [[PubMed](#)]
78. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1138–1146. doi: 10.1007/s00259-009-1072-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
79. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med*. 2006;47:1467–1475. [[PubMed](#)]
80. 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*. 2010;54:37–51. [[PubMed](#)]
81. Minarik D, Ljungberg M, Segars P, Gleisner KS. Evaluation of quantitative planar ⁹⁰Y bremsstrahlung whole-body imaging. *Phys Med Biol*. 2009;54:5873–5883. doi: 10.1088/0031-9155/54/19/014. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
82. Walrand S, Flux GD, Konijnenberg MW, Valkema R, Krenning EP, Lhommel R, et al. Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: ⁸⁶Y or ⁹⁰Y imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:S57–S68. doi: 10.1007/s00259-011-1771-7. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
83. Forrer F, Uusijärvi H, Waldherr C, Cremonesi M, Bernhardt P, Mueller-Brand J, et al. A comparison of ¹¹¹In-DOTATOC and ¹¹¹In-DOTATATE: biodistribution and dosimetry in the same patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1257–1262. doi: 10.1007/s00259-004-1553-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
84. Rodrigues M, Traub-Weidinger T, Li S, Ibi B, Virgolini I. Comparison of ¹¹¹In-DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide and ¹¹¹In-DOTA-Ianreotide scintigraphy and dosimetry in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:532–540. doi: 10.1007/s00259-005-0020-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
85. Forster GJ, Engelbach MJ, Brockmann JJ, Reber HJ, Buchholz HG, Macke HR, et al. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin

- receptor positive tumours: comparison of ^{86}Y -DOTATOC and ^{111}In -DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1743–1750. doi: 10.1007/s002590100628. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
86. Helisch A, Förster GJ, Reber H, Buchholz HG, Arnold R, Goke B, et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ^{86}Y -DOTA-Phe $^1\text{-Tyr}_3$ -octreotide versus ^{111}In -pentetretotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1386–1392. doi: 10.1007/s00259-004-1561-6. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
87. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Macke HR, Krenning EP. Comparison of ^{111}In -DOTA-Tyr $_3$ -octreotide and ^{111}In -DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J Nucl Med*. 1999;40:762–767. [[PubMed](#)]
88. Hindorf C, Chittenden S, Causer L, Lewington VJ, Mäcke HR, Flux GD. Dosimetry for (90)Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:130–135. doi: 10.1089/cbr.2007.306. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
89. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [^{177}Lu -DOTAOTyr $_3$]octreotate: comparison with [^{111}In -DTPAo]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1319–1325. doi: 10.1007/s002590100574. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
90. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Bartolomei M, Chinol M, Mei R, et al. Dosimetry in patients undergoing ^{177}Lu -DOTATATE therapy with indications for ^{90}Y -DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:S102. doi: 10.1007/s00259-006-0151-1. [[Cross Ref](#)]
91. Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ^{177}Lu -DOTA-D-Phe $^1\text{-Tyr}_3$ -octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:212–225. doi: 10.1007/s00259-009-1216-8. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
92. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:9–15. doi: 10.1007/s00259-002-0982-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
93. de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, de Herder WW, Kam BL, van Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA $_0$,Tyr $_3$]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:749–755. doi: 10.1007/s00259-007-0691-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
94. Valkema R, Pauwels SA, 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;46:83S–91S. [[PubMed](#)]
95. Teunissen JJ, Krenning EP, de Jong FH, de Rijke YB, Feelders RA, van Aken MO, et al. Effects of therapy with [^{177}Lu -DOTA $_0$,Tyr $_3$]octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1758–1766. doi: 10.1007/s00259-009-1151-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

96. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumors of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1219–1227. doi: 10.1007/s00259-006-0355-4. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
97. Beutler D, Avoledo P, Reubi JC, Mäcke HR, Müller-Brand J, Merlo A, et al. Three-year recurrence-free survival in a patient with recurrent medulloblastoma after resection, high-dose chemotherapy, and intrathecal Yttrium-90-labeled DOTA₀-D-Phe₁-Tyr₃-octreotide radiopeptide brachytherapy. *Cancer*. 2005;103:869–873. doi: 10.1002/cncr.20822. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
98. Villard L, Romer A, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Schindler C, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:1100–1106. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2151. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
99. 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;38:1788–1797. doi: 10.1007/s00259-011-1833-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
100. Arnold R, Chen YJ, 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;90:227–233. doi: 10.1159/000225952. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
101. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979. Available from: http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf
102. Green S, Weiss G. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint, definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs*. 1992;10:239–253. doi: 10.1007/BF00944177. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
103. Van Persijn Van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem J. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456–1467. doi: 10.1007/s00330-009-1685-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
104. Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumours; a retrospective single-center analysis. *Digestion*. 2003;68:94–101.
105. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumours; at the threshold of major breakthrough. *Radiographics*. 2000;20:9–27.

106. Hellman P, Lundström T, Öhrvall V, Eriksson B, Skogseid B, Öberg K, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World JSurg.* 2002;26:991–97
107. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, Bodei L, Gariboldi L, Bartolomei M, Paganelli G: Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-177 DOTATATE, for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013; 597:347-354
108. Ezzidin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, Willinek W, Biersack H, Sabet A : Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with Lu-177 Octreotate in advanced grade 1 / 2 pancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 :925-933
109. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A Severi S, Monti M, Scarpi E, Donati C, Ianiello A, Matteucci F, Amadori D : Lu-177 Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 :1845-1851
110. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Felders RA: Radiolabelled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTAo, Tyr₃]octreotate in patients with endocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2754-62
111. Ezzidin S, Attasi M, Guhlke S, Khalaf F, Ezzidin K, Palmado H, Reichmann K: Targeted Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors using Lu-177 DOTA Octreotate with Prolonged Intervals. *J Nucl Med* 2007; 48 (Suppl 2) :394
112. Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, Kroiss A, Waitz D, von Guggenberg E: Individualized peptide-related radionuclide therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q JNMI* 2010 ; 54:92-99
113. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K: ¹⁷⁷Lu-[DOTA₀, Tyr₃]octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010; 116 (Suppl 4): 1084-1092
114. van Essen M, Krenning EP, Kam BLR, de Herder WW, Felders RA, Kweekwboom DJ: Salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51 (3): 383-390
115. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM: Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE: The IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(12): 2125-2135
116. Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, Turner JH: Phase II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2): 302-311

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Φυσική κατάσταση ασθενών κατά Karnofsky

Είναι σε θέση να έχουν κανονική δραστηριότητα και στην εργασία. Δεν χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα.	100	Κανονική φυσική κατάσταση. Κανένα παράπονο. Καμία ένδειξη ασθένειας.
	90	Είναι σε θέση να συνεχίσουν κανονική δραστηριότητα και στην εργασία. Ήσσονος σημασίας σημεία ή συμπτώματα της νόσου.
	80	Κανονική δραστηριότητα με προσπάθεια. Μερικά σημεία ή συμπτώματα της νόσου.
Αδυνατούν να εργαστούν. Είναι σε θέση να ζουν στο σπίτι και να φροντίζουν για πιο προσωπικές ανάγκες. Κάποιου βαθμού βοήθεια κρίνεται απαραίτητη.	70	Μπορούν να φροντίζουν τον εαυτό τους. Αδυνατούν να έχουν κανονική δραστηριότητα ή να κάνουν ενεργό εργασία.
	60	Απαιτείται περιστασιακή προσπάθεια, αλλά είναι σε θέση να φροντίσουν για τις περισσότερες από τις προσωπικές τους ανάγκες.
	50	Απαιτείται σημαντική βοήθεια και συχνή ιατρική περίθαλψη.
Ανίκανοι να φροντίσουν τον εαυτό τους. Απαιτούνται ισοδύναμα ιδρυματικής ή νοσοκομειακής περίθαλψης. Η νόσος συνήθως εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς.	40	Αναπηρία. Απαιτείται ειδική φροντίδα και βοήθεια.
	30	Σε σοβαρή αναπηρία. Εισαγωγή σε νοσοκομείο ενδείκνυται αν ο θάνατος δεν επίκειται.
	20	Πολύ άρρωστοι. Η εισαγωγή σε νοσοκομείο κρίνεται απαραίτητη. Έχουν ανάγκη ενεργού υποστηρικτικής αγωγής.
	10	Ετοιμοθάνατοι. Μοιραίες διαδικασίες που προχωρούν με ταχύ ρυθμό.
	0	Θάνατος

Πίνακας 2. Οδηγίες συμπεριφοράς των ασθενών μετά από θεραπεία με Lu-177 DOTA- TATE

Όνομα Ασθενούς:

Θεράπων Ιατρός: Τηλ επικοινωνίας: 210 7286232

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αριθμός συνεδρίας:	_____
Ημερομηνία χορήγησης:	_____ Ώρα: _____
Χορηγηθείσα ραδιενέργεια:	_____ mCi _____ MBq
Μέθοδος χορήγησης:	Με καθετηριασμό X Ενδοφλεβίως

ΕΞΙΤΗΡΙΟ

Ημερομηνία έκδοσης εξιτηρίου:	_____
Ρυθμός έκθεσης στο 1m από τον ασθενή (εξιτήριο)	_____ μSv/hr Ώρα: _____

ΟΙ ΠΑΡΟΥΣΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΥΟΥΝ ΝΑ ΙΣΧΥΟΥΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ .../.../.....

ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

1. Για τις επαφές, διάρκειας μεγαλύτερης της 1 ώρας, με άτομα του στενού οικογενειακού ή φιλικού περιβάλλοντος να διατηρείτε απόσταση μεγαλύτερη από 1 μέτρο έως τις/...../.....
 2. Να αποφύγετε τις επαφές (σε αποστάσεις μικρότερες από 1 μέτρο) με παιδιά και έγκυες γυναίκες έως τις/...../.....
 3. Να αποφύγετε τις στενές επαφές με το σύντροφο διάρκειας άνω της 1 ώρας ημερησίως έως τις...../...../.....
 4. Να αποφύγετε τις κοινωνικές επαφές διάρκειας άνω της 1 ώρας και απόστασης μικρότερης του 1 μέτρου έως τις/...../.....
 5. Μπορείτε να επιστρέψετε στη δουλειά στις/...../.....
 6. Θα πρέπει να κοιμάστε σε ξεχωριστό κρεβάτι σε απόσταση άνω του 1 μέτρου από άλλο άτομο έως τις/...../.....
 7. Θα πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη έως τις.....
 8. Για επαφές με άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών οι παραπάνω ημερομηνίες μειώνονται κατά ημέρες.
 9. Να αποφύγετε τη χρήση των μέσων μαζικής μεταφοράς διάρκειας μεγαλύτερης από λεπτά μέχρι τις
- ✓ **Σημείωση:** Για τις παραπάνω χρονικές περιόδους στενότερες επαφές (χειραψία ή ασπασμός του ασθενούς) με τον ασθενή είναι ΕΠΙΤΡΕΠΤΕΣ.

**ΑΝ ΕΧΕΤΕ ΚΑΠΟΙΑ ΑΜΦΙΒΟΛΙΑ ΝΑ ΖΗΤΑΤΕ ΤΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΤΟΥ
ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ**

Υπογραφή θεράποντος Ιατρού

Υπογραφή ασθενούς

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τελικά αποτελέσματα

A/A	ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΣΤΙΑ	ΑΡΙΘΜ i. a. ΕΓΧΥΣΕΩΝ	ΟΛΙΚΗ ΧΟΡΗΓ ΗΘΕΙΣ Α ΔΟΣΗ (GBq)	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ
1	ΚΑΤΕΛΕ	Θ	62	ενδκρ όγκος παγκρέατος	6	41.10	SD (40 μήνες μεταθεραπευτικά)
2	ΣΩΤΣΤΑ	Θ	82	καρκινοειδές λεπτού εντερου	6	50.89	SD (41 μήνες μεταθεραπευτικά)
3	ΡΙΖΜΑΡ	Θ	75	καρκινοειδές λεπτού εντερου	6	42.06	PD (7 μήνες μεταθεραπευτικά)
4	ΦΑΣΓΕΩ	A	63	ενδκρ όγκος παγκρέατος	5	35.00	PD (15 μήνες μεταθεραπευτικά)
5	ΤΕΓΧΡΗ	A	62	ενδκρ όγκος παγκρέατος	6	41.76	PD (9 μήνες μεταθεραπευτικά)
6	ΓΕΩΙΩΑ	A	71	ενδκρ όγκος παγκρέατος	6	40.44	SD (40 μήνες μεταθεραπευτικά)
7	ΦΡΥΔΗΜ	Θ	61	καρκινοειδές λεπτού εντερου	6	42.60	PR (41 μήνες μεταθεραπευτικά)
8	ΧΡΗΠΑΝ	A	59	καρκινοειδές λεπτού εντερου	6	42.48	PR (39 μήνες μεταθεραπευτικά)
9	ΜΑΝΕΥΓ	Θ	54	καρκινοειδές λεπτού εντερου	6	41.52	PR (40 μήνες μεταθεραπευτικά)
10	ΜΠΗΘΕΟ	A	57	αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας	6	42.00	PR(39 μήνες μεταθεραπευτικά)
11	ΠΑΝΚΩΝ	A	33	ενδκρ όγκος παγκρέατος	6	42.12	PR (41 μήνες μεταθεραπευτικά)
12	ΠΟΥΜΑΡ	Θ	65	αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας	6	42.00	PR (30 μήνες μεταθεραπευτικά)
13	ΚΟΡΑΘΗ	Θ	60	αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας	6	42.48	PR (40 μήνες μεταθεραπευτικά)
14	ΛΕΟΕΛΕ	Θ	54	καρκινοειδές πνεύμονος	6	40.80	PR (40 μήνες μεταθεραπευτικά)

Author	Ref no	Pts no	Tumor response			
			CR	PR	SD	PD
Kweekeboom DJ: JCO 2005 ; 23(12) : 2754- 62	110	125	3 (2%)	56 (45%)	44 (35%)	22 (18%)
Ezzidin S: J Nucl Med 2007; 48 (Suppl 2) :394	111	25	0	13(52%)	10 (40%)	2 (8%)
Kweekeboom DJ: JCO 2008; 26(13) : 2124-30	50	310	5 (2%)	137 (44%)	107 (35%)	61 (20%)
Gabriel M: Q JNMI 2010 ; 54:92-99	112	55	0	23 (42%)	19 (35%)	13 (24%)
Garkavij M: Cancer 2010 ; 116(Suppl 4) : 1084-92	113	12	0	5 (42%)	5 (42%)	2 (17%)
van Essen M: JNM 2010 ; 51(3) :383-90	114	33	0	8 (25%)	10 (30%)	15 (45%)
Bodei L: E J N M M I 2011 ; 38: 2125-2135	115	51	1 (2%)	27 (53%)	14 (27%)	9 (18%)
Claringbold PG: E J N M M I 2011 ; 38:302-11	116	25	0	6(24%)	17 (70%)	1 (6%)
Limouris GS: Q JNMI 2012;56:551-8	45	14	0	9(65%)	2(21%)	3 (14%)
Sansovini M : Neuroendocrinol 2013;597:347-354	107	52	4(8%)	11(21%)	27(52%)	10(19%)
Ezzidin S: J Nucl Med 2014; 41 :925-933	108	68	0	41(60%)	17(25%)	10(15%)
Paganelli: J Nucl Med 2014; 41 :1845-1851	109	43	3(7%)	0	33(77%)	7(16%)

Πίνακας 5. Συγκριτικά αποτελέσματα θεραπειών με Lu-177 DOTA-TATE, από συγγραφείς της τελευταίας 10ετίας. Επισημαίνεται ότι η ειδοποιός διαφορά της σειράς του Εργαστηρίου μας με τα καταχωρημένα Κέντρα είναι ότι εμείς χρησιμοποιήσαμε Lu-177 ‘ελεύθερο φορέων’, ενδο-αρτηριακά, σε αντίθεση με τα ως άνω κέντρα που χρησιμοποίησαν Lu-177 ‘μετά φορέων’, ενδοφλεβίως⁴⁵

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΚΟΠΟΣ: Οι ηπατικές μεταστάσεις νεοπλασιών νευροενδοκρινούς χαρακτήρα, συνδέονται, με μειωμένα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, παρά την αργή εξέλιξη αυτών των νεοπλασιών, ενώ η χειρουργική εξαίρεση τους καθίσταται δυσχερής, καθώς τη στιγμή της διάγνωσης η μεταστατική νόσος είναι εκτεταμένη και αφορά συνήθως το σύνολο των ηπατικών λοβών. Οι, όλο και συχνότερες εφαρμοζόμενες εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι, αποσκοπούν στη παράταση της επιβίωσης και τη μείωση του φορτίου όγκου στο ήπαρ και περιλαμβάνουν τον εμβολισμό / χημειοεμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας και/ή την θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες σε συνδυασμό ή όχι με χειρουργική θεραπεία. Τα τελευταία έτη, μελέτες πάνω στο ρόλο των ρυθμιστικών πεπτιδίων και των πεπτιδικών υποδοχέων των καρκινικών κυττάρων οδήγησαν στην ανάπτυξη πρωτοποριακών θεραπευτικών στρατηγικών. Η χορήγηση υψηλών δόσεων ραδιοσημασμένων πεπτιδικών αναλόγων έχει βρει εφαρμογή και στην ευρύτερη κατηγορία των νευροενδοκρινικών νεοπλασιών. Το σημασμένο με Lu 177 πεντετριοτίδιο (συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, υποδοχείς της οποίας υπερεκφράζονται στην επιφάνεια των νευροενδοκρινικής προέλευσης καρκινικών κυττάρων), μετά τη δέσμευση του από τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, εισέρχεται με αυτόν στο εσωτερικό του νεοπλασματικού κυττάρου παραμένοντας για ικανό χρονικό διάστημα, τόσο όσο χρειάζεται για να προκαλέσει μη επιδιορθώσιμες βλάβες στο κυτταρικό DNA. Ταυτόχρονα, εκτός από την καταγραφόμενη σπινθηρογραφικά ακτινοβολία γ, το Lu 177 εκπέμπει κατά τη διάσπαση του, β ακτινοβολία που είναι ιδιαίτερα ραδιοτοξική όταν βρεθεί εγγύς του κυτταρικού DNA. Στην παρούσα κλινική έρευνα, περιγράφουμε την εφαρμογή ενδαρτηριακής χορήγησης του ραδιοπεπτιδίου μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας ως μεθόδου θεραπευτικής αντιμετώπισης ηπατικών μεταστάσεων νευροενδοκρινούς χαρακτήρα νεοπλασιών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Εξετάσθησαν 14 συνολικά ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις νευροενδοκρινικής προέλευσης και ενδείξεις προόδου της νόσου κατά το προηγηθέν της εφαρμογής της θεραπείας χρονικό διάστημα. Εγένοντο 83 ραδιοπεπτιδικές εγχύσεις μετά από αντίστοιχους καθετηριασμούς της ηπατικής αρτηρίας. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί προοπτικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού πρωτοκόλλου μετά από χρήση Lu-177-DOTA-TATE σε βάθος χρόνου για πρώτη φορά στη χώρα μας (σήμερα, 40 περίπου μήνες μετά την ολοκλήρωση και του τελευταίου θεραπευτικού σχήματος).

Κριτήρια Επιλεξιμότητας Θεραπευτικού Πρωτοκόλλου:

1. Ανεγχείρητες νεοπλασίες νευροενδοκρινούς χαρακτήρα, μετασταθείσες αποκλειστικώς και μόνο στο ήπαρ και επιβεβαιωμένες ιστολογικά με βιοψία λεπτής βελόνης (ανεξαρτήτως αριθμού αυτών).

2. Αποτυχία οιαδήποτε φαρμακευτικού σχήματος ή διακοπή αυτού λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

3. Δείκτης Karnofsky μεγαλύτερος του 60.

4. Αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος των 70×10^9 κυττάρων·L⁻¹, τιμή αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των $10 \text{ gr} \cdot \text{dL}^{-1}$ και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μεγαλύτερος των $3 \cdot 10^3$ κυττάρων·dL⁻¹.

5. Τιμή κρεατινίνης ορού μικρότερης των $1,2 \text{ mgr} \cdot \text{dl}^{-1}$ ή τιμή κάθαρσης κρεατινίνης μεγαλύτερη των $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (υπολογισμός βάσει του τύπου MDRD).

6. Παρουσία υψηλής πυκνότητας υποδοχέων σωματοστατίνης στις μεταστατικές ηπατικές εστίες στο αρχικό διαγνωστικό σπινθηρογράφημα (ύστερα από έγχυση $180\text{-}230 \text{ MBq Lu-177 DOTA TATE}$), με ταυτόχρονη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου $>130\%$ από την μεταστατική εστία σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα που αντιστοιχεί σε στάδιο 4 σύμφωνα με οπτική κλίμακα, ακολούθως προς τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2003 της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου, με αριθμό *M-25 / 17-02-2011*, ενώ όλοι οι ασθενείς οφείλουν να δώσουν τη γραπτή συγκατάθεσή τους προκειμένου να συμμετάσχουν στο εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο.

Θεραπευτικό Σχήμα: Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν συνολικά 6 συνεδρίες, με μεσοδιάστημα 5 - 7 εβδομάδων. Κατά την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε CT ή/και MRI τομογραφία καθώς και υπερηχογραφικό έλεγχο (που αποτελούν τις εξετάσεις αναφοράς της, προ εφαρμογής της θεραπείας, κατάστασης). Ο υπερηχογραφικός επαναλαμβάνετο, αμέσως πριν από κάθε συνεδρία και αποτέλεσε την κύρια εξέταση παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Επαναληπτική CT ή/και MRI τομογραφία επραγματοποιήθη μετά το πέρας της θεραπείας. Η ανταπόκριση στο θεραπευτικό σχήμα εξετιμήθη βάσει των κριτηρίων RECIST. Οι πέντε μεγαλύτερες μεταστατικές εστίες στο ήπαρ εκλαμβάνοντο ως εστίες-στόχοι και συνεκρίνοντο στην αρχή και στο τέλος του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού σχήματος με τις ακόλουθες εκβάσεις:

- _εξαφάνιση των εστιών: πλήρης ανταπόκριση της νόσου
- _τουλάχιστον 30% μείωση της τιμής της διαμέτρου της μεγίστης εστίας: μερική ανταπόκριση της νόσου
- _σταθερά νόσος
- _τουλάχιστον 20% αύξηση της τιμής της διαμέτρου της μεγίστης εστίας: επιδείνωση της νόσου.

Παράλληλα εξετιμήθη η τοξικότητα του θεραπευτικού σχήματος στο ήπαρ, τους νεφρούς και το μυελό των οστών βάσει των κριτηρίων του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας. Διενεργήθηκαν δοσιμετρικές μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η υπεροχή του συγκεκριμένου τρόπου χορήγησης σε σχέση με την κλασική ενδοφλέβια χορήγηση, μέθοδος που εφαρμόζεται σε όλα σχεδόν τα τμήματα Πυρηνικής Ιατρικής ανά τον κόσμο.

Οι ασθενείς ενοσηλεύθησαν σε ειδικά θωρακισμένο για ραδιοϊσοτοπικές θεραπείες μονόκλινο δωμάτιο, επί 24ωρο τουλάχιστον.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι σημαντικά για τον τοπο-περιοχικό (loco-regional) έλεγχο ενός τέτοιου ιστοτύπου κακοηθειών. Επιπλέον, το σχετικά μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών αυτών (40 κατ εκτίμηση μηνών, μετά την τελευταία θεραπεία) με πολύ καλή ποιότητα ζωής, ελεύθεροι συμπτωμάτων, είναι πέραν από ικανοποιητικό και αφήνει χώρο για μια αξιόπιστη εκτίμηση του ποσοστού επιτυχίας ανάλογα με την ανταπόκριση. Απομένει να αξιολογηθεί, σε βάθος χρόνου, το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών αυτών. Επιπρόσθετα, να διερευνηθεί περαιτέρω μία πιθανή συνδυασμένη χρήση (κοκτέιλ) ραδιοϊσοτόπων με διαφορετικές εμβέλεις και ενέργειες, έτσι ώστε να καταστεί εφικτή η καταστροφή οποιουδήποτε μεγέθους νευροενδοκρινούς χαρακτήρα νεοπλασιών.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of Lu-177-DOTA-TATE infusions after selective catheterization of the hepatic artery in inoperable metastasised liver, sst2 receptor-positive neuroendocrine tumours due to the effect of β - emission, minimising in parallel the toxicity of non-target tissue.

Methods: The average dose per session administered monthly to each patient (14 cases in total) was 6.3 ± 2.3 GBq. Repetitions did not exceed 6-fold. Response assessment was classified according to the Response Evaluating Criteria in Solid Tumours. CT/ MRI scans were performed as baseline before, during and after the end of treatment, and monthly ultrasound images for follow-up measurements. Toxicity (World Health Organization criteria) was measured using blood and urine tests of renal, hepatic and bone marrow function.

Results: None patient was achieved complete response[CR], partial response[PR] was shown in 9/14 (65%), and disease stabilization[SD] in 2/14 (14%) patients; three patients (21.0%) did not respond [PD]. Grade 1 erythro-, leuko- and thrombo-cytopenia occurred in 8 cases, grade 2-3 in 4 cases and blood transfusion (grade 4) in 2.

Conclusion: In unresectable metastatic liver lesions positive for somatostatin receptors repeated, trans-hepatic high doses of Lu-177-DOTA-TATE show an effective therapeutic outcome. No nephro- or liver- toxicity has so far been observed. The observed myelo- toxicity was appropriately managed.

Keywords: Lu-177-DOTA-TATE, Therapeutic infusions, Hepatic artery catheterization

ΤΕΛΟΣ