



Karaciğerin Metastatik Nöroendokrin Tümörlerine Tedavi Yaklaşımı: Radyoembolizasyonun Yeri

Therapeutic Approach to Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Liver: The Radioembolization

Özgül Ekmekçioğlu, Pelin Arıcan, Gamze Berk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler tanı sırasında %40-90 oranında karaciğer metastazı saptanan heterojen bir tümör grubu olup bu durum sağkalımı belirleyen en önemli kriterlerden birisidir. Cerrahi yöntemlerle rezekt edilemeyen, somatostatin analogları ile tedavi altında progresyon gösteren karaciğer metastazı izlenen nöroendokrin tümör olgularında lokorejyonel tedaviler arasında radyoembolizasyon güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Bu derleme özellikle son dönemlerdeki çalışmalar ile radyoembolizasyonun tedavi protokolündeki yeri ve önemini özetlemeyi amaçlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, radyoembolizasyon, Yttrium-90, TARE

Abstract

Neuroendocrine tumors, are a heterogeneous group of tumors with 40-90% liver metastases at the time of diagnosis, and this is one of the most important criteria for determining survival. Among the locoregional treatments, radioembolization has taken its place in current guidelines in neuroendocrine tumors that cannot be resected by surgical methods and progressed under treatment with somatostatin analogues. This review aimed to summarize the recent studies with also the place and importance of radioembolization in the treatment protocol.

Keywords: Neuroendocrine tumors, radioembolization, Yttrium-90, TARE

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) heterojen bir tümör grubu olup çoğunlukla sessiz klinik gidişi nedeniyle saptandıkları evrede metastaz ile prezente olurlar. Karaciğer metastazı saptanma oranları tanı anında %40-90 oranında olup, olgularda sağkalımı belirleyen en önemli kriterlerden birisidir (1). Olguların bir kısmında salgılanan peptidler hormonal semptomlar oluşturarak karsinoid sendrom ile daha komplike klinik tablolar da ortaya çıkarabilmektedir. NET olgularında tedavi; somatostatin analogları, cerrahi yöntemler, hedefe yönelik tedaviler (mTOR inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri vb.) kemoterapi ajanlarını içeren

sistemik tedaviler, peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) ve lokal tedaviler ile kombinasyonlarını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (2).

Karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yönetimi sistemik ve lokal tedavileri içeren olguya spesifik yöntemler olabileceği gibi; ilk sırada tercih edilen cerrahi rezeksiyon yöntemi ile 5 yıllık sağkalım %60-80 düzeyine ulaşabilmektedir (3,4). Ancak karaciğer metastazı saptanan her hasta, gerek performans gerek hastalığın yaygınlığı açısından operasyon için uygun aşamada yakalanmamaktadır. Bu nedenle sistemik toksisitesi daha düşük olan lokorejyonel tedaviler son 10 yılda progresyonsuz sağkalımda elde ettiği başarılar ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Özgül Ekmekçioğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 0212 909 67 88 E-posta: ozgulek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3313-8087

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

yaşam kalitesine bulunduğu katkıları nedeniyle klinikte uygulanır hale gelmiştir. Ayrıca salgılanan hormonlar nedeniyle oluşan klinik semptomların azaltılmasında da başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmalar ile cerrahi ve diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması güncel literatürde henüz bildirilmemiştir.

Metastatik NET tedavisinde tümör yükünün azaltılması ve hormon salgılaması ile oluşan klinik semptomların kontrolü ile daha uzun süre progresyonsuz sağkalım hedeflenmektedir. Karaciğer metastazları oktreotid analogları ile kontrol altına alınmada yeterince başarılı olmadıklarından ek tedavi gerekmektedir. Metastatik nöroendokrin tümör tedavisinde en etkili yöntem olan karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık medyan sağkalım ise %44-%52 arasında bildirilmiştir (5). Cerrahi yöntemlerle rezeke edilemeyen, somatostatin analogları ile tedavi altında progresyon gösteren karaciğer metastazı izlenen gastrointestinal veya pankreas kaynaklı NET olgularında radyofrekans ablasyon, Bland embolizasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve Yttrium-90 transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) gibi lokorejyonel tedaviler de Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzunda yerini almıştır (6). TARE ayrıca Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Derneği (*North American Neuroendocrine Tumor Society*) ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (*European Neuroendocrine Tumor Society*) kılavuzlarında da efektif lokal tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (7,8).

Radyoembolizasyon için güncel olarak kullanılan Yttrium-90 (Y-90) mikrosfer; resin (Sirtex Medical, Wilmington, MA) ve cam (Thera Sphere® MDS Nordion, Kanata, Canada) mikrosferler olmak üzere iki çeşittir. Temel farklılık sayı ve partikül başına taşıdığı radyasyon miktarı olup; hastaya uygulanacak olan tedavi dozu hesaplamasında belirlenen radyoaktivite miktarına etki etmektedir. Ayrıca cam mikrosferlerdeki mikrovasküler embolik etkinin resin mikrosferlere oranla daha az olduğu bilinmektedir. Detaylı bir inceleme olan 870 hastalık bir meta-analizde resin mikrosferler ile cam mikrosfer ile uygulanan TARE sonrası medyan sağkalım oranları sırasıyla 27,6 ve 31,7 ay olarak bildirilmekle birlikte, olguya spesifik bir tedavi yöntemi olan radyoembolizasyonda elde edilen bu verilerin randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (9).

Radyoembolizasyon güvenilir bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmış olup sonrası gelişen yan etki ve toksisite oranları yapılan çalışmalarda düşük olarak bildirilmiştir. Karaciğer metastazı bulunan NET

olgularında tümör dokusunda izlenen kanlanma artışı nedeniyle radyoembolizasyon gibi uygulanan lokal tedavi protokollerinde sağlıklı karaciğer parankim etkilenmesinin az olduğu gösterilmiştir (10,11). On sekiz çalışmalık bir meta-analiz grubunda 9 çalışmada gastrit (n=4), duodenal ülser (n=2), Dekompansé karaciğer hastalığı (n=2) ve kolesistektomi gerektiren radyasyon kolesistiti (n=1) gibi nadir olgular ile birlikte, daha sıklıkla karşılaşılan yan etkiler karın ağrısı, mide bulantısı ve halsizlik olarak tanımlanmıştır (9). Çalışmada ciddi yan etkilerin sebebinin, en büyük etkenlerden birisi olan hedef dışı uygulanan radyasyon ile ilişkili olduğu özellikle vurgulanmış, bu nedenle vasküler anatomisinin iyi incelenerek sağlam karaciğer dokusunun korunması ve tümör dokusuna verilebilecek en yüksek dozu uygulayarak olguya spesifik bir tedavi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca Braat ve grubuna ait bir çalışmada progresif karaciğer metastazı bulunan NET tanılı hastalarda uygulanan Y-90 radyoembolizasyon sonrası beklenmeyen bir yan etki izlenmediği vurgulanmış ve sadece bir hastada (%2) radyasyona sekonder karaciğer hastalığı ile ölüm geliştiği bildirilmiştir (12).

Sistemik ve hedefe yönelik tedaviler, birçok kanser türünün tedavisinde umut vadecici sonuçlar göstermiştir. Metastatik progresé NET olgularında ise bir mTOR inhibitörü olan everolimus ve tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib ile yapılan randomize klinik çalışmalarla elde edilen sonuçlarda, tedavi sonrası analizde progresyonsuz sağkalım ile ilgili anlamlı veriler elde edilmekle birlikte, genel sağkalıma katkısında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (13,14). Benzer şekilde yapılan PROMID çalışmasında bir somatostatin analogu olan 30 mg Octreotid LAR ile plasebo karşılaştırmasında ileri evre ince bağırsak NET olgularında medyan progresyonsuz sağkalımda Octreotid kullanımında anlamlı sonuçlar elde edilmekle birlikte (14,3 ay ve 6 ay), genel sağkalıma katkısında anlamlı sonuçlar bulunmamıştır [risk oranı 0,83; %95 güven aralığı (GA) 0,47-1,46; p=0,51] (12,15). Hedefe yönelik bir sistemik tedavi yöntemi olan PRRT ile somatostatin reseptörleri aracılığıyla gerek tek başına, gerek diğer sistemik tedavi yöntemleri ile kombine edilerek metastatik NET olgularında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16,17,18). Ayrıca karaciğer metastazı bulunan olgularda radyoembolizasyon ile birlikte kombine tedavi güvenli olarak tanımlanmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ezziddin ve ark.'nın (19) çalışmasında Lutetium-177 (Lu-177) DOTA-TATE tedavisi verildikten sonraki dönemde uygulanan Y-90 radyoembolizasyon tedavisi tolere

edilebilen başarılı bir tedavi olarak bildirilmiş olup ciddi bir yan etki tanımlanmamıştır. Diğer bir çalışma ile kombine tedavi uygulanan 34 hastada TARE ile 7 günlük sistemik 5-Fluorouracil uygulaması eş zamanlı yapılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerde olguların yarısında tedaviye yanıt ($n=6$ tam yanıt, $n=11$ kısmi yanıt) izlenmiş olup, ortalama yaşam süresi 29,4 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca $\%>50$ hasta grubunda klinik olarak da semptomlar kontrol altına alınmıştır (20).

Tümör hücrelerindeki düşük proliferasyon hızı nedeniyle çoğunlukla kemoterapiye dirençli olabilen NET olgularında, yapılan TAKE uygulamaları ile TARE yöntemi karşılaştırmalı çalışmalarda olguya spesifik tedavi değerlendirmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır (21). Ngo ve ark.'nın (22) TAKE ile TARE karşılaştırması yapılan 6 kohort grubunun katıldığı; benzer yaş, cinsiyet, tümör grade ve tümör yükü olan 643 hasta sayılı bir meta-analizde; olgularda benzer tedaviye cevap ve progresyonsuz sağkalım sonuçları elde edilmekle birlikte; TAKE ile tedavi edilen olgularda genel sağkalım (16,8 ile 81,9 ay); TARE ile tedavi edilen (14,5 ile 66,8 ay) hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca diğer bir çalışmada TAKE ve TARE uygulanan heterojen bir hasta grubunun karşılaştırmasında, $\%22$ ve $\%29$ olarak belirlenen gecikmiş hepatik toksisite oranları TARE aleyhine saptanmış olmakla birlikte, tedavi sonrası hastalığın intrahepatik progresyon oranları ciddi bir farklılıkla TAKE grubunda yüksek olarak bildirilmiştir ($\%75$ vs $\%43$; $p=0,005$) (23). Bu çalışmalardan kliniğe aktarılacak tecrübe, uygun tedavi protokolleri için seçilen hasta gruplarında tedavi yanıt sonuçlarının ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha yüksek oranlarda olabileceği ve yan etki profilinin azalabileceği yönündedir.

Metastatik NET tanılı hastalarda uygulanan radyoembolizasyon tedavisi ile ilgili halen literatürde çalışma sayısı yeterli olmamakla birlikte yayınlanan çalışmaların çoğunda ise heterojen hasta grubu olan datalar bildirilmiştir. Pollock ve ark.'nın (24) yaptığı bir meta-analizde; Y-90 radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış olan metastatik NET tanılı hastalarda, tedaviye yanıt ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış olup; 28 çalışmadan elde edilen 816 hastalık veride; 654 hasta reçine mikrosfer ve 162 hasta cam mikrosfer ile tedavi edilen olguların sonuçları incelenmiştir. Yapılan analizde objektif tedavi yanıtı; tüm hasta gruplarına bakıldığında $\%41$ ($\%95$ GA: $\%38-45$); reçine mikrosfer ile tedavi edilen olgularda $\%43$ ($\%95$ GA: $\%39-46$) iken Y-90 cam mikrosfer uygulanan hastalarda

$\%37$ ($\%95$ GA: $\%31-44$) olarak bildirilmiştir. Sağkalım hakkında bilgi sağlanabilen gruptaki olgulardan yapılan regresyon analizinde ise Y-90 reçine mikrosfer ile tedavi edilen hastalarda saptanan objektif tedavi yanıtı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş ($p<0,001$), bununla birlikte Y-90 cam mikrosferlerde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,11$) (24). Bu sonucun reçine ve cam mikrosferlerin karakter ve sefer başına düşen doz düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tsang ve ark.'nın (25) yaptığı diğer bir güncel bir metastatik NET tanılı olgulardan oluşan çalışmada, medyan 2,2 GBq olarak doz verilen $\%69$ resin $\%29$ 'u cam mikrosferler ile tedavi edilen heterojen bir grup olguların sonuçları bildirilmiştir. Tedavi sonrası takipte saptanan bulgular; kısmi yanıt ($\%53$), stabil hastalık ve ($\%33$), progresif hastalık ($\%12$) olarak bildirilmiş olup; tedavi sonrası genel sağkalım 27,2 ay ($\%95$ GA 8,0-46,5) olarak hesaplanmıştır. Tedavi alan hasta grubunda gastrik ülser ($\%2$), abdominal ağrı ($\%6$) ve iştahsızlık ($\%4$) dışında önemli bir yan etki tanımlanmamıştır. Yapılan tek değişkenli analizde primer tümörün rezeksiyonu, iyi diferansiye tümör ve düşük Ki-67 oranının daha uzun sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Sistematik derleme şeklinde yapılan güncel bir analizde; Jia ve Wang (9) Y-90 TARE uygulanan, 18 grup ve toplam 870 hasta içeren güncel literatürü yansıtan değerli sonuçlar bildirmiştir. Hasta grubunun $\%19,8$ 'ini içeren, daha öncesinde transarteriyel bland embolizasyon veya TAKE uygulanmış olan olguya, Y-90 tedavisi uygulanmış ve 3 ay sonra bu grupta $\%86$ hastalık kontrol oranı bildirilmiştir. Ayrıca medyan sağkalım süresi 28 ay olarak hesaplanmakla birlikte, sırasıyla 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise $\%72,5$, $\%57$, ve $\%45$ olarak bildirilmiştir. Klinik olarak karsinoid sendrom saptanan 55 hastadan 38'inde ($\%69,1$) semptomlarda iyileşme bildirilmiştir. Ayrıca tüm gruptaki hastalarda radyoembolizasyon sonrası medyan hastalık kontrol oranı ise $\%86$ olarak saptanmıştır.

TARE uygulanan hastaların takibinde karaciğer parankimini değerlendirmede altın standart yöntem olarak manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmaktadır. Bununla birlikte NET olgularına spesifik görüntüleme için kullanılan somatostatin analogları ile işaretlenmiş pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanları [DOTA-TATE PET/bilgisayarlı tomografi (BT)] ile özellikle evreleme ve PRRT öncesi değerlendirme için güncel kılavuzlarda uzun süredir tavsiye edilmektedir. TARE uygulanması planlanan olgularda da yapılan çalışmalarda somatostatin reseptör görüntülemesi ile

elde edilen veriler klinik yönetim açısından büyük bir fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte MR ve Gallium-68 DOTA-TATE PET/BT çekilen 32 hastalık bir grupta tedavi öncesi ve sonrası tümör/dalak ve tümör/karaciğer standart tutulum değeri (SUV) oranları ve difüzyon katsayı (ADC) değerleri karşılaştırılmıştır. Olgulardaki SUV oranlarındaki değişikliklerin prognostik bir değer içerdiği bildirilerek, daha uzun süreli hepatik düzeyde progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve ADC düzeylerine göre daha değerli bir yöntem olduğu bulunmuştur (26). Bu çalışma ile MR ile karaciğer parankimi değerlendirmesinin yanında metastatik NET olgularında klinik yönetime prognostik katkıda bulunabilecek DOTA-TATE PET/BT verilerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır.

Metastatik NET olgularında PRRT başarılı sonuçlar göstermekle birlikte olguya spesifik olarak kullanılan Y-90 ile işaretlenmiş somatostatin analogları da sistemik tedavi alternatifleri arasındadır. Lawhn-Heath ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada intraarteriyel olarak uygulanan Y-90 ile işaretlenmiş DOTA-TOC ile tek doz hepatik arter aracılığı ile tedavi verilen 10 hastalık bir grupta hepatik metastazlardaki etkisi araştırılmıştır. Tek doz transarteriyel Y-90 DOTATOC uygulanması tutulumu intravenöz uygulamıyla karşılaştırılmış olup radyolojik olarak hastalık yanıtı düşük olarak gösterilmiştir. Klinik uygulamada beklenen tedavi yanıtı izlenmemiş olmakla birlikte daha çok hasta sayılı çalışma gruplarında araştırmaların devam edilmesi hedeflenmiştir.

Radyoembolizasyon için günümüzde Y-90 mikrosfer (cam ve resin) daha sık tercih edilmekle birlikte Holmium-166 (Ho-166) ajanı doz hesaplama ve görüntüleme olanakları açısından tanımlanan avantajları ile anjiyografi sırasında kullanılabilen scout dozu açısından daha anlamlı sonuçlar vermesi üzerine Avrupa'da radyoembolizasyon amacıyla klinik çalışmalar ile kullanıma girmiştir. Braat ve ark.'nın (28,29) yaptığı HEPAR-PLUS çalışmasında Lu DOTA-TATE uygulanmış olan hastalarda Ho-166 ile yapılan tedavi ile tedavi cevabındaki anlamlı sonuçlara iyi bir hayat kalitesinin eşlik ettiği düşük yan etki profili gibi pozitif sonuçlar gösterilmiştir. Tüm hastalar için metastatik hedef tedavi dozu 60 Gy olmak üzere olgular RECIST 1.1 (n=30) ve mRECIST (n=26) kriterleri ile tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde %43 ve %60 tedaviye kısmi veya tam yanıt elde edilmiştir. Ho-166 ajanının avantajları umut vaad etmekle birlikte yapılan tedavi uygulamalarının çalışmalar ile desteklenerek ilerleyen dönemlerde kullanımının daha da artması beklenmektedir.

Metastatik NET olgularında özetlenen çalışmalar ve analizler ile ulaşılan veriler yaşam süresi yanında, düşük yan etki profili ile hastaların tedavi dönemi süresince yaşam kalitesinin de artırılabilirliği ve bu konuda TARE uygulamalarının önemli bir yeri olduğu sonucunu yansıtmaktadır. Gerekli olgularda tedavi kombinasyonları ve sağlam karaciğer dokusunu koruyarak hedef tümör dokusuna en yüksek dozun uygulanması ile metastatik NET tedavisinde başarı oranı daha da artacaktır.

Sonuç

Metastatik NET olgularında karaciğerdeki tümör yükünün kontrolü sağkalıma etki eden en önemli faktör olarak bildirilmiştir. Diğer tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan olgularda ve uygun seçilen hasta gruplarında radyoembolizasyon yöntemi ile sağkalım sürelerinde başarılı sonuçlar elde edilmiş olup, son yıllardaki artan klinik tecrübeler ile TARE artık multidisipliner bakış açısında daha sık ve uygun olgularda erken dönemde de tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte klinik kullanıma giren yeni tedavi ajanı ile elde edilen veriler de metastatik NET olguları için umut vaad edici olmakta olup, gelecekteki prospektif randomize klinik çalışmalar ile radyoembolizasyonun güvenilirliği ve olgu bazındaki başarılarının artması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12:361-379.
2. Frilling A, Modlin IM, Kidd Mavidson B, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15:e8-21.
3. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, Davidson BR. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009:CD007060.
4. Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2319-2325.
5. Vilchez V, Gedaly R. Liver transplantation for the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:141-147.
6. NCCN Guidelines Version 1.2019. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Published by the National Comprehensive Cancer Network, Plymouth Meeting, PA, USA. [2019; cited 2019 Oct 4]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine_blocks.pdf.

7. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-752.
8. Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.
9. Jia Z, Wang W. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: A systematic review. *Eur J Radiol* 2018;100:23-29.
10. Sommer WH, Ceelen F, García-Albéniz X, et al. Defining predictors for long progression-free survival after radioembolisation of hepatic metastases of neuroendocrine origin. *Eur Radiol* 2013;23:3094-3103.
11. Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, et al. Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:413-425.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4656-4663.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
15. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26-32.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
17. Yordanova A, Ahrens H, Feldmann G, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Combined With Chemotherapy in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2019;44:e329-e335.
18. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:261-269.
19. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012;53:1663-1669.
20. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
21. Cives M, Strosberg J. Treatment Strategies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:14.
22. Ngo L, Elnahla A, Attia AS, et al. Chemoembolization Versus Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Meta-analysis Comparing Clinical Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021;28:1950-1958.
23. Currie BM, Nadolski G, Mondschein J, et al. Chronic Hepatotoxicity in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor: Transarterial Chemoembolization versus Transarterial Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:1627-1635.
24. Pollock RF, Brennan VK, Peters R, Paprottka PM. Association between objective response rate and overall survival in metastatic neuroendocrine tumors treated with radioembolization: a systematic literature review and regression analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20:997-1009.
25. Tsang ES, Loree JM, Davies JM, et al. Efficacy and Prognostic Factors for Y-90 Radioembolization (Y-90) in Metastatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:5104082.
26. Ingenerf M, Kiesel S, Karim S, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE). *Cancers (Basel)* 2021;13:4321.
27. Lawhn-Heath C, Fidelman N, Chee B, et al. Intraarterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 90Y-DOTATOC for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2021;62:221-227.
28. Braat AJAT, Kwekkeboom DJ, Kam BLR, et al. Additional hepatic 166Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with 177Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). *BMC Gastroenterol* 2018;18:84.
29. Braat AJAT, Bruijnen RCG, van Rooij R, et al. Additional holmium-166 radioembolisation after lutetium-177-dotatate in patients with neuroendocrine tumour liver metastases (HEPAR PLUS): a single-centre, single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:561-570.