

Radyonüklid Tedavi Sonrasında Renal Toksisite

Renal Toxicity After Radionuclide Therapy

© Nalan Alan Selçuk, © Türkey Toklu

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

Öz

Radyonüklid tedavilerin hayatımıza girmesiyle birlikte böbrek ve kemik iliği gibi kritik organlarda toksisite ihtimalleri artmaktadır. Her ne kadar radyonüklid tedavi gibi hedefe yönelik tedavilerde bu toksisite oranları nispeten düşük olsada, başta böbrekler olmak üzere bir takım organlar radyasyondan etkilenmektedir. Renal toksisite açısından en fazla risk oluşturan radyonüklid tedavilerin başında, nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan Lu-177 veya Y-90 gibi beta yayıcı radyoizotoplarla işaretli [DOTA0, Tyr3]-octreotate (DOTATATE) veya DOTATOC gibi somatostatin analogları ile gerçekleştirilen Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi ve kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde kullanılan Lu-177 veya Ac-225 gibi beta veya alfa partikülü yayan izotoplarla işaretlenen prostat spesifik membran antijeni tedavisi gelmektedir. Bu radyoaktif moleküllerin böbreklerdeki yoğun tutulumu ve uzun süre kalması, terapötik etkinliği riske sokan potansiyel böbrek radyasyon toksisitesi hakkında endişe uyandırmaktadır. Bu derlemede, başta Lu-177 ve Y-90 olmak üzere radyoaktif izotoplarla işaretli peptid tedavisi sonrası ortaya çıkan nefrotoksisite ve bu toksisiteyi azaltmak için ortaya çıkan terapötik seçenekler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek toksisitesi, radyonüklid tedavi, dozimetri

Abstract

With the introduction of radionuclide therapies, the probability of toxicity has increased in critical organs such as kidney and bone marrow. Although these toxicity rates are relatively low in targeted therapies such as radionuclide therapy, a number of organs, especially the kidneys, are affected by radiation. Radionuclide therapies that led to the major risk for renal toxicity are neuroendocrine tumor treatment with beta-emitting radioisotopes (Lu-177 and Y-90) labeled with [DOTA0, Tyr3]-octreotate (DOTATATE), and prostate cancer treatment with alpha or beta emitters, such as Lu-177 or Ac-225, labeled with prostate specific membrane antigen. The intense uptake and prolonged retention of these radioactive molecules in the kidneys raise concerns about the potential toxicity of kidneys by radiation that puts therapeutic efficacy at risk. In this review, nephrotoxicity resulting from radionuclide therapy, particularly Lu-177 and Y-90, and therapeutic options to reduce the toxicity are discussed.

Keywords: Renal toxicity, radionuclide therapy, dosimetry

Giriş

Son yirmi yıldır, radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar, ligantlar, düşük moleküler ağırlıklı peptitler terapötik amaçlı radyonüklid (RN) tedavilerde kullanılmaktadır. RN tedavilerde amaç geleneksel

kemo ve radyoterapiden farklı olarak kanser tedavisinde hedefe yönlendirilmiş tedavi yaklaşımını kullanmaktadır. Radyasyon, 1800'lü yılların sonlarında bulunuşuyla hayatımızın bir parçası haline gelmiştir. Genel olarak bakıldığında radyasyon zararlı gibi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanselcuk@yeditepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gözükse de doğru yerde doğru miktarda kullanıldığı zaman tıbbi uygulamalarda bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bundan 6 yüzyıl önce Paracelsus'un söylediği 'ilaç ile zehir arasındaki en büyük fark miktarıdır' cümlesiyle açıklanacağı gibi biz radyasyonun miktarını ve kullanım yerini doğru bir şekilde ayarlarsak tıpta başarı ile kullanabiliriz. Radyoterapide olduğu gibi RN tedavilerin de temel amacı sağlıklı dokuyu en az radyasyon hasarına uğratarak hedef doku olan tümörlü dokuya yüksek hasarın verilmesini sağlamaktır. Ancak bunu ayarlamak o kadar da kolay olmamaktadır. Hedef dokuya ulaşan akıllı moleküller ile radyoizotoplar işaretlenerek bu amaca kısmen ulaşılmaktadır. Radyoizotoplarla yapılan tedavilerde hastalara verilebilecek en yüksek aktivite değerini sınırlayan hedef dışı organlar genellikle böbrekler ve kemik iliğidir (1,2).

Renal toksisite açısından en fazla risk oluşturan RN tedavilerin başında, nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılan Lu-177 veya Y-90 gibi beta yayıcı radyoizotoplarla işaretli [DOTA0 ,Tyr3]-octreotate (DOTATATE) veya DOTATOC gibi somatostatin analogları ile gerçekleştirilen Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT) ve benzer şekilde kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde kullanılan Lu -177 veya Ac-225 gibi beta veya alfa partikülü yayan izotoplarla işaretlenen prostat spesifik membran antijeni tedavisi gelmektedir (3,4). Bu radyoaktif moleküllerin böbreklerdeki yoğun tutulumu ve uzun süre kalması, terapötik etkinliği riske sokan potansiyel böbrek radyasyonu toksisitesi hakkında endişe uyandırmaktadır.

Eksternal radyoterapi çalışmalarından elde edilen bilgilere göre böbreklerin tolere edebilecekleri en yüksek soğurulan doz miktarı 23-25 Gray (Gy) aralığındadır. National Council on Radiation Protection and Measurements'e göre böbreklerin 23 Gy'lık bir radyasyona maruz kalması durumunda, 5 yıl içerisinde hastaların %5'inde (TD_{5/5}) deterministik etkilerin ortaya çıkmasına yol açacağı bildirilmektedir (5). Bu nedenlerle RN tedavilerde toksisiteden kaçınabilmek ve tedavi etkinliğinden ödün vermemek için radyasyon dozimetrisi yapmak elzem hale gelmektedir.

Bu derlemede, başta Lu-177 ve Y-90 olmak üzere radyoaktif izotoplarla işaretli peptid tedavisi sonrası ortaya çıkan nefrotoksosite ve bu toksisiteyi azaltmak için ortaya çıkan terapötik seçenekler tartışılmıştır.

Radyonüklid Tedavi Sonrası Renal Toksikite

1980'li yılların sonlarında bir somatostatin analogu olan oktreotidin sentezi ve klinik kullanımıyla,

somatostatin reseptör (SSR) eksprese eden nöroendokrin tümörlerin (NET) tanısında ve tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. SSR tedavisi veya PRRT ilk olarak In-111 oktreotit ile yapılmış olup düşük tedavi etkinliği nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. Sonrasında Y-90 DOTA-TOC ([90Y-DOTA0,Tyr3]- oktreotid) kullanılmıştır. Y-90 işaretli peptitler ile de etkin sonuçlar alınmış olunmakla birlikte yan etkilerinin yüksekliği tedavinin tekrarlanabilirliğine engel olmaktadır (6). Ayrıca PRRT'de belirtilen renal ve kemik iliği toksisitesine büyük ölçüde Y-90 ile işaretli peptitler kullanıldığında karşılaşılmaktadır. Günümüzde ise Lu-177 ile işaretli DOTA-TATE [Lu-177 DOTA0,Tyr3]-octreotate) düşük yan etki ve yüksek tedavi etkinliğinden dolayı en yaygın olarak tercih edilen radyofarmasötik olmuştur (7).

Valkema ve ark. (8) In-111 oktreotit ile tedavi ettikleri 50 hastalık çalışmada 100 GBq'e kadar olan aktivite miktarında, ki bu böbreklerin toplamda 45 Gy doz soğurmasına tekabül etmektedir, renal toksisite ile karşılaşmamışlar ve proteinüri veya kreatinin klirens düzeyinde herhangi bir değişiklik izlememişlerdir. Böbreklerin tolere edebileceği bu değer eksternal radyoterapi ile karşılaştırıldığında iki katına tekabül etmektedir. PRRT sonrası ilk nefrotoksosite olguları Otte ve ark. (9) tarafından Y-90 DOTA-TOC tedavisi sonrası bildirilmiştir. Bu çalışmada 29 hastanın 4'ünde renal toksisite gözlenmiş ve 2'sinde kalıcı renal yetmezlik gelişmiştir.

Bodei ve ark. (6) yaptıkları bir çalışmada, özellikle 60 yaş üstü, hipertansiyonlu, diyabetli ve bazal renal fonksiyon bozukluğu olan kişilerin, Y-90 somatostatin analogları ile yapılan PRRT sonrası renal toksisite açısından yüksek riske sahip olduğunu bildirilmiştir. Aynı grup Lu-177 octreotate ve/veya Y-90 octreotide ile tedavi edilen 807 hasta ile yaptıkları daha güncel bir çalışmada ise kalıcı nefrotoksosite açısından hipertansiyon varlığının temel risk olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada nefrotoksosite ifadesi renal fonksiyonlardaki uzamalar ihmal edilerek yan etki için yaygın terminoloji kriterleri sınıflamasına göre kategorik olarak yapılmıştır. Bu renal toksisite ifadesini kısmen basitleştirmektedir. Aynı grup çalışmalarında Lu-177 octreotate tedavi sonrası yıllık kreatinin klirensinde %3 azalma tespit etmişler ve hiçbir hastada %20 üzerinde bir düşüklüğe rastlamamışlardır. Lu-177 octreotate ile tedavi edilen hastaların %14'ünde kreatinin değerlerinde tekrar düzelleme izlemişlerdir.

Valkema ve ark. (2) da Lu-177 octreotate tedavi sonrası kreatinin klirensinde düşüklük izlenen 37 hastanın böbrek fonksiyonlarını analiz etmişler ve PRRT sonrasında kreatinin klirensinde bu düşüşe yol

açan faktörün altında yatan hipertansiyon olduğunu göstermişlerdir.

RN tedavi sonrası renal fonksiyon değerlendirmede inulin ile glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri altın standart olmasına rağmen klinik kullanım zorluğu nedeniyle klinik pratikte kullanılmamaktadır. Bunun yerine rutin pratikte Tc-99m-MAG3 ile renal fonksiyon değerlendirmesi yapılmaktadır (11). Ancak bu metotlar zaman gerektiren ve maliyeti yüksek metotlar olduğu için her hastaya uygulanması zor olmaktadır. Bu nedenle birçok merkezde sadece kan glomerüler filtrasyon hızı değerlerine bakarak renal toksisite hakkında fikir sahibi olunabilir. Ancak bu yöntem de tedaviyi ne kadar süre verileceği nerde durulacağı konusunda yetersiz kalabilmektedir. Bu yüzden günümüzde gerek renal toksisite gerekse de kemik iliği toksisitesi açısından dozimetrik yöntemler ön plana gelmektedir. Dozimetrik yöntemlerle böbreklerin toplamda alacağı kümülatif dozlar hesaplanabilmektedir. Böylece tedavinin kaç seans daha verilebileceği nerede kesilmesi gerektiği ön görülebilmektedir.

PRRT de kullanılan radyasyon toksisite-doza etki modelleri hali hazırda eksternal radyoterapiden (EBRT) yola çıkılan temel bilgilerden elde edilen değerlerdir. Geçmişte EBRT için geç dönem böbrek radyasyon hasarı eşik değeri 23 Gy (12) iken güncel kılavuzlarda radyasyon ilişkili böbrek hasarı için tolere edilebilen doz değeri 18 Gy olarak belirtilmektedir (13). Eksternal radyoterapi için, maksimum 18 Gy'e ulaşacak şekilde her bir fraksiyonda 2 Gy verildiğinde 5 yıl içinde %5 oranında radyasyon nefropatisi gelişebileceği ön görülmektedir. Özellikle Y-90 DOTA-TOC tedavisinde böbreklerin eriştiği dozlar genellikle radyosensitivite sınırına dayandığı için kritik organ haline gelmektedir. Renal radyasyon, özellikle böbrek proksimal tübüllerinde kullanılan peptidlerin reabsorbsiyonundan dolayı bu yapılarda olmaktadır. Bu amaçla arjinin ve lizin gibi aminoasit bileşikler verilip kompetasyona girerek böbreklerin peptid reabsorbsiyonu engellenir ve böbreklerin maruz kalacağı radyasyon miktarı azaltılır (14,15). Böbrek koruyucu tedavilere rağmen özellikle Y-90 DOTA-TOC ile RN tedavisi sonrasında renal fonksiyon kaybı yıllar içerisinde görülebilmektedir.

Sporadik gecikmiş böbrek yetmezliği olguları, özellikle de böbrek koruması olmayan çok az sayıda 7,2 GBq/m² üzeri aktivite alan olgularda gözlemlenmiştir (16,17). Yapılan çalışmalarda peptitlerin böbrek interstisyumundaki yüksek oranda birikimini azaltmak için kullanılan L-lisin ve L-arjinin gibi aminoasit süspanسیونlarının renal tübülüslerde kompasyona

girerek %9 ile %53 oranında renal dozu azalttığı gösterilmiştir (15,16). Amino asit infüzyon süreleri 10 saate kadar uzatıldığında böbrek dozları %39 oranında daha da azalmaktadır. Böbrek korumasına rağmen, PRRT sonrası uzun vadede (1 ile 5 yıl sonrasında) böbrek fonksiyon kaybı olabilir.

Önerilen amino asit uygulama prokolleri aşağıdaki gibidir (18):

- Tek gün 50 g protokolü: 50 g arjinin ve lizin içeren solüsyon (25:25 g) 2 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30 dakika önce başlanır ve 4 saat boyunca devam edilir.

- Üç gün 25 g protokolü: Tedavinin birinci günü 25 gram lizin 1 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30-60 dk önce başlanır ve 4 saat boyunca devam eder. Bu solüsyonun bitmesinin ardından tedavinin ikinci ve üçüncü günü içerisinde 12,5 gram lizin olan 500 mL %0,9 NaCl solüsyonu günde iki kez en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanır. Bu protokol böbrek korumasını devam ettirirken amino asit uygulamasının yan etkilerin en az düzeyde kalmasını sağlar ve hasta seçimi buna göre yapılmalıdır.

- Üç gün 50 g amino asit protokolü: Tek gün protokolüne ilave olarak ikinci ve üçüncü günlerde 12,5 gram lizin içeren 500 ml %0,9 NaCl solüsyonunun en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde günde iki kez uygulanır.

- Tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolü: Tek gün protokolüne ek olarak tedaviden 10 dakika önce 0,02 mL/kg gelofusine intravenöz bolus olarak uygulanır.

Fonksiyon gösteren tek böbreği bulunan olgularda da böbrek fonksiyonu normal sınırlarda ise PRRT güvenle uygulanabilir. Ancak tek böbrekli olgularda uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği (efektif renal plazma akımında %2-30 azalma) bilinmektedir (19).

Bodei ve ark. (6) çalışmalarında kreatinin klirensinde Y-90 DOTATOC ile tedavi sonrasında yılda ortalama %7,3 oranında, Lu-177 DOTA-TATE tedavisi sonrasında ise %3,8 oranında bir düşüş gözlemlenmiştir. RN tedavi sonrası böbreklerin absorbe ettiği kümülatif radyoaktivite miktarı, yaş, diyabet ve hipertansiyon böbrek fonksiyonlarının azalmasını hızlandıran faktörler olarak kabul edilmektedir (20). Özellikle yaşam beklentisi yüksek olan NET'lerde renal yetmezlik çok da istenmeyen bir durumdur.

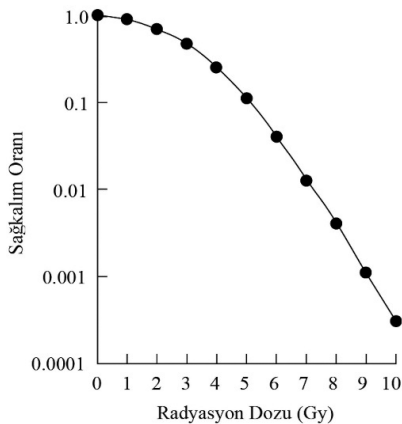
Literatürde böbrek toksisitesi için radyoterapi uygulamalarında 18 Gy gibi doz sınırları raporlanmaktadır (13). Ancak klinik deneyimler ve dozimetrik çalışmalar

PRRT için bu eşik doz değerinin böbrek toksisitesi ile doğru şekilde ilişkili olmadığını göstermektedir (21). PRRT zaman içerisinde doz hızının azalmasıyla süregelen sürekli bir radyasyon uygulanması şeklindedir. RN tedavisi sırasında hem letal hem de ışınlama esnasında tamir edilebilen sub-letal hasarlar oluşmaktadır. Ancak oluşan hasar ile onarım arasındaki fark belli bir zamanda verilen spesifik doz hızına ve dokunun onarım yeteneğine bağlıdır. PRRT'deki gibi düşük doz hızları normal dokuları tümörden daha fazla korumaktadır ve bu EBRT'deki fraksiyonasyon gibi etki edebilmektedir (22). Bu etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için Lineer-Kuadratik model (LKM) ve biyolojik efektif doz kavramlarının irdelenmesi faydalı olacaktır.

LKM ve Biyolojik Efektif Doz

Doz hızı etkisi, lineer-kuadratik model olarak bilinen ve dokulara radyasyon verilme paterninin ortaya koyduğu biyolojik etkilerin matematiksel olarak yorumlandığı model ile daha kolay anlaşılabilir. Bu model yakın zamanda RN tedavileri için revize edilmiş ve tümör doz cevap ilişkisini artırmak amacıyla özellikle PRRT'ye uyarlanmıştır (23).

Temel olarak LKM, radyasyon dozuna bağlı olarak çizilen bir hücre topluluğunda sağ kalan hücrelerin oranı grafiğinin (hücre sağkalım grafiği), düşük doz bölgesindeki kısımlarını (Şekil 1'deki 4 Gy'den düşük dozlar için) matematiksel olarak modellemede kullanılır. Bu düşük doz bölgesinde radyasyon tarafından hücre ölümü iki yolla gerçekleşmektedir: İlkinde, tek bir ışının DNA'da kompleks çift sarmal kırığı (ÇSK) veya iki kromozomda gerçekleşen kırık oluşturmaları yoluyla hücreye ölümcül (letal) hasar verilir. Bu durum soğurulan doz ile lineer



Şekil 1. Örnek bir hücre sağkalım eğrisi

olarak ve alfa (α) katsayısı ile ilişkilidir. İkincisinde ise, iki veya daha fazla ışının tek sarmal kırığı (TSK) veya basit ÇSK oluşturmaları gibi hücreye ölümcül düzeyin altında (sub-lethal) hasar verilir. Tek kırık hasarı onarılabilir özelliktedir ve bu mekanizma hızlı bir şekilde başlar. Bununla beraber, bu tek kırığın oluştuğu baz çiftinin diğerinde de bir kırık meydana gelmesi durumunda DNA hasarı onarımı olanaksız hale gelebilir ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu durum iki bağımsız olayın aynı anda gerçekleşme olasılığına bağlıdır. Başka bir deyişle, soğurulan doz ile kuadratik olarak (dozun karesi ile) ve β katsayısı ile ilişkilidir.

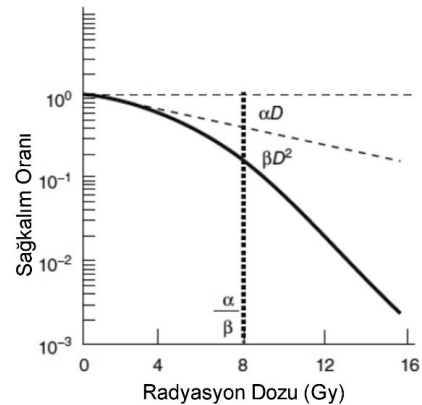
Bu durumda düşük doz bölgesi için sağkalım oranı (S) ile dozun (D) ilişkisi:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

ifadesi ile tanımlanabilir. Yüksek doz bölgesinde ise sağkalım doz ile lineer olarak azalır. Ancak bu bölge LKM ile modellenmez.

α/β oranı doku veya organın radyasyona çabuk yanıt verme yeteneğinin bir ölçüsüdür ve Gy birimindedir. Bu oran, sağkalım eğrisinin çok düşük doz bölgesindeki lineer kısımdan ekstrapolasyon ile çizilen doğru üzerinde αD değerinin βD^2 değerine eşit olduğu doz değeridir (Şekil 2). Genel olarak, tümör dokusu, cilt ve testisler gibi erken yanıt veren hücrelerde sağkalım eğrilerinde küçük bir omuz kısmı (küçük β değeri) bulunur ve α/β oranı 5-25 Gy gibi yüksek değerlerdedir. Akciğer, karaciğer böbrekler gibi geç yanıt veren hücrelerde ise sağkalım eğrilerinde belirgin bir omuz kısmı (büyük β değeri) bulunur ve α/β oranı 1-5 Gy gibi küçük değerlerdedir.

Biyolojik efektif doz (BED) ise doz ile rölatif etkinlik faktörünün çarpımı şeklinde ifade edilir:



Şekil 2. α/β oranı

$$BED = D \cdot RE, \quad RE = 1 + \frac{D}{\alpha/\beta}$$

Rölatif etkinlik ifadesi sağkalım oranından yola çıkılarak belirlenmiştir ve EBRT’de toplam doz (D), fraksiyon sayısı (n) ile fraksiyon başına dozun (d) çarpımı şeklindedir. Bu durumda EBRT için BED ifadesi:

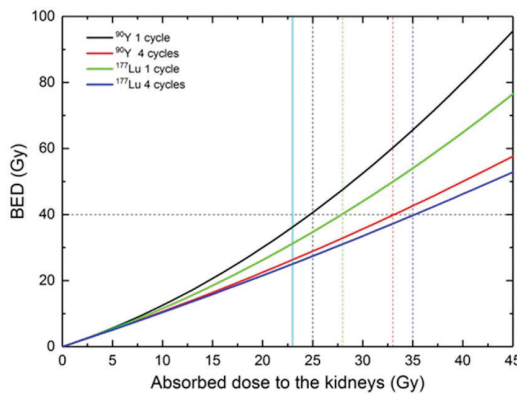
$$BED_{EBRT} = n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

şeklindedir. Bu bağıntı sayesinde, farklı fraksiyon sayıları ve fraksiyon başına doz değerleri için radyasyon tedavisinin etkinliği hesaplanabilmektedir. Radyonüklid tedavide (RNT) ise BED biraz daha kompleks olup,

$$BED_{RNT} = D_{RNT} \cdot \left(1 + \frac{D_{RNT} \cdot T_{rep}}{(T_{rev} + T_{eff}) \cdot \alpha/\beta} \right)$$

ifadesi ile verilmektedir. Burada T_{rep} , doku onarım yarı-ömrü; T_{eff} , efektif azalım yarı ömürlerini ifade etmektedir. RNT’de nispeten uzun yarı-ömürlü izotopların kullanılması ve düşük doz hızları ile ışınlama gerçekleştirilmesi nedeniyle sub-lethal hasarın onarımı doz soğurması devam ederken başlamış olur. EBRT ile karşılaştırıldığında onarım yarı-ömrü süresi (T_{rep}) RNT’de daha önemlidir.

Sundlöf ve ark. (24) α/β oranını böbrek için 2,6 olarak seçtikleri çalışmada, klinik böbrek yetmezliği için EBRT’deki 18 Gy ve 28 Gy’lik $TD_{5/5}$ ve $TD_{50/5}$ değerlerini PRRT için 32 Gy ve 50 Gy olarak hesaplamışlardır. Bodei



Şekil 3. Eberlein ve ark. (25) çalışmalarında elde ettikleri biyolojik efektif doza karşılık absorbe doz eğrileri

ve ark. (6) ise PRRT sonrası kreatin toksisitesi için, risk faktörü bulunan (hipertansiyon, diabet) hastalarda BED=28 Gy, risk faktörü bulunmayan hastalarda BED=40 Gy eşik doz değeri tespit etmişlerdir.

Eberlein ve ark. (25) çalışmalarında, böbreklerin 40 Gy’lik BED değeri için, Y-90 ve Lu-177 ile gerçekleştirilen PRRT tedavilerinde böbreklerin soğuracağı doz değerlerini tek fraksiyon ve 4 fraksiyon için hesaplamışlardır (Şekil 3).

Bu grafik irdelendiğinde, böbreklerin BED=40 Gy’lik eşik değere ulaştırılması için Y-90 ile tek fraksiyonda 25 Gy’lik doz soğurulması gerekirken, Lu-177 için bu değer 28 Gy’dir. Bunun temel nedeni ise Lu-177’de doz hızının Y-90’a göre daha düşük olmasıdır. Böbreklere dozun tek seferde değil de 4 fraksiyon halinde verilmesi durumunda ise BED=40 Gy için Y-90 ile 33 Gy, L-177 ile 35 Gy absorbe dozun böbreklere verilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada da ortaya konulduğu gibi, RNT’deki düşük doz hızlarında, EBRT için belirlenmiş toksisite doz değerleri geçerli değildir. Bu noktada BED değerine göre tedavi planlaması yapmak daha doğru olacaktır.

Sonuç

Renal toksisite bizim tedavi etkinliğimizi kısıtlayan bir unsur gibi gözükmeyle birlikte RN tedavilerle özellikle hipertansiyon, diabet ve ileri yaş gibi risk faktörü olmayan hastalarda kritik değere ulaşmamız o kadar da kolay olmamaktadır. Ancak RN tedavi alan hastaların gerek tedavi etkinliğini artırmak gerekse de kritik organlarda toksisiteyi azaltmak amacıyla özellikle de risk faktörüne sahip hastalarda dozimetrik çalışmalarla kombinasyonu ve klinik takipleri gerekmektedir. Siklus sayısını artırarak verilen fraksinyasyonlar, RN tedaviler için renal toksisitenin önüne geçmek açısından diğer bir önemli noktadır. RN tedavilerin yaygınlaşması ile EBRT den gelen bilgiler ışığında toksisite sınır değerleri için daha fazla radyobiyojik ve klinik çalışmaya gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, et al. 90YDOTA-D-Phe(1)-Try(3)-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. Biopolymers 2002;66:393-398.
2. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Longterm follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)YDOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)LuDOTA(0), Tyr(3)-octreotate. J Nucl Med 2005;46:83-91.
3. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-enteropancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA (0),Tyr(3)] octreotate. Eur J Nucl Med 2003;30:417-422.

4. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTAConjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:914-920.
5. National Council on Radiation Protection and Measurements. Misadministration of radioactive material in medicine: scientific background. Bethesda, MD: NCRP, 1991;27.
6. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari 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.
7. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723-734.
8. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
9. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: First clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
10. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:5-19.
11. Murray AW, Barnfield MC, Waller ML, et al. Assessment of glomerular filtration rate measurement with plasma sampling: a technical review. *J Nucl Med Technol* 2013;41:67-75.
12. Emami B, Purdy JA, Manolis J, et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:217-227.
13. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol* 2010;76:10-9.
14. Bernard BF, Krenning EP, Breeman WA, et al. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake. *J Nucl Med* 1997;38:1929-1933.
15. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002;43:617-620.
16. Cybulla M, Weiner SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1552-1554.
17. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
18. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
19. Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, et al. Radiation exposure of the spleen during ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys* 2016;3:15.
20. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (⁹⁰Y-DOTA(0),Tyr(3)- octreotide and (¹⁷⁷Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46:83-91.
21. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (⁹⁰Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46:99-106.
22. Dale R, Carabe-Fernandez A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:47-51.
23. Dale R. Use of the linear-quadratic radiobiological model for quantifying kidney response in targeted radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:363-370.
24. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1480-1489.
25. Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med* 2017;58:97-103.