



Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavide Dozimetri Gerekli Mi?

Is Dosimetry Necessary in the Treatment of PRRT?

Seval Beykan¹, Turkey Toklu¹, Nalan Alan Selçuk²

¹Würzburg University, Department of Nuclear Medicine, Würzburg, Germany

²Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

Öz

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration - FDA) onayı bulunan Lu-177 DOTATATE peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) son yıllarda özellikle nöroendokrin tümörlerinin (NET) tedavisi için Nükleer Tıp'ta sıklıkla tercih edilen bir uygulama yöntemidir. Lu-177 DOTATATE PRRT'de optimal tedavi yönelimi henüz detaylıca standardize edilmediğinden son yıllarda bu konu ile ilgili gerek tedavi takip gerekse de tedavi yanıtı değerlendirilmesini konu alan makaleler oldukça ilgi görmektedir. Bu derlemede Lu-177 DOTATATE PRRT'de hastaya özel dozimetri yapılmasının gerekliliğine ilişkin düzenlemelerin mevcut durumunun ve konu ile ilgili yayın sonuçlarının derlenmesi amaçlanmıştır. İlaveten Lu-177 PRRT için uygulanabilir mevcut dozimetri yaklaşımları limitasyonları ile birlikte genel olarak özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lu-177 dozimetri, neden dozimetri, dozimetri yönetmeliği, hastaya özel dozimetri

Abstract

The usage of European Medicines Agency and United States Food and Drug Administration approved Lu-177 DOTATATE for the peptide receptor radionuclide therapies especially for the patients with Neuroendocrine tumors are accelerating continuously in the past years. Since the optimal treatment schedule concerning the Lu-177 DOTATATE PRRT was not standardized yet, it is a hot topic in research area. In this manuscript, the main aim is to summarize the current status of the regulations regarding to the patient-specific dosimetry in the Lu-177 DOTATATE PRRT including the results of the related studies. In addition, dosimetry approaches for the Lu-177 DOTATATE PRRT as well as their limitations were reviewed briefly.

Keywords: Lu-177 dosimetry, why dosimetry, regulations for dosimetry, patient-specific dosimetry

Giriş

Bundan 25 yüzyıl önce Hipokrat tarafından kişiselleştirilmiş tedavinin, diğer bir deyişle dozimetrisinin önemi şu sözlerle öngörülmüştür "Hiçbir kötü veya yan etki eklemeyin ve etkinlik için ne gerekiyorsa yapın". Bu söz halihazırda bugün 21. yüzyılda tıbbın her alanındaki uygulamada olduğu gibi gerek Nükleer Tıp gerekse de radyasyon onkolojisinde temel ilke olarak kabul görmektedir.

Dozimetri; bir radyofarmasötüğün emisyonlarıyla ilişkili enerji birikimi ile hastanın vücudu arasındaki etkileşimi tanımlar ve klinikte hastaya özel optimal tanı ve tedavi aktivitesinin belirlenmesine rehberlik eder. Buna ilaveten, sağlıklı organlarda ve tümörlerde, uygulanan tedaviden ötürü meydana gelen veya gelebilecek hasarın, hesaplanan doz miktarları ile ilintili olarak değerlendirilmesine olanak sağlar (1).

Radyasyon onkolojisinde kişiye özel dozimetri yapılmaksızın eksternal ışın tedavisi, brakiterapi veya

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. rer. nat. Seval Beykan; Phd, Würzburg University, Department of Nuclear Medicine, Würzburg, Germany

E-posta: seval_beykan@hotmail.com

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

radyasyon içeren diğer tedavileri uygulamak ve bu konuyu tartışmaya açmak mümkün değilken, Nükleer Tıp departmanlarında uygulanan nöroendokrin tümörlerin tedavisinde [uygulanan Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT) de buna bir örnek olarak gösterilebilir] dozimetri sıcak bir tartışma konusudur.

Radyasyon onkolojisinde kişiye özel dozimetri hesaplamaları tedavi planlamasında yer alırken PRRT gibi Nükleer Tıp uygulamalarında dozimetri güncel bir tartışma konusudur. Dozimetriyi PRRT'de tartışmaya açık hale getiren başlıca neden: Avrupa Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan ve 2018'de yürürlüğe giren Euratom 59 resmi direktifi ile Lu-177 DOTATATE PRRT mevzuatını içeren Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency* - EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration* - FDA) dokümanları arasındaki çelişkidir.

Avrupa Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan 59 Euratom resmi direktifinde (2) radyoterapötik uygulamalarda kişiselleştirilmiş dozimetriyi zorunlu hale getirilmiştir.

ECD 2013/59/Euratom, 56. Madde (2,3):

"Hastaların radyoterapötik amaçlarla tüm tıbbi radyasyon etkileşimlerinde, hedef hacimlerin maruziyetleri bireysel olarak planlanmalı ve hedef dışı hacimlere ve dokulara verilen dozların makul, en düşük seviyede olması ve tedavinin amaçlanan radyoterapötik amacı ile tutarlı olması dikkate alınarak bunların iletimi uygun şekilde doğrulanmalıdır."

İlgili kuralda ayrıca, bir sağlık fiziği uzmanının uygulamaya katılım düzeyi de üç kategoride belirlenmiştir:

- i. Standartlaştırılmamış terapötik Nükleer Tıp uygulamalarında, bir sağlık fiziği uzmanı yakından ilgilenecektir.
- ii. Standartlaştırılmış terapötik Nükleer Tıp uygulamalarında, bir sağlık fiziği uzmanı dahil edilecektir.
- iii. Diğer tıbbi radyolojik uygulamalar için, konularda danışma ve tavsiye için bir sağlık fiziği uzmanı dahil edilecektir.

2013 yılında yayınlanan 59 Euratom resmi direktifi, 6 Şubat 2018 itibarıyla yürürlüğe girmiştir.

2013-2018 zaman aralığında Lu-177 DOTATATE PRRT, EMA (Onay: 2017) ve FDA (Onay: 2018) tarafından lisanslandırılmıştır. Fakat EMA ve FDA ilgili mevzuatlarında, dozimetri ile ilgili herhangi bir yaptırımın veya dozimetri konusunun geçtiği herhangi bir atfın bulunmaması, FDA (2018) ve EMA (2017) mevzuatları ile 59 Euratom resmi direktifi (2013) arasında çelişki oluşturmaktadır. Ayrıca, gerek EMA gerekse de FDA mevzuatlarında Lu-

177 DOTATATE PRRT'nin her bir hasta için sabit aktivite miktarına dayandırılması, Lu-177 DOTATATE PRRT'yi bir çeşit radyoaktif kemoterapi pozisyonuna sokarak oldukça sofistike altyapı bilgisi gerektiren Nükleer Tıp uygulama alanının etkinliğini de çelişkiye düşürmektedir.

EMA ve FDA'nın Lu-177 DOTATATE PRRT ile ilgili mevzuatlarındaki dozimetri konusundaki eksikliğin yarattığı tartışmalar devam ederken, 2017 senesinde Avrupa Birliği 59 Euratom resmi direktifleri İngiltere İyonize Radyasyon (Tıbbi Maruziyet) Yönetmeliğine [The UK IR(ME)R regulations] dahil edilmiştir (4). Akabinde İngiltere Sağlık Bakanlığı'na bağlı radyoaktif maddelerin uygulanma yönetmeliğinden sorumlu danışma kurulu ARSAC 2021 Şubat ayında 59 Euratom resmi direktifleri doğrultusundaki düzenlemeleri içeren komite kılavuzunu yenileyerek yayınlamıştır (4). ARSAC 2021 kılavuzunda radyoterapötik uygulamalarda kişiselleştirilmiş dozimetri zorunlu hale getirilmiştir.

Avrupa ve İngiltere'de radyoterapötik tedavilerde kişiselleştirilmiş dozimetri yavaş yavaş ilgili yönetmeliklerde ve kılavuzlarda yerini alırken, ülkemizde dozimetri yapan departmanlar bulursa da henüz konuyla ilgili bir resmi bildirme bulunmamaktadır.

Dozimetrimin Nükleer Tıp uygulamalarına olan katkısı, yeni geliştirilen Nükleer Tıp uygulamalarındaki etkin rolü ve gerekliliği birçok bilimsel yayında karşımıza çıkmaktadır (5,6,7,8,9,10,11,12).

PRRT'de dozimetri konusu ile ilgili Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) dozimetri komitesinin ciddi ve yoğun çalışmaları günümüzde de sürmektedir. Konuyla ilgili en güncel yayın, Nükleer Tıp tedavileri için 2013/59/Euratom Direktif beyanlarının nasıl yorumlanacağı konusunda rehberlik sağlamak amacı ile genel ama kapsamlı bir özet niteliğinde olan 2021 tarihli EANM bildirisidir (2). Bu yayınla 2013/59/Euratom, EMA ve FDA mevzuatlarındaki dozimetri ile ilgili çelişkili duruma bir ara yol bulma hedeflenmiştir. Optimize edilmiş, doğruluğuna tam güvenilir bir dozimetri yöntemi henüz standardize edilmediğinden gerek 2021 tarihli EANM bildirisinde gerekse de EANM'nin klavuzlarında ve MIRD Pamphlet No. 26 yayınında; Lu-177 DOTATATE PRRT'de dozimetrimin "tercihe dayalı önerilir" olarak (2,8,13), diğer radyofarmasötiklerle yapılan PRRT'de ise dozimetrimin "gerekli önerilir" olarak nitelendirilmesi, dozimetri tartışmalarındaki mevcut çelişkiyi gidermediği gibi tartışmalara farklı bir boyut getirmiştir.

Lu-177 DOTATATE PRRT'nin yaygınlaşması ile birlikte, mevcut çelişkiye ek olarak dozimetri konusunda yeterli donanıma sahip sağlık fiziği uzmanının

eksikliği, doğruluğuna tam güvenilir optimal dozimetri metotlarının henüz standardize edilmemiş olması, sabit aktivite ile yapılan Lu-177 DOTATATE PRRT'de böbrek toksisitesi görülme sıklığının azlığı (5,14,15), Nükleer Tıp departmanlarında kullanılan teknolojik cihazların limitasyonlarından kaynaklı dozimetriye elverişli ortam sağlanamaması ve Nükleer Tıp departmanlarındaki yoğun klinik çalışma rutinini uygulamak durumunda kalan teknikerin çalışma yoğunluğu ve tekniker sayılarındaki azlıklar gerekçe gösterilerek "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusu günümüze kadar gelmiştir.

Yukarıdaki paragrafta listelenen gerekçelerin yanı sıra PRRT'de dozimetriyi içeren çalışmaların sonuçlarına göre elde edilen bilimsel veriler, dozimetrisinin gerekliliğinin sorgulamaya açık olmadığını, ancak dozimetri ile hasta güvenliğini tehdit etmeyen optimal tedavi aktivitesinin ve optimal tedavi fraksiyon sayısının belirlenebileceğini ve yine ancak dozimetri ile tedavi yanıtının artırılmasının mümkün kılınabileceğini göstermekle beraber optimal dozimetri metotlarının en erken zamanda belirlenmesinin gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Menda ve ark. (16) 2018 yılında yayınladıkları, 25 Nöroendokrin tümörü olan hasta verisini içeren Y-90 tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntülerine dayanan post-dozimetri çalışmasında, hastalarda değişken böbrek dozları gözlemlediklerini raporlamış ve dozimetrisinin gerekliliğine değinmişlerdir. 2017 yılında 51 hasta ile Sundlov ve ark. (17), 2018 yılında 200 hasta ile Garske-Roman ve ark. (18) ile 2019 yılında 52 hasta ile Del Prete ve ark. (19) da Lu-177 SPECT/BT görüntüleme tekniğine dayanan dozimetri çalışmalarını yayınlamışlardır. Sonuç olarak Lu-177 PRRT için önerilen $4 \times 7,4$ GBq PRRT uygulamasının sırası ile hastaların %73'ünü [Sundlov ve ark. (17)], %49'unu [Garske-Roman ve ark. (18)], %85'ini [Del Prete ve ark. (19)] tedavi etmede yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Daha etkin bir tedavi yanıtı için ise dozimetriye dayanan tedavi uygulamalarına gerek duyulduğunu belirtmişlerdir. Benzer diğer yayınlarda, PRRT uygulamalarında optimal tedavi fraksiyon sayısının standardize edilmediği, daha iyi tedavi yanıtlarının optimal fraksiyonlama ile alınabileceği ve optimal fraksiyonlama için dozimetriye gereklilik duyulduğu belirtilmiştir (20). İlaveten sabit/ampirik aktivite enjeksiyonuna dayanan PRRT uygulamalarını içeren yayınlarda (5), hastaların klinik profilleri birbirlerine neredeyse birebir benzer olduğu durumlarda bile, yapılan post/semi dozimetri ile hastalarda hesaplanan değişken böbrek dozlarının ve değişken tedavi yanıtının

gözlemlendiği belirtilmiş akabinde gözlemlenen bu farklılıklardan dolayı da dozimetrisinin gerekliliğine atıfta bulunulmuştur (20).

Konuyu özetleyecek olursak; PRRT ile ilgili olarak Avrupa Birliği'nin Euratom 59 resmi direktifi ile EMA ve FDA dokümanları arasındaki çelişki giderilip, PRRT'de optimal dozimetri metotları standardize edildiği zaman "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusunun tarihe karışması ve aynı radyoterapide olduğu gibi PRRT'de de kişiselleştirilmiş tedavinin tartışmaya kapalı bir konu haline gelmesi kaçınılmaz bir durumdur.

Mevcut ve yeni geliştirilen PRRT uygulamalarında en önemli eksikliğimiz olan kişiselleştirilmiş, güvenli, en verimli tedavi yanıtını hedefleyen ve doğruluğuna güvenilir optimal dozimetri yönteminin erken zamanda belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu gereklilik bir tek; aynı dozimetri metodolojilerinin kullanıldığı çok-merkezli ve birbiriyle karşılaştırıldığı bilimsel çalışmalara yapılarak giderilebilir.

Bu noktada "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusu yerine "PRRT'de güvenli koşullar sağlanarak kişiselleştirilmiş en etkili tedavi yanıtını hedefleyen, doğruluğuna güvenilir bir dozimetri yapılabilir mi?" sorusuna odaklanmak tedavi etkinliklerinin artırılması ve yeni geliştirilen tedavilerin Nükleer Tıp'a kazandırılıp Nükleer Tıp uygulama alanının etkinliğinin genişletilmesi açısından çok önemlidir.

Tüm kişisel yaklaşımlardan ve fikirlerden bağımsız olarak bilinmelidir ki 2013/59/Euratom Direktif beyanları koşulsuz ve yeterince açık olduğundan, direktifin doğrudan yaptırım niteliği vardır. Henüz tam optimize edilmiş bir dozimetri metodu yetkili kurumlarca belirlenmemiş olmasına rağmen PRRT'de birçok yolla dozimetri yapmak mümkündür. PRRT'de dozimetri konusuna detaylara girmeden genel olarak değinmek gerekirse:

Lu-177 radioizotopunun kullanıldığı PRRT'de Lu-177 radyoizotopunun fiziksel özellikleri ve gama ışınlarının olması, Lu-177 PRRT'de optimal tedaviyi hedefleyen doğruluğuna güvenilir bir dozimetriye imkan sağlamaktadır. Lu-177 PRRT için; Lu-177 radyoizotopu (yarı ömür: 160 saat) kullanarak pre/semi/post dozimetri yapmak mümkündür (21). Bazı durumlarda tümör boyutu ve klinik faktörlere bağlı olarak PRRT'de Y-90 radyoizotopu kullanılabilir veya Lu-177 radyoizotopu Y-90 radyoizotopu ile kombine edilip uygulanabilir (8). Bu noktada Y-90 PRRT'de Y-90 radyoizotopunun gamasının bulunmamasından dolayı, dozimetri için gerekli olan görüntüleme tekniklerinden verimli bir

şekilde yararlanılmadığından, doğruluğuna tam güvenilir bir dozimetri uygulanabilmesi pek mümkün olmamasına karşın yine de çeşitli dozimetri metotları uygulanabilir. Y-90 dozimetrisi için Lu-177, In-111 veya Y-86 radyoizotopunun kullanıldığı yayınlar mevcuttur (9,22). Burada iki farklı radyoizotop kullanımından kaynaklı oluşabilecek biyokinetik farklılıkların ortaya çıkarılabileceği sonuçlar göz ardı edilmemelidir.

PRRT'de tedavi aktivitesi miktarını sınırlayan organlar böbrekler ve kemik iliğidir. Dolayısı ile öncelikli hedef güvenli tedavi uygulama olduğundan, bu iki organ dozimetri yapılırken odak noktası olarak belirlenirler. National Council on Radiation Protection and Measurements'e (Ulusal Radyasyondan Korunma ve Ölçümler Konseyi - NCRPM) göre böbreklerin 23 Gy'lik soğurulmuş doza maruz kalması hastaların %5'inde 5 yıl içerisinde deterministik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kemik iliği hipoplazisinin engellenmesi için ise kemik iliğinin 2 Gy'den yüksek dozlarla maruz kalmaması gerektiği bilgisi kabul görmektedir. NCRPM raporundaki 23 Gy böbrek ve 2 Gy kemik iliği soğurulmuş doz limitleri eksternal radyoterapiye dayanmaktadır. Eksternal radyoterapi ve radyonükleer tedavi sonucunda hesaplanan soğurulmuş dozların aynı hücre ölüm etkisine yol açmadığı bilinmekle beraber hala 23 Gy ve 2 Gy referans olarak alınmaktadır (23). Henüz birebir bu konuyu hedef alan bilimsel bir yayın bulunmamakla birlikte yapılan klinik ve dozimetri çalışmalarının sonucunda; kabul gören 23 Gy böbrek limit doz değerinin tam anlamıyla birebir limit doz değeri olarak böbrek toksisitesini yansıtmadığı sonucuna varılmış ve 23 Gy böbrek limit doz değerinin olması gerekenden düşük olduğuna vurgu yapılmıştır (5).

23 Gy böbrek ve 2 Gy kemik iliği soğurulmuş doz limitlerini referans alıp PRRT'de uygulanabilecek birden fazla dozimetri yöntemi mevcuttur. Kısaca PRRT'de uygulanabilecek Pre/Peri/Post dozimetri yaklaşımlarından bahsedecek olursak (24):

PRRT'de böbrek/kemik iliği/organ/tümör dozimetrisi için (25,26,27);

i. 3D (SPECT/BT) (çoklu, ardışık) görüntülere dayanan dozimetri yöntemi

ii. 2D (tüm vücut planar) görüntülere dayanan dozimetri yöntemi

iii. Tüm vücut planar görüntülere ile bir SPECT/BT görüntüsünün kombine edilmesine dayanan dozimetri yöntemi

iiii. Enjeksiyondan ~96 saat sonra çekilen tek bir SPECT/BT görüntülemesine dayanan dozimetri yöntemi olarak ele alabiliriz.

Bu metotlar arasından gerek kemik iliği ve böbrekler gerekse de diğer sağlıklı organlar ve hasar verilmesi planlanan tümörler için doğruluğuna en çok güvenilen dozimetri yönteminin; ardışık SPECT/BT görüntülerine dayanan dozimetri yöntemi olduğu kabul edilir. Fakat çekim zamanının daha az olması ve Nükleer Tıp bölümlerinde çalışan tekniker ekibin iş yoğunluğu dikkate alındığında ardışık tüm vücut planar görüntüleri ile bir SPECT/BT görüntüsünün kombine edilerek yapılan dozimetri metodunun veya sadece tüm vücut planar görüntülerine dayanan dozimetri metodunun tercih edildiği yayınların sayısı ardışık SPECT/BT görüntülerinin kullanıldığı yayınlardan daha fazladır. Seçilecek dozimetri yöntemi oldukça önemlidir çünkü kullanılan yöntemin limitasyonuna bağlı olarak böbrek/kemik iliği/organ/tümör için hesaplanan soğurulan doz değerleri gerçekte olduğundan daha az veya daha fazla olarak hatalı hesaplanabilirler. Özellikle tüm vücut planar görüntülerin kullanıldığı dozimetride gözlemlenen üst üste binen organ sayımları (2D-organ-count overlays), hatalı hacim ölçümü, uygulanan 2D-atenüasyon düzeltme yöntemi ve uygulanan 2D-background çıkarım yöntemleri hesaplama hatalarına neden olabilir (28). En yeni dozimetri yöntemi olarak karşımıza çıkan Lu-177 DOTATE enjeksiyondan yaklaşık 96 saat sonra yapılan tek SPECT/BT görüntülemesine dayanan dozimetri yöntemi (27) pratik olmasından dolayı oldukça ilgi çekmektedir.

PRRT'de kemik iliği dozimetrisi için (20,29) yukarıda sıralanan ve tümör içermeyen vertebra alanını hedef alan 2D/3D görüntüleme yöntemlerine ek olarak çoklu kan örneklerine dayanan dozimetri yaklaşımı da mevcuttur (30). Görüntüleme tekniklerini içeren dozimetri yöntemi daha doğru olarak değerlendirilse de ilgili alanda tümör olmasından kaynaklı limitasyonlar yüzünden hastalardan alınan çoklu kan örnekleri ile de kemik iliği dozimetrisi yapılabilmektedir.

Henüz yukarıda bahsedilen tüm bu dozimetri yaklaşımlarını kullanıp birbiriyle direkt karşılaştıran çok merkezli bilimsel verileri içeren bir yayın mevcut değildir. Literatürde 2D ve 3D görüntülerinin kullanıldığı farklı dozimetri metotlarını içeren aynı zamanda farklı görüntüleme aralıklarının kullanıldığını birçok yayın görmek mümkündür. Farklı yayınlarda farklı metodolojilerin kullanılması PRRT'de halihazırda var olan dozimetri çelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu noktada çok merkezli var olan tüm dozimetri metodolojilerinin kullanıldığı, PRRT uygulamalarında optimal görüntüleme aralığını, optimal dozimetri yöntemini ve uygulanabilir alternatif optimal dozimetri yaklaşımlarını detaylıca ele

alan bilimsel prosedür eksikliğinin en erken zamanda giderilmesi ciddi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Kesner AL, Bodei L. Modern Radiopharmaceutical Dosimetry Should Include Robust Biodistribution Reporting. *J Nucl Med* 2018;59:1507-1509.
2. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:67-72.
3. European Society of R. Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging* 2015;6:411-417.
4. Flux G, Buscombe J, Officers, Council of the British Nuclear Medicine S. BNMS position statement on molecular radiotherapy. *Nucl Med Commun* 2021.
5. 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.
6. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
7. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. Ga-68 DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:72-79.
8. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, 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.
9. 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.
10. Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med* 2017;58:97S-103S.
11. Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M. Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:205-221.
12. Stokke C, Gabina PM, Solny P, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 2017;4:27.
13. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, et al. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative 177Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2016;57:151-162.
14. Imhof A, Brunner P, Marincek N, 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.
15. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90) Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:99S-106S.
16. Menda Y, Madsen MT, O'Doriso TM, et al. (90)Y-DOTATOC Dosimetry-Based Personalized Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2018;59:1692-1698.
17. Sundlov A, Sjogreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised (177)Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1480-1489.
18. Garske-Roman U, Sändstrom M, Fross Baron K, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970-988.
19. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, et al. Personalized 177Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:728-742.
20. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI research* 2018;8:89.
21. Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardies M, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:192-200.
22. Hanscheid H, Schirbel A, Hartrampf P, et al. Biokinetics and Dosimetry of [(177)Lu]Lu-Pentixather. *J Nucl Med* 2021.
23. Haug AR. PRRT of neuroendocrine tumors: individualized dosimetry or fixed dose scheme? *EJNMMI research* 2020;10:35.
24. Lassmann M, Eberlein U. Radiation Dosimetry Aspects of 177Lu. *Curr Radiopharm* 2015;8:139-144.
25. Rinscheid A, Kletting P, Eiber M, Beer AJ, Glatting G. Technical Note: Optimal sampling schedules for kidney dosimetry based on the hybrid planar/SPECT method in 177Lu-PSMA therapy. *Medical physics* 2019;46:5861-5866.
26. Belli ML, Mezzenga E, Di Iorio V, et al. A Whole Body Dosimetry Protocol for Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): 2D Planar Image and Hybrid 2D+3D SPECT/CT Image Methods. *J Vis Exp* 2020.
27. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med* 2018;59:75-81.

28. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRDO pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:375-615.
29. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Linden O, Flux G, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238-1250.
30. Hagmarker L, Svensson J, Ryden T, et al. Bone marrow absorbed doses and correlations with hematological response during ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatments are influenced by image-based dosimetry method and presence of skeletal metastases. *J Nucl Med* 2019.