



Nöroendokrin Tümörlerde Teranostikler

Theranostics in Neuroendocrine Tumors

Elgin Özkan, Çiğdem Soydal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Teranostik terimi, tanısal moleküler görüntüleme ile öngörü temeline dayanan kişiselleştirilmiş tedavileri içerir. Günümüzde nöroendokrin tümörlerin (NET) tanı ve tedavisinde teranostik yaklaşım çok önemli bir yer tutmaktadır. İyi diferansiye nöroendokrin tümörler için teranostik yaklaşımın temelini, tümör hücresi yüzeyindeki somatostatin reseptör ekspresyonu oluşturur. Bu bağlamda, somatostatin reseptörlerini hedefleyen İndiyum-111 (In-111) / Galyum-68 (Ga-68) işaretli analoglar ile yapılan tanısal görüntüleme ve (Y-90) / Lutesyum-177 (Lu-177) işaretli analoglar ile uygulanan tedaviler NET teranostiklerini oluşturur. Bu derlemede NET'lerde kullanılan teranostik ajanlar hakkında mevcut veriler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümör, teranostik, somatostatin reseptörü, somatostatin reseptör görüntüleme, peptid reseptör radyonüklid tedavi

Abstract

The term "theranostics" includes personalised treatments on a basis predicted with diagnostic molecular imaging. The theranostic approach currently holds a very important place in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors (NET). For well-differentiated neuroendocrine tumors, somatostatin receptor expression on the surface of the tumor cell forms the basis of the theranostic approach. In this context, NET theranostics combines diagnostic imaging made with Indium-111 (In-111) / Gallium-68 (Ga-68) labeled analogs which target somatostatin receptors and treatment applied with Yttrium-90 (Y-90) / Lutetium-177 (Lu-177) labeled-labeled analogs. In this review, the data of the theranostic agents used in NETs are presented.

Keywords: Neuroendocrine tumors, theranostic, somatostatin receptor, somatostatin receptor imaging, peptide receptor radionuclide therapy

Giriş

Teranostik yaklaşım, moleküler bir görüntüleme yöntemi aracılığıyla tedaviye uygun hastanın belirlendiği kişiselleştirilmiş tedavileri içerir. Teranostik yaklaşım nükleer tıp alanında 60 yıldan fazla süredir kullanılmakta olup bunun ilk örneğini İyot-131 (I-131) oluşturmaktadır. I-131 ilk kez 1938 yılında Seaborg ve Livingood tarafından bulunduktan sonra, 1946 yılında Seidlin ve ark. tarafından metastatik tiroid karsinomlu hastalar için tedavi amaçlı kullanılmıştır (1). Günümüze kadar da diferansiye tiroid kanserli hastalarda I-131 tanı ve tedavi için kabul edilmiş

teranostik yaklaşım aracı olmuştur. Teranostik yaklaşım için sık karşılaşılan diğer bir örnek nöroblastoma tanı ve tedavisinde kullanılan İyot-123/İyot-131 (I-123/I-131)-işaretli-metaiodobenzilguanidindir (MIBG) (2). Buna adrenokortikal karsinom tanı ve tedavisinde kullanılan I-131-metomidate da eklenebilir (3). Günümüzde nöroendokrin tümörlerin tanı ve tedavisinde teranostik yaklaşım çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede nöroendokrin tümörlerde (NET) kullanılan teranostik ajanlar hakkında mevcut veriler sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 64 45 **E-posta:** ozkanelgin@yahoo.com

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

Nöroendokrin Tümörlerde Teranostikler

İyi diferansiye NET'lerde teranostik yaklaşım için hedef molekül hücre yüzeyinde eksprese olan somatostatin reseptörleridir (SR) (4). Somatostatin reseptörlerini hedefleyen In-111/Ga-68 işaretli analoglar ile yapılan tanısal görüntüleme ve Y-90/Lu-177 işaretli analoglar ile uygulanan tedavi NET teranostiklerini oluşturur.

Beş farklı SR subtipi (SRs) bilinmektedir: SRs-1, SRs-2, SRs-3, SRs-4 ve SRs-5. Bunlardan SRs-2 NET tanı ve tedavisinde kullanılan potansiyel hedef moleküldür. Başlıca SRs-2 olmak üzere, farklı SR'leri için değişken afiniteye sahip somatostatin analogları geliştirilmiştir. Bu analogların radyoaktif işaretli formları ile NET tanısının doğrulanması ve hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu moleküler görüntüleme yöntemleri peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) kararı ve hasta seçiminde vazgeçilmez olan SRs-2 yoğunluğu hakkında da bilgi sağlamaktadır (5). Genel olarak PRRT, SRs-2 ekspresse eden, inoperabl ve metastatik hastalara önerilmektedir.

In-111 İşaretli Teranostikler

In-111 DTPA-octreotid, SRs-2 reseptörlerine bağlanarak NET saptanması ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiktir. Enjeksiyonu sonrası 4. ve 24. saatlerde planar ve eğer mümkün ise SPECT görüntüleme yapılır (6). In-111 DTPA-octreotid sintigrafisi tümör yükünün değerlendirilmesinde %80 duyarlılık ile etkin bir yöntem gibi görünmektedir (7). Ancak küçük ve derin yerleşimli lezyonlarda, hibrid SPECT/BT sistemleri kullanılsa dahi, başarı oranı düşmektedir (8). Günümüzde tarihsel bir yeri de olsa In-111 NET'lerin sadece tanı ve evrelemesinde değil aynı zamanda tedavisinde de kullanılmıştır. In-111 ile tedavi edilen 40 hastanın 1'inde kısmi yanıt, 6'sında minimal yanıt ve 14'ünde stabil hastalık bildirilmiştir (9). Bir diğer çalışmada 27 hastanın sadece 2'sinde morfolojik kısmi yanıt gözlenmiştir (10). Kliniğimizde de metastatik NET tanılı 14 hastaya toplam 45 siklus halinde In-111 DTPA-octreotid tedavisi uygulandı. Bu hastalardan sadece 2'sinde kısmi yanıt gözlenirken, 7 hastada stabil hastalık, 5 hastada progresyon saptandı (11). In-111 ile yapılan tedavide Auger elektronunun

doku penetrasyonunun kısıtlı olması tümör regresyonunun nadir görülmesine yol açmaktadır (12). Bu nedenle geçtiğimiz yıllarda In-111 kullanımı azalmış ve yerini yeni teranostik moleküllere bırakmıştır.

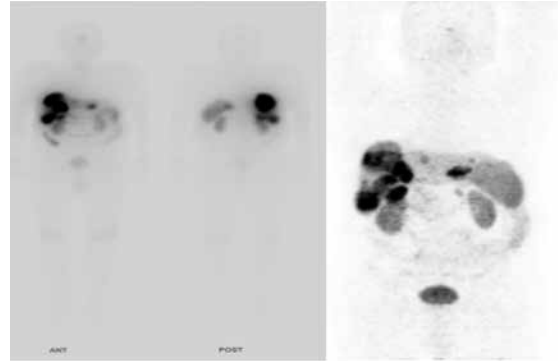
Ga-68 ve Y-90/Lu-177 İşaretli Teranostikler

Günümüzde NET görüntülemesinde PET ajanları In-111 DTPA-octreotidin yerini almıştır. Somatostatin analogları ile yapılan PET görüntülemeye sıklıkla kullanılan radyoizotop bir jeneratör ürünü olan Galyum-68'dir (Ga-68). Ga-68 izotopunun yarı ömrü 68 dakikadır. Ge-68/Ga-68 jeneratöründen temin edilmektedir. Optimal miktarda radyoaktivite enjeksiyonu için bağlanma işleminin PET/BT çalışması hemen öncesinde yapılması gerekir. Klinik pratikte Ga-68 işaretli üç farklı somatostatin analogu rutin olarak kullanılmakta olup, Ga-68 ile peptidlerin stabil kompleks oluşturmasını sağlayan şelatör ajan DOTA'dır. Buna göre rutin pratikte sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal(3)-octreotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) olarak adlandırılır. NET'lerde en sık eksprese olan SRs-2'ye en yüksek afinite DOTATATE'ye aittir. Reubi ve ark. DOTATATE'nin SRs-2 afinitesinin DOTATOC ve DOTANOC afinitesinden on kat yüksek olduğunu bildirmiştir (8). In-111 DTPA-octreotide ile karşılaştırıldığında Ga-68 DOTATATE PET/BT küçük ve düşük yoğunlukta SR ekspresse eden lezyonları saptamada yüksek rezolüsyonu nedeni ile daha başarılıdır (13). Haug ve ark. tarafından sunulan ilk sonuçlara göre Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan PET/BT, NET'leri %87 doğruluk ile saptayabilmektedir (14). Endoskopik ultrason ve BT gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin PET/BT ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; PET/BT'nin hastaların %29'unda evrelemeyi, %76'sında tedavi planını değiştirdiği ortaya konmuştur (15). Baum ve ark. 5800'den fazla hastaya ait deneyimlerine dayanarak, Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan PET/BT ile BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi ve ultrasonografi (US) ile saptanmayan birçok lezyonunun saptanabildiğini

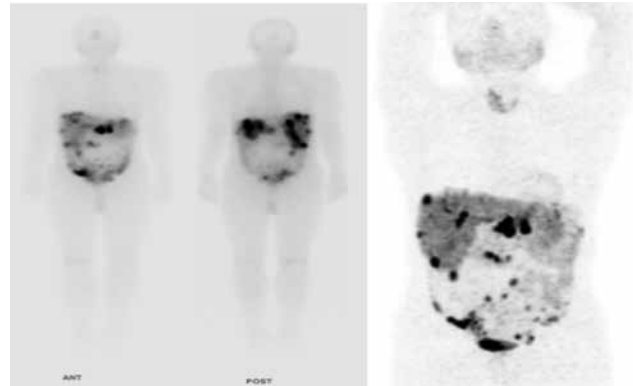
bildirmiştir (16). NET'in evrelemede PET, BT ve SPECT'in karşılaştırıldığı bir çalışmada, PET'in BT ve SPECT'e göre daha fazla lenf nodu, karaciğer ve kemik lezyonu saptadığı ortaya konmuştur. Genel olarak PET, BT ile karşılaştırıldığında hastaların %21'inde ve SPECT ile karşılaştırıldığında hastaların %14'ünde klinik olarak anlamlı ek bilgiler sağlamaktadır (17). Bunun yanında radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra 30-60 dakika gibi kısa sürede tek seanslık görüntüleme yapılabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan PET/BT'nin bir başka avantajı, standardize uptake value (SUV) ile dokudaki SRs dansitesini gösteren immünokimyasal skor arasında sıkı bir korelasyonun mevcut olmasıdır (18). Bu durum somatostatin analogları ile yapılan PET/BT'nin moleküler görüntüleme için önemini ve teranostik değerini ortaya koymaktadır. PRRT veya somatostatin analogları ile tedavi öncesi reseptör dağılımının gözlenmesi yanında, moleküler tümör volümü ve SR dansitesinin kantifikasyonu ile moleküler yanıtın değerlendirilmesi ve takibi mümkün olmaktadır. Buna ek olarak rekürrens saptanması ve tümör belirteç yüksekliği (kromogranin A, serotonin, kalsitonin, glukagon) olan hastalarda yeniden evreleme amacıyla da kullanılabilir.

Güncel olarak tedavi amacıyla geliştirilen ve en yaygın kullanılan radyonüklidler ise Beta (β) yayıcı olan Y-90 ile β ve Gamma (γ) yayıcı olan Lu-177'dur. Lu-177 nükleer reaktörde iki farklı yol ile üretilir: (Lu-176)'nın direkt ışınlanması ya da Ytterbium 176 (Yb-176)'nın ışınlanarak Yb-177'ye dönüşmesi ve sonrasında Lu-177'ye bozulması ile indirekt olarak elde edilir. Genel olarak her mikrogramda 37-74 MBq spesifik aktivitede uygulanması önerilir (14). Otte ve ark. en az 3,7 GBq Y-90 DOTATOC ile 29 hastaya uyguladıkları 127 tedavi sonucu yalnızca 3 hastada hastalık progresyonu bildirmiştir (19). Waldherr ve ark. 6 hafta aralıklar ile uyguladıkları 7,4 GBq Y-90 DOTATOC ile %5 hastada tam yanıt ve %18 hastada ise kısmi yanıt bildirmiştir (20). Tedaviye bağlı en sık bildirilen yan etki kreatinin klirensinde yıllık 7,3'lük azalma ile renal fonksiyonlarda bozulmadır (21). Yapılan çalışmalarda, Lu-177 DOTATATE'nin Y-90 DOTATOC'a

göre daha iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Ga-68 ile birlikte rutin olarak Lu-177 DOTATATE kullanılmaktadır (Şekil 1, 2). 27,8-29,6 GBq Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen (6-10 hafta aralar ile 4 siklus şeklinde) 310 NET hastasında 40-72 aylık ek sağkalım gözlenmiştir (22). Lu-177 DOTATATE ile yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme yanında, kurtarma tedavisi (salvage) amaçlı tekrarlayan PRRT sonrası 13 aylık progresyonsuz sağkalım süresi bildirilmiştir



Şekil 1. Elli beş yaşında erkek hasta, metastatik mide karsinoid tümörü nedeni ile takipli hasta PRRT amacıyla başvurdu. Ga-68 DOTATATE PET/BT'de karaciğerde birden fazla odakta, midede mevcut lezyonda ve perigastrik lenf nodlarında patolojik tutulumlar izlendi. 200 mCi Lu-177 DOTATATE tedavisi sonrasında alınan tüm vücut sintigrafisinde Ga-68 DOTATATE PET/BT ile uyumlu olarak karaciğerde ve abdomende multipl patolojik aktivite tutulumu saptandı.



Şekil 2. Altmış iki yaşında erkek hasta, metastatik pankreas nöroendokrin tümör nedeni ile PRRT amacıyla başvuran hastanın Ga-68 DOTATATE PET/BT'sinde karaciğerde birden fazla odakta, batin üst kesiminde, peritoneal ve omental yüzeylerde ve mezenterik-iliak lenf nodlarında patolojik tutulumlar izlendi. 200 mCi Lu-177 DOTATATE tedavisi sonrasında aynı lokalizasyonlarda patolojik tutulum doğrulandı.

(23). Progresyonsuz sağkalım süresi enjekte edilen doz ile korele olduğundan en az iki tedavi siklusu uygulanmalıdır (24). Tedaviye bağlı en önemli yan etkiler renal fonksiyonlarda belirgin bozulma ve kemik iliği supresyondur. Bu etkiler hastaların yaklaşık %1'inde izlenir (25,26). Absorbe edilen renal dozu ve renal parankimal hasarı azaltmak amacıyla tedavi öncesi ve tedavi süresince aminoasit solüsyonları önerilmektedir. Aminoasit infüzyonu sırasında oluşabilecek hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır (6,27). Derin doku penetrasyonu nedeni ile Y-90 daha büyük lezyonlara önerilirken, düşük enerjili Lu-177 ise küçük lezyonlar için önerilmektedir. Y-90/Lu-177 DOTATATE kombinasyonu daha düşük sağkalım oranı sağlayan Y-90 DOTATATE'nin tek başına uygulamasına göre daha iyi sonuç vermektedir (28). Tedavi öncesi Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan PET/BT, tedavi sonrası prognoz hakkında da bilgi verebilir. Haug ve ark. ilk tedavi siklusundan 3 ay sonra yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT'de tümör/dalak SUV oranı ile progresyona kadar geçen sürenin ön görülebileceğini bildirmiştir (29).

Dozimetrik Yaklaşım

Teranostik tanımı yalnızca tanı ve tedavi amacıyla peptidlerin işaretlenmesini değil, aynı zamanda PRRT öncesi ve sonrasında kişiselleştirilmiş hasta hazırlığını da ifade eder. PRRT sırasında böbrekler doz kısıtlayan organ olduğu için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla, 24 saatlik idrar tetkiki ve renal sintigrafi yapılmalıdır (6). Van Binnebeek ve ark. bir olgu takdimi ve aynı zamanda faz 2 çalışmada kişiselleştirilmiş dozimetri temelli yaklaşım ile Y-90 DOTATOC dozlarının azaltılması ile tümöre ulaştırılan dozu maksimuma ulaştırırken biyolojik efektif dozu azaltarak yan etki gelişimini minimuma indirdiklerini bildirmişlerdir (30,31). Yazarlar doz tahmini için In-111-pentetreotid kullanmış ve Y-90 DOTATOC için böbrek fonksiyon kaybı açısından maksimum tolere edilebilir dozu 37 Gy olarak hesaplamışlardır. Helisch ve ark., Y-86 (biyokimyasal olarak Y-90 ile benzer)

DOTATOC ve In-111 pentetreotid'in her ikisinin de kümülatif organ dozlarının hesaplanması ve böbrek dozu yüksek olan hastaların belirlenmesinde uygun olduğunu göstermişlerdir (32). Tedavi sonrası dozimetrik yaklaşım gözönünde tutulduğunda PPRT sonrası 3 gün boyunca idrar, kan tekikleri, tüm vücut tarama, planar ve eğer mümkünse SPECT/SPECT-BT görüntüleme yapılmalıdır (6). Lu-177-DOTATATE sahip olduğu gama fotonu sayesinde tedavi sonrası tüm vücut taraması ile görüntüleme/evreleme ve dozimetrisinin aynı izotop ile yapılmasına izin verir. Bu nedenle ilk tedavi sonrasında alınan sintigrafik görüntüler uygun olabilir (6).

Sonuç

NET tanı ve tedavisinde radyonüklidler ile işaretli farklı somatostatin analogları kullanılmaktadır. In-111 işaretli teranostikler yüksek duyarlılık ve az yan etki ile yakın geçmişte kullanılmıştır. Ancak küçük ve derin yerleşimli lezyonlarda Ga-68-ışaretli radyofarmasötikler ile PET görüntüleme daha duyarlı ve başarılı bir yöntemdir. Literatürdeki çalışmalara göre Lu-177-DOTATATE sağkalımda uzama, yaşam kalitesinde artış ve daha az yan etkiye sahip ajandır. Bununla birlikte, PRRT'nin etkinliği ve güvenilirliğini desteklemek amacıyla devam etmekte olan NETTER-1 gibi prospektif, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer araştırılmaya muhtaç konu ise, kişiselleştirilmiş dozimetrik yaklaşım amacı ile tedavi öncesi Ga-68 işaretli analoglar ile yapılan PET/BT'nin kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin ortaya konmasıdır.

Konsept: Elgin Özkan, Çiğdem Soydal, **Dizayn:** Elgin Özkan, Çiğdem Soydal, **Veri Toplama veya İşleme:** Elgin Özkan, Çiğdem Soydal, **Analiz veya Yorumlama:** Elgin Özkan, **Literatür Arama:** Çiğdem Soydal, **Yazanlar:** Elgin Özkan, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc* 1946;132:838-847.
- Aktolun C, Castellani MR, Bombardieri E. Diagnostic and therapeutic use of MIBG in pheochromocytoma and paraganglioma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:109-111.
- Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, Buck AK, Reiners C, Allolio B, Schirbel A. [131I] iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:914-922.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004-2010.
- Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
- Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. A case history. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:496-506.
- Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotacers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
- Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
- Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
- Ozkan E, Tokmak E, Kucuk NO. Efficacy of adding high-dose In-111 octreotide therapy during Sandostatin treatment in patients with disseminated neuroendocrine tumors: clinical results of 14 patients. *Ann Nucl Med* 2011;25:425-431.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
- Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003;5:42-48.
- Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;53:1686-1692.
- Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:669-673.
- Baum RP, Kulkarni HR. Theranostic: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy-The Bad Berka experience. *Theranostic* 2012;5:437-447.
- Gabriel M, Deristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors : comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
- Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with 68Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1659-1668.
- Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90) Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
- Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Try3-octreotide and (177)Lu-DOTA(0),Tyr3-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46:83-91.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
- Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205-210.
- Danthala M, Kallur KG, Prashant GR, Rajkumar K, Raghavendra Rao M. (177)Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours: 5 year experience from a tertiary cancer care center in India. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1319-1326.
- Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, Reichman K, Haslerud T, Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Nagarajah J, Ezziddin S. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:505-510.
- Sabet A, Ezziddin K, Papae UF, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2013;54:1857-1861.
- 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 radiolabeled peptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1675-1682.
- Kunikowska J, Krolicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide

- therapy of neuroendocrine tumours with ^{90}Y -DOTATATE and tandem $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1788-1797.
29. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:1349-1356.
 30. Van Binnebeek S, Baete K, Vanbilloen B, et al. Individualized dosimetry-based activity reduction of (^{90}Y) -dotatoc prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1141-1157.
 31. Van Binnebeek S, Baete K, Terwinghe C, et al. Significant impact of transient deterioration of renal function on dosimetry in PRRT. *Ann Nucl Med* 2013;27:74-77.
 32. Helisch A, Forster GJ, Reber H, et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ^{86}Y -DOTA-Phe1-Tyr3-octreotide versus ^{111}In -pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1386-1392.