

PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY

Rian Hidayatullah^{1*}, Hendra Budiawan¹, Budi Darmawan¹, Raden Erwin Affandi¹

Abstrak

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) adalah terapi efektif dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dengan tumor neuroendokrin (NET) yang tidak dapat direseksi atau lesi metastatik yang mengekspresikan reseptor somatostatin. Analog somatostatin (SSA) dilabel dengan radionuklida alfa atau beta secara spesifik berikatan dengan reseptor somatostatin (SSTR) yang secara abnormal diekspresikan oleh NET. Dua radiofarmaka paling umum digunakan untuk PRRT adalah ⁹⁰Y-DOTATOC dan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE telah terbukti memberikan respon tumor yang efektif dan dapat mengurangi gejala, serta memperpanjang *survival*. Radiofarmaka tersebut diinternalisasikan ke dalam sel untuk iradiasi. Selain itu, waktu paruh yang panjang dari radiofarmaka tersebut dapat membantu mempertahankan efek terapi yang persisten. Efek samping kronis pada ginjal dan sumsum tulang biasanya ringan. Berbagai pendekatan sekarang sedang dievaluasi untuk meningkatkan efikasi PRRT. Penggunaan terapi ini diharapkan akan semakin meningkat di tahun-tahun mendatang.

Kata Kunci: PRRT, NET, ⁹⁰Y-DOTATOC, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

¹Ilmu Kedokteran Nuklir dan Teranostik Molekuler, FK Universitas Padjajaran/RS Hasan Sadikin

*email: rian18007@mail.unpad.ac.id

PENDAHULUAN

Pasien tumor neuroendokrin (NET) yang bermetastasis dan *inoperable* memiliki pilihan terapi yang terbatas. *Peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT) dapat menjadi pilihan yang efektif sebagai terapi pada pasien tersebut. Sebagian besar NET, mengekspresikan reseptor somatostatin (SSTR) terutama subtype 2 dan 5 serta reseptor ini dapat menjadi target dari analog somatostatin (SSA) yang dilabel dengan radionuklida. NET adalah sekelompok neoplasma heterogen yang muncul pada sistem neuroendokrin sehingga dapat terjadi pada hampir semua organ tubuh manusia.¹ Sebagian besar NET berasal dari traktus gastroenteropankreas (GEP) dan bronkopulmonalis. Insidensi dan prevalensi NET meningkat dalam beberapa dekade terakhir, kemungkinan karena peningkatan kemampuan deteksi menggunakan modalitas

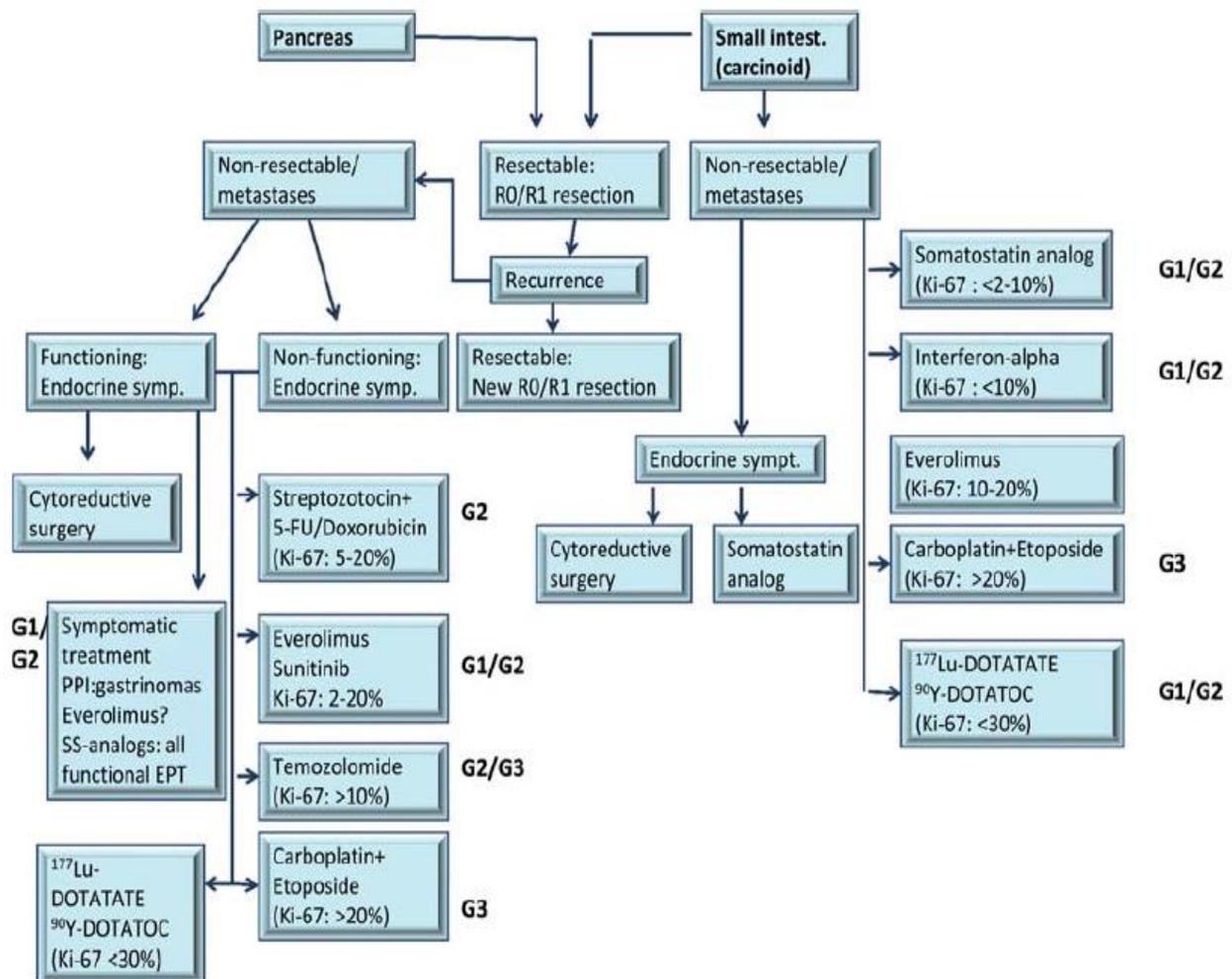
pencitraan yang canggih.² Karakteristik masing-masing NET bergantung pada penyusun sel-selnya yang memiliki kemampuan untuk memproduksi, menyimpan, dan menyekresikan hormon peptida. NET secara umum diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu NET fungsional dan NET nonfungsional, tergantung apakah tumor ini menimbulkan sindrom klinis atau tidak.³ NET fungsional kemungkinan dapat didiagnosis pada stadium awal, namun seringkali misdiagnosis karena gejala yang nonspesifik dan tidak dapat diprediksi. Sebaliknya pada pasien NET nonfungsional seringkali tidak bergejala atau hanya gejala lokal sehingga tidak mudah diidentifikasi sampai pada tahap lanjut saat telah terjadi metastasis.⁴ Pembedahan adalah satu-satunya terapi kuratif untuk tumor lokal. Namun, hampir 50% pasien mengalami metastasis pada saat didiagnosis sehingga membutuhkan terapi sistemik. Agen

terapi seperti SSA (octreotide dan lanreotide), everolimus, dan sunitinib menunjukkan efikasi terapeutik pada pasien dengan kondisi ini (**Gambar 1**).⁵ Sejak awal 1990-an, PRRT merupakan terapi yang menjanjikan pada pasien dengan NET derajat ringan-sedang. Namun, selama bertahun-tahun bukti klinis untuk efikasi antineoplastik dari PRRT tersebut masih sangat terbatas, *non-randomized*, dan hanya studi fase I-II.⁶ Studi terbaru NETTER-1 fase III *randomized* secara tegas menunjukkan efikasi dari PRRT pada pasien dengan NET metastatik dan progresif.⁷

RADIOFARMAKA

Beberapa radiofarmaka telah diusulkan

untuk PRRT yang terdiri atas radionuklida, somatostatin analog, dan *chelator*. Radiofarmaka tersebut diinternalisasikan ke dalam sel untuk iradiasi. Selain itu, waktu paruh yang panjang dari radiofarmaka tersebut dapat membantu mempertahankan efek terapi yang persisten.⁸ Studi pertama PRRT dimulai pada awal 1990-an menggunakan Indium-111 yang merupakan Auger berenergi tinggi dengan jangkauan penetrasi pendek dan biasanya digunakan untuk diagnostik, mulai digunakan untuk tujuan terapeutik. Uji klinis menggunakan In-111-pentetreotide dengan aktivitas tinggi (~6,7 GBq) pada pasien NET telah dilakukan. Tangkapan In-111-



Gambar 1. Algoritme Terapi GEP-NET.²⁹

pentetreotide tidak signifikan dan menyebabkan hasil yang kurang baik pada pasien. Langkah logis berikutnya adalah memanfaatkan emitor beta berenergi tinggi, seperti Yttrium-90 dan Lutetium-177. Radionuklida tersebut diinternalisasikan ke dalam sel untuk iradiasi. Selain itu, waktu paruh yang panjang dari radiofarmaka tersebut dapat membantu mempertahankan efek terapi yang persisten.⁹

DOTA adalah agen *chelator* yang paling sering digunakan karena afinitasnya yang tinggi terhadap radiometal seperti Yttrium-90 dan Lutetium-177. Baik [Tyr3]-octreotide (TOC) dan [Tyr3]-octreotate (TATE) adalah somatostatin analog yang teruji dengan baik dalam uji klinis. Analog somatostatin TATE berbeda dari TOC pada C-terminal treonin yang digantikan dengan treonin sehingga menghasilkan afinitas lebih tinggi untuk reseptor somatostatin subtipe 2.¹⁰ Terdapat perbedaan sifat fisik antara Yttrium-90 dan Lutetium-177 (**Tabel 1**). Waktu paruh Lutetium-177 adalah 6,7 hari, sedangkan Yttrium-90 adalah 2,7 hari. Kemampuan penetrasi jaringan untuk Yttrium-90 adalah sekitar 12 mm berbeda dengan Lutetium-177, yaitu sekitar 2 mm. Penetrasi jaringan yang lebih panjang pada Yttrium-90 ini dapat bermanfaat untuk tumor berukuran besar dengan ekspresi reseptor yang heterogen. Sebaliknya, penetrasi jaringan yang lebih pendek dari Lutetium-177 memungkinkan radionuklida ini digunakan sebagai terapi tumor yang berukuran lebih kecil. Selain emisi β , Lutetium-177 juga memancarkan sinar- γ yang dapat digunakan untuk pencitraan. Oleh karena itu, hasil pencitraan ini dapat digunakan untuk memverifikasi distribusi dari

radiofarmaka dan untuk menghitung dosis yang diabsorpsi pada organ/jaringan dan tumor yang memiliki SSTR-positif. ⁹⁰Y-DOTATOC dan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE telah dievaluasi secara ekstensif dalam dua dekade terakhir.¹¹

Tabel 1. Karakteristik fisik radionuklida untuk PRRT¹¹

Radio-nuklida	Emisi	Energi Maksimal (MeV)	Jangkauan Penetrasi (mm)	Waktu paruh (hari)
¹¹¹ In	Auger/ gamma	0.61	0.5	2.8
¹⁷⁷ Lu	Beta/ gamma	0.49	2	6.68
⁹⁰ Y	Beta	2.27	11	2.67

Belum ada studi yang tersedia menunjukkan keunggulan satu radiofarmaka dibandingkan dengan radiofarmaka lainnya. Namun, ⁹⁰Y-DOTATOC tampaknya menunjukkan lebih banyak efek samping, oleh karena itu, saat ini ¹⁷⁷Lu-DOTATATE adalah pilihan pertama untuk terapi pasien dengan NET. Selain itu, berdasarkan hasil studi NETTER-1 bahwa ¹⁷⁷Lu-DOTATATE akan didaftarkan dalam waktu dekat dan akan menjadi radiofarmaka standar untuk PRRT.^{7,11}

PATOLOGI DAN KARAKTERISTIK TUMOR

PRRT telah menunjukkan efikasi klinis pada pasien NET dengan ekspresi SSTR yang tinggi. Derajat dediferensiasi sel tumor harus dipertimbangkan dalam memilih pasien untuk pemberian PRRT. Pasien dengan NET derajat berat umumnya memiliki prognosis buruk dan agresif, serta ekspresi SSTR yang sangat rendah, sehingga tidak dapat diterapi menggunakan PRRT. Sebaliknya, pada pasien dengan NET derajat ringan-sedang seringkali berhasil dikontrol menggunakan PRRT.⁷

SELEKSI PASIEN

Kriteria Inklusi

Ekspresi SSTR pada lesi neoplastik harus dikonfirmasi dengan pencitraan molekuler, dan hanya pasien dengan tangkapan tinggi SSA yang dapat dipilih untuk PRRT. Suatu indeks kualitatif untuk menilai tangkapan SSA berlabel radionuklida, seperti "Skor Krenning", diperoleh dari skintigrafi ^{111}In -pentetretotide (Octreoscan) dapat digunakan untuk pemilihan pasien.¹² Pasien dengan tangkapan derajat tiga hingga empat (tangkapan tumor sama atau lebih besar dibandingkan dengan limpa atau renal) memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk merespon PRRT. Dalam beberapa tahun terakhir, ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT scan telah menggantikan pemeriksaan skintigrafi lainnya, dan telah dibuktikan bahwa *standard uptake value maximum* (SUVmax) >16 dapat digunakan untuk penentuan pasien yang membutuhkan PRRT.¹³ Keberhasilan PRRT juga dipengaruhi oleh lokasi tumor primer dan tumor *burden*. Penelitian telah menunjukkan bahwa NET pankreas memiliki tingkat respon yang lebih tinggi dibandingkan dengan NET lainnya.¹⁴⁻¹⁶ Pasien dengan tumor *burden* yang tinggi dan dengan keterlibatan hepar yang masif memiliki respon yang rendah.¹⁷

Kriteria Eksklusi

Pasien dengan status performa yang buruk (misalnya, skor Karnofsky <60) bukanlah kandidat yang "ideal" untuk PRRT. Kriteria eksklusi lainnya yaitu bila terdapat gangguan pada fungsi ginjal (kadar kreatinin >1,7-2,0 mg/dL atau klirens kreatinin <50 mL/menit), sumsum tulang (kadar hemoglobin <8 g/dL, jumlah sel darah putih <2000/mm³, jumlah trombosit <75.000/mm³), dan fungsi hati (kadar bilirubin total lebih dari tiga kali

lipat batas atas rentang normal, albumin serum <3,0 g/dL).⁷

PROTOKOL TERAPI

Radiofarmaka $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC atau ^{177}Lu -DOTATATE diberikan secara bertahap dalam beberapa siklus (antara empat hingga enam siklus) setiap 8-12 minggu. Aktivitas yang diberikan berkisar antara 2,8–3,7 GBq (80–100 mCi) untuk ^{90}Y -DOTATOC dan 5,5–7,4 GBq (150–200 mCi) untuk ^{177}Lu -DOTATATE (**Tabel 2**). Radiofarmaka diberikan melalui infus selama 30 menit, dan untuk mengurangi toksisitas ginjal, larutan asam amino intravena (lisin dan arginin) diberikan secara bersamaan selama 4–8 jam, dimulai 30 menit hingga 2 jam sebelum pemberian infus radiofarmaka. Asam amino bermuatan positif ini mampu menghambat resorpsi radiopeptida pada tubulus proksimal nefron secara kompetitif. Dalam studi NETTER-1, para peneliti menggunakan formulasi asam amino komersial (Aminosyn II 10% [21,0 g lisin dan 20,4 g arginin dalam 2 liter larutan] atau VAMIN-18 [18 g lisin dan 22,6 g arginin dalam 2 liter larutan]) yang dapat menyebabkan mual dan muntah bila diberi melalui infus dengan kecepatan yang tinggi.⁷ Efek ini hampir tidak pernah terjadi pada penggunaan infus 25 g lisin dan 25 g arginin, seperti yang diusulkan oleh beberapa protokol institusional.

Tabel 2. Regimen Terapi⁷

Radiofarmaka	Aktivitas yang diberikan
^{90}Y -DOTATOC/TATE	2,8-3,7 GBq
^{177}Lu -DOTATOC/TATE	5,5-7,4 GBq
Kombinasi $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$	^{90}Y : 2,5-5,0 ^{177}Lu : 5,5-7,4

EFEK SAMPING

Secara umum, PRRT dapat ditoleransi dengan baik.

Efek Samping Akut

Efek samping akut yaitu berupa mual dan muntah dan pada sebagian besar kasus disebabkan oleh infus asam amino.¹⁶ Efek-efek ini seringkali sembuh sendiri atau dapat diobati dengan antiemetik. Efek samping lainnya berupa kelelahan atau astenia, nyeri abdomen, dan diare. Namun, pada sebagian besar pasien (> 95%), efek ini bersifat ringan (toksisitas WHO derajat 1 atau 2). Dapat terjadi komplikasi berat namun jarang (kejadian sekitar 1% dari seluruh kasus) berupa krisis karsinoid yang berkaitan dengan pelepasan dalam jumlah besar amina atau peptida yang aktif ke dalam darah.¹⁸ Krisis ini dapat terjadi segera setelah pemberian radiofarmaka, dan pada beberapa kasus dapat terjadi dalam 24-48 jam setelah pemberian radiofarmaka, sehingga membutuhkan manajemen klinis yang tepat. Mekanisme dari efek samping ini belum dapat dijelaskan, biasanya sementara, dan ringan (derajat 1), dan diamati pada sekitar 50% pasien yang diterapi dengan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.¹⁴ Mielosupresi akibat iradiasi sumsum tulang dapat terjadi 4-6 minggu setelah pemberian radiofarmaka, biasanya ringan dan bersifat reversibel. Toksisitas hematologi berat (derajat 3-4) telah dilaporkan pada sekitar 13% pasien yang diterapi dengan ⁹⁰Y-DOTATOC dan 4% pasien yang diterapi dengan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.^{9,19} Sel yang paling rentan terhadap kerusakan akibat radiasi adalah trombosit, diikuti oleh sel darah putih dan progenitor sel darah merah. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa limfopenia

berat tidak jarang terjadi. Kejadian infeksi oportunistik belum pernah dilaporkan terjadi pada pasien yang diterapi dengan PRRT.

Efek Samping Kronis

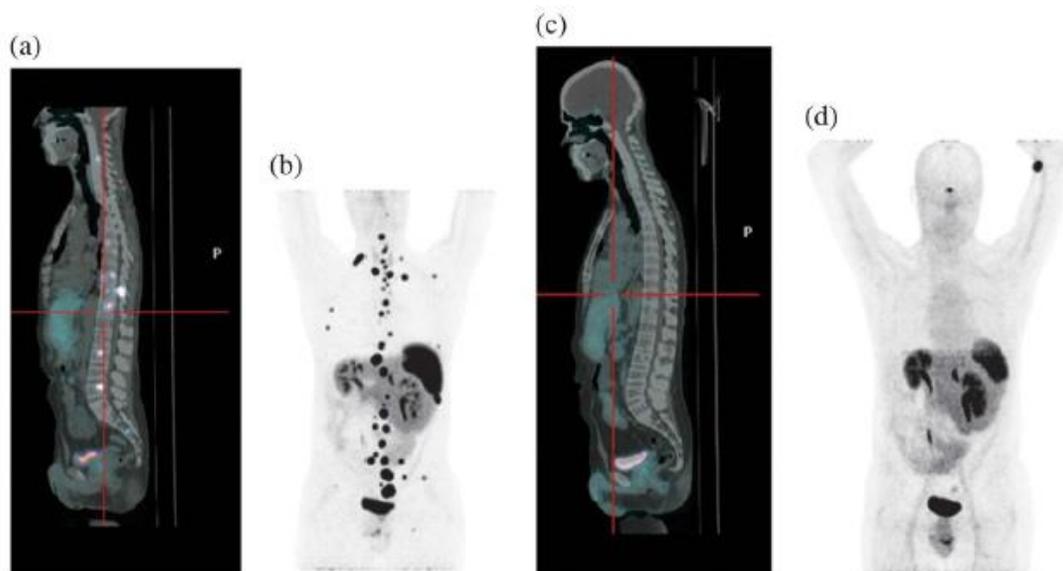
Ginjal dan sumsum tulang adalah organ yang sangat dibatasi dosis paparan radiasinya, penting dilakukan pencegahan efek samping jangka panjang berupa gagal ginjal dan efek samping hematologis yang berat seperti sindrom mielodisplasia dan leukemia akut. Sindrom mielodisplasia terjadi pada 1-2% pasien, sedangkan leukemia akut pada <1% pasien.⁹ Perlu diketahui bahwa faktor-faktor lain yang terkait dengan terapi antineoplastik (kemoterapi atau radioterapi sebelumnya) maupun evolusi tumor (keterlibatan sumsum tulang) dapat mempengaruhi terjadinya sindrom mielodisplasia. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, pemberian radiofarmaka bersamaan dengan asam amino bermuatan positif berguna untuk mengurangi sebagian (hingga 40%) dosis paparan radiasi ke ginjal.²⁰⁻²² Namun, kemungkinan toksisitas ginjal yang berat (derajat 3-4) masih dapat terjadi pada <2% pasien.⁹ Mirip dengan efek samping hematologi, kerusakan ginjal diamati lebih sering terjadi setelah pemberian terapi ⁹⁰Y-DOTATOC dibandingkan dengan pemberian ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Sehubungan dengan itu, telah diteliti bahwa terjadi penurunan klirens kreatinin sebesar 7% per tahun pada pasien yang diterapi dengan ⁹⁰Y-DOTATOC dibandingkan dengan pasien yang diterapi dengan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE yaitu sebesar 4%. Riwayat penyakit sebelumnya seperti diabetes mellitus atau hipertensi yang tidak terkontrol dapat berkorelasi dengan kerusakan ginjal yang persisten.²³

EFIKASI PPRT PADA NET ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ⁹⁰Y-DOTATOC

⁹⁰Y-DOTATOC dievaluasi dalam beberapa studi PRRT fase I dan fase II. Banyak faktor yang menyebabkan hampir tidak mungkin untuk membandingkan studi-studi ini. Terdapat heterogenitas dilaporkan baik dalam pemilihan dan karakteristik pasien (seperti: jenis tumor, status performa, pemberian terapi sebelumnya), atau dalam hal protokol PRRT (seperti: dosis tiap siklus, dosis kumulatif yang diberikan), serta kriteria yang berbeda digunakan untuk menilai respon tumor. Secara keseluruhan, tingkat respon objektif yang dilaporkan dari seluruh penelitian ⁹⁰Y-DOTATOC sekitar 33% dengan median *progression-free survival* (PFS) bervariasi antara 17 hingga 29 bulan dan median *overall survival* (OS) antara 22 hingga 37 bulan.²³

¹⁷⁷Lu-DOTATATE saat ini adalah radiofarmaka yang paling banyak digunakan untuk PRRT (**Gambar 2**). Dalam beberapa penelitian, radiofarmaka ini telah menunjukkan efikasi yang serupa dibandingkan dengan ⁹⁰Y-DOTATOC, serta memiliki profil toksisitas yang lebih baik, terutama dalam hal toksisitas hematologi dan ginjal. Dalam studi meta-analisis terbaru, terdapat 473 pasien NET diberikan terapi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, didapatkan tingkat respon objektif bervariasi antara 18 hingga 44%. Selain itu, didapatkan PFS pada pasien dengan tumor neuroendokrin stadium lanjut dan progresif adalah sekitar 36 bulan. Kualitas hidup (QoL) pasien juga meningkat secara signifikan setelah pemberian terapi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.²⁴

Dari suatu studi pada 265 pasien dengan NET, didapatkan kualitas hidup meningkat pada 40% pasien dan perbaikan gejala hingga



Gambar 2. Respon morfologis pada pasien yang terkena metastasis tulang dan hepar dari *well-differentiated* NEC, Ki-67 10% dengan primer yang tidak diketahui. Pasien menjalani hepatektomi lobus kanan dengan adrenaektomi homolateral. Setelah operasi, pasien diterapi dengan Lu-177-DOTATATE (aktivitas kumulatif 24,6 GBq). Evaluasi status awal dengan menggunakan Ga-68-DOTATOC PET/CT (a, fusi sagital; b, MIP) menunjukkan keterlibatan tulang difus, terutama pada tulang aksial. Evaluasi yang dilakukan setelah PRRT dengan menggunakan Ga-68-DOTATOC PET/CT (c, fusi sagital; d, MIP) menunjukkan hilangnya sebagian besar lesi. Perlu diperhatikan adanya hipertrofi hepar lobus kiri, sebagai akibat dari reseksi lobus kanan.³⁰

70% pasien.²⁵ Berdasarkan hasil studi-studi ini, dilakukan studi fase 3 prospektif *randomized* (NETTER-1) yang dirancang untuk secara tegas menunjukkan efikasi terapi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.⁷ Studi ini mengevaluasi t erapi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dibandingkan dengan octreotide LAR dosis tinggi (60 mg/bulan) pada 229 pasien dengan NET *midgut* reseptor-somatostatin-positif yang sebelumnya mendapatkan octreotide LAR dosis standar. Tujuan utama dari penelitian ini adalah menentukan PFS berdasarkan kriteria RECIST. Setelah pemantauan selama 14 bulan terapi ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, didapatkan bahwa terjadi penurunan 79% dari risiko progresi atau kematian dibandingkan dengan octreotide dosis tinggi. Selama 20 bulan masa pemantauan, didapatkan bahwa PFS pada kelompok ¹⁷⁷Lu-DOTATATE yaitu 65%, sedangkan pada kelompok kontrol hanya 10%. Selain itu, tingkat respon objektif didapatkan sangat tinggi pada pasien yang mendapatkan PRRT (18 vs 3%). Meskipun dibutuhkan waktu pemantauan yang lebih lama untuk menarik kesimpulan pasti tentang pengaruh ¹⁷⁷Lu-DOTATATE terhadap *overall survival* (OS), namun hasil analisis sementara menunjukkan bahwa terjadi peningkatan OS pada pasien yang mendapatkan PRRT. Hasil dari studi prospektif dan *randomized* NETTER-1 memvalidasi hasil berbagai penelitian fase awal yang diperoleh sebelumnya (**Tabel 3**).⁷

EFIKASI PPRT PADA NET BRONKOPULMONALIS

Hasil PRRT pada pasien dengan NET bronkopulmonalis sangat menjanjikan, dan hasilnya serupa dengan yang diamati pada pasien NET gastroenteropankreas. Pada studi

retrospektif mono-institusional, OS rata-rata sekitar 60 bulan, dengan median PFS selama 28 bulan, diamati pada 114 pasien NET bronkopulmonalis stadium lanjut yang diterapi dengan ⁹⁰Y-DOTATOC atau ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Pasien yang diterapi dengan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, didapatkan tingkat respon objektif pada 15% pasien dan penyakit stabil pada 47% pasien. Perlu diketahui bahwa NET bronkopulmonalis mengekspresikan SSTR2 yang relatif rendah dibandingkan dengan NET gastroenteropankreas. Oleh karena itu, harus dipertimbangkan secara cermat mengenai pemilihan pasien yang sesuai untuk PRRT.²⁶

Tabel 3. Efikasi PRRT⁷

Radiofarmaka	Overall response rate (ORR)	Survival
⁹⁰ Y-DOTATOC	4-33%	- PFS: 17-29 bulan - OS: 22-37 bulan
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	18-44%	- PFS: 33-40 bulan - Penurunan 79% untuk risiko progresi atau kematian (studi NETTER-1)
Kombinasi ⁹⁰ Y/ ¹⁷⁷ Lu	42-47%	- OS secara signifikan lebih lama pada pasien yang mendapat terapi kombinasi - Penurunan 36% untuk risiko progresi atau kematian

PERSPEKTIF

Berbagai strategi sekarang sedang dievaluasi untuk meningkatkan efikasi klinis PRRT dan memperluas indikasi klinisnya. Saat ini, PRRT preoperatif dengan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE diusulkan sebagai terapi neoadjuvan untuk *downstaging* pasien dengan NET pankreas stadium lanjut yang *inoperable*. Hasil studi awal tampaknya menunjukkan bahwa pendekatan ini berpotensi efektif. Beberapa studi mencoba meningkatkan hasil

PRRT dengan menggunakan dua radionuklida berbeda atau mengkombinasikan PRRT dengan kemoterapi. Hasil studi menunjukkan bahwa kombinasi ^{177}Lu -DOTATATE dan ^{90}Y -DOTATOC mungkin lebih efektif dibandingkan PRRT dengan ^{177}Lu -DOTATATE atau ^{90}Y -DOTATOC saja. Alasan untuk kombinasi terapi ini adalah karena jangkauan penetrasi emisi- β yang relatif pendek dengan energi sedang dari Lutetium-177 dan jangkauan penetrasi emisi- β yang lebih panjang dengan energi tinggi dari Yttrium-90, sehingga memiliki dampak maksimal pada tumor yang berukuran kecil maupun besar. Studi awal menunjukkan bahwa kombinasi PRRT dengan kemoterapi *radiosensitizing* (regimen berbasis capecitabine dan temozolomide) tampaknya meningkatkan efikasi klinis PRRT dengan toksisitas yang rendah.¹¹

Teknik terapi baru lainnya yang menjanjikan adalah penggunaan radiofarmaka dengan emisi alfa. Radionuklida emitor alfa seperti ^{213}Bi memiliki jangkauan penetrasi jaringan yang sangat pendek (sekitar 50-100 μm) dan *linear energy transfer* (LET) tinggi dengan konsekuensi dapat menginduksi kerusakan *double strand* DNA pada jaringan target, dan meminimalkan paparan radiasi pada jaringan normal. Namun, hanya satu studi awal yang telah dipublikasi sampai sekarang, dengan studi dilakukan pada tujuh pasien NET refrakter yang diterapi menggunakan ^{213}Bi -DOTATOC.²⁷

Strategi terbaru yang dilakukan untuk meningkatkan dosis radiasi pada tumor adalah dengan menggunakan antagonis SSTR berlabel radionuklida. Bahkan jika senyawa ini tidak diinternalisasi ke dalam sel tumor, senyawa ini dapat memberikan dosis yang lebih tinggi ke

sel target dibandingkan dengan analog somatostatin. Efek ini berkaitan dengan afinitas yang lebih tinggi pada SSTR dan tingkat disosiasi yang lebih rendah dibandingkan dengan analog somatostatin. Sebuah studi terbaru yang dilakukan pada empat pasien menunjukkan dosis paparan radiasi pada tumor 1,7-10,6 kali lebih tinggi menggunakan antagonis ^{177}Lu -DOTAJR11 dibandingkan dengan ^{177}Lu -DOTATATE.²⁸

KESIMPULAN

Berbagai pendekatan yang berbeda sekarang sedang dievaluasi untuk meningkatkan efikasi PRRT, namun berdasarkan hasil publikasi yang mengesankan dan menjanjikan dari studi NETTER-1 dan penelitian-penelitian lainnya, diharapkan bahwa penggunaan terapi ini akan semakin meningkat di tahun-tahun mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology*. 2014;28(9).
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, *et al*. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25(3):458-511.
4. Kulke MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, *et al*. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(6):724-64.
5. Castellano D, Grande E, Valle J, Capdevila J, Reidy-Lagunes D, O'Connor JM, *et al*. Expert consensus for the management of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(6):1099-114.
6. Van Der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, De Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEP-NETs UPDATE: radionuclide therapy in

- neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(1):R1-R8.
7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, *et al.* Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
 8. Yang W, Wang C, Huang G. Receptor-Targeted Radionuclide Imaging (RTRI) and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). edisi. Huang G, editor. Singapore: Spring Nature; 2019.
 9. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, *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(1):5-19.
 10. Reubi JC, Schär J-C, 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(3):273-82.
 11. Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chem Rev.* 1999;99(9):2269-92.
 12. Krenning E, Kwekkeboom DJ, Bakker Wea, Breeman W, Kooij P, Oei H, *et al.* Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe 1]- and [¹²³I-Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(8):716-31.
 13. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, *et al.* SUV of [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol.* 2015;17(3):313-8.
 14. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, *et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30.
 15. 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(17):2416-23.
 16. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, *et al.* Treatment with the radiolabelled somatostatin analog ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013;97(4):347-54.
 17. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, *et al.* Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2754-62.
 18. 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 [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(4):749-55.
 19. Gupta SK, Singla S, Bal C. Renal and hematological toxicity in patients of neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(9):593-9.
 20. 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(1):9-15.
 21. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, *et al.* ⁸⁶Y-DOTA 0-d-Phe 1-Tyr 3-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(4):510-8.
 22. 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(10):1847-56.
 23. Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Franssen GJ, Feelders RA, de Herder WW, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):103-14.
 24. Kim S-J, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of ¹⁷⁷Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(13):1964-70.
 25. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate. *J Nucl Med.* 2011;52(9):1361-8.
 26. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, *et al.* Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):441-52.
 27. Kratochwil C, Giesel F, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, *et al.* ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to

- beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2106-19.
28. Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, *et al*. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med*. 2014;55(8):1248-52.
29. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl_7):vii124-vii30.
30. Dydejczyk A, Signore A, De Jong M, Dierckx R, Buscombe J, Van de Wiele C. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Clinical Application. edisi. Bodei L, Paganelli G, editor. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.