



Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Uygulama Kılavuzu

Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy

Emre Demirci¹, Nalan Alan Selçuk¹, Levent Kabasakal², Gülin Uçmak³, Umut Elboğa⁴, Cüneyt Türkmen⁵, İlknur Ak Sivrikoz⁶

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Peptit reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) 20 yıldır ileri evre veya metastatik nöroendokrin tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Retrospektif ve prospektif birçok çalışma ile yüksek yanıt oranlarının yanı sıra sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı gösterilmiştir. PRRT hasta tarafından kolay tolere edilen, kabul edilebilir hematolojik toksisitesi olan bir tedavi yöntemidir. Nefrotoksitesi ise daha az kullanılan Y-90 işaretli peptitlerde doz limitleyici olmakla birlikte Lu-177 işaretli peptitlerde ise oldukça sınırlı düzeyde kalmaktadır. PRRT genellikle standart protokollerle hastaların klinik durumu, risk faktörleri ve dozimetrik çalışmalarına göre kısmi olarak değiştirilen standart protokoller çerçevesinde uygulanır. Bu uygulama kılavuzunun amacı, nükleer tıp uzmanlarına PRRT'nin temel yaklaşımları, endikasyonları, kontrendikasyonları, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve tedavi sonrası hasta takibinde yardımcı olmaktır.

Anahtar Kelimeler: 177Lu-DOTATATE, nöroendokrin tümörler, peptit reseptör radyonüklit tedavisi

Abstract

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) have been successfully used for the past 20 years to target metastatic or inoperable neuroendocrine tumors expressing the somatostatin receptors. Both prospective and retrospective studies indicate that patients receiving PRRT show significantly high objective responses, leading to longer survival and improved quality of life. PRRT is generally well tolerated, with acceptable hematological toxicity profiles. Nephrotoxicity is dose-limiting with Y-90 labelled peptides and not with Lu-177. The majority of centers use standard protocols based on fixed activities, at most modulating the activity or the number of administrations based on the patient clinical scenario and risk factors. This guidance covers the rationale, indications and contraindications for PRRT, assessment of treatment response and patient follow-up. This practical guidance is aimed at guiding nuclear medicine specialists in delivering the treatment in a safe and effective manner.

Keywords: 177Lu-DOTATATE, neuroendocrine tumors, peptide receptor radionuclide therapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Emre Demirci, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: emredemirci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6387-9089

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Peptit radyonüklit reseptör tedavisi (PRRT)-20 yılı aşan bir süredir ileri evre nöroendokrin tümörlerin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır ve sürekli geliştirilmektedir. PRRT'nin temel etki mekanizması beta veya alfa partikülü yayan bir radyonüklitin somatostatin analogları ile tümör hücrelerinin içerisine veya hücre yüzeyine taşınması prensibine dayanır (1). Hedef olarak somatostatin reseptörleri, taşıyıcı olarak ise somatostatin analogları kullanılır. Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak genellikle beta yayıcıları olan Y-90 ve Lu-177 ile alfa yayıcısı olan Ac-225 kullanılır (2). Uzun yıllar boyunca herhangi bir üretici firma desteği olmadan kullanılan PRRT, yetim ilaç koruması kapsamına alındıktan sonra ilk faz 3 çalışması GEP-NET'ler üzerinde yapılmış, 2018 yılı itibarıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından da onaylanmıştır. Metastatik NET'lerde kullanılan sistemik tedaviler arasında sağkalım süresini en fazla uzatan yöntem olarak öne çıkmaktadır (3).

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı nükleer tıp uzmanlarına peptit reseptör radyonüklit tedavisinin temel yaklaşımları hakkında bilgi vererek yol göstermek ve yardımcı olmaktır. Bu amaçla uluslararası kılavuzlar ve uzman görüşleri çerçevesinde tedavi ile ilgili detaylı uygulama yönergeleri verilmektedir. Ayrıca endikasyonlar, kontraendikasyon, hasta seçimi, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve hasta takibi gibi konularda da temel yaklaşımlar özetlenmiştir.

Genel Bilgiler

Nöroendokrin tümörler (NET) %80'e ulaşan oranlarda somatostatin reseptörleri (sst-r) eksprese etmektedir (1). Özellikle sst-r tip 2 tümörlerde daha yoğun bulunmakta iken hipofiz dışındaki dokularda daha düşük olarak eksprese edilmektedir (4). Somatostatin reseptörleri agonist (ligand) ile bağlandıktan sonra internalize olmakta, bu özelliği ise ligand'ın bağlı olduğu radyoizotopu da tümör hücrelerinin içerisine taşımakta kullanılmaktadır. Sst-r ligandı olarak sıklıkla DOTA şelatına bağlı oktreotid analogları tercih edilmektedir. Oktreotid analogları peptit olduğu için ve hedef olarak da somatostatin reseptörleri kullanıldığı için "peptit reseptör radyonüklit tedavisi" ismi kullanılmaktadır. En sık kullanılan şelat ile bağlı peptitler Octreotate (DOTA-0-Tyr3-Octreotate, DOTATATE), edotreotide'dir (DOTA-0-Phe1-Tyr3-octreotide, DOTATOC). Bunların dışında high-

affinity DOTATATE (ha-DOTATATE) ve bir sst-r antagonisti olan DOTA-JR11 da deneysel olarak kullanılmaktadır (5).

Somatostatin reseptörleri düşük grade'li tümörlerde daha yüksek iken artan grade ile ters orantılı olarak azalmaktadır (4). Hastalarda tümörlerin yeterli sst-r ekspresyonuna sahip olup olmadığı PET veya Gama Kamera ile yapılacak olan somatostatin reseptör görüntülemesi ile belirlenmektedir. Bu yöntemlerde sst-r ligandları ile diagnostik izotoplar (Ga-68, Tc-99m, In-111 gibi) ile işaretlenerek PET/BT veya SPECT/BT görüntüleri elde edilmekte, tümör hücrelerinde yeterli ekspresyon olduğu gösterilirse beta veya alfa partikülü yayıcı izotoplar ile bağlı aynı ligand tedavi için hastaya verilmektedir. Beta ve alfa partiküllerinin yarattığı DNA hasarı ise tümör hücrelerinde apoptozis veya nekroz ile hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu yaklaşıma teranostik konsepti adı da verilmektedir (5). Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak başlangıçta In-111 kullanılmış ancak Auger elektronlarının düşük terapötik etkinliği nedeniyle bunun yerine yüksek beta enerjisine sahip olan Y-90 kullanılmaya başlanılmıştır. Y-90'ın ortalama 12 mm doku penetrasyonuna sahip olan beta ışınları, In-111'e göre çok daha etkin sonuçlara ulaşılmasını sağlamış olmakla birlikte, yüksek nefrotoksisite ve tedavi sonrası görüntülemenin optimal yapılamaması gibi nedenlerle daha uygun fiziksel özellikleri bulunan Lu-177 kullanılmaya başlamıştır. PRRT'nin asıl yaygınlaşması Lu-177 işaretli sst-r analogları ile olmuştur (6) ve NETTER-I çalışmasında da Lu-177 DOTATATE tercih edilmiştir. Son yıllarda ise alfa partikülü yayıcıları olan izotoplar da (Ac-225, Bi-213, At-211 gibi) klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (2).

Endikasyonlar

PRRT için önkoşul endikasyon tümör dokusunda yeterli somatostatin reseptör tip-2 ifadesinin (ekspresyonunun) bulunmasıdır. Temel olarak da metastatik veya opere edilemeyen lokal ileri nöroendokrin tümörlerde, uzun etkili somatostatin analogları sonrasında progresyon izlenen hastalarda kullanılır. Seçilmiş olgularda operasyon başarısını artırmak için neoadjuvan olarak da uygulanabilir (1,7,8). Metastatik feokromasitoma ve paragangliomada da etkinliği gösterilmiştir (9). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu, Avrupa Nükleer Tıp Derneği, Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (IAEA-EANM-SNMMI) ortak kılavuzlarına göre PRRT endikasyonları (7,8,10):

- Histopatolojik olarak tanımlanmış Gade I-II NET ve iyi diferansiye Grade-III NET'ler (7,11)
- Somatostatin reseptör görüntülemesinde tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski Performans skorlamasının %50'den büyük olması

PRRT Kontraendikasyonları

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi
- Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk)
- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (Hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L)
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (Total Bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <30 g/L, protrombin zamanının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- Kalp yetmezliği

Sağlıklı karaciğer parankiminde izlenen fizyolojik sstr-2 ekspresyon düzeyi, tümör dokusunda bulunması gereken en düşük radyofarmasötik uptake'i referans olarak kabul edilmektedir (7). Bir internal radyasyon tedavi olan PRRT için ideal hasta seçimi ve verilecek aktivite miktarları tedavi öncesi yapılacak olan dozimetri çalışması ile belirlenmelidir. Tümör dokusunda 40 Gy'lik soğrulan radyasyon dozu genellikle en iyi yanıtların alınmasını sağlamakla birlikte genellikle 10 Gy'in üzerinde yanıt alınabilmektedir (12). Sabit doz ile uygulanacak ilk kür tedavinin dozimetrik hesaplamaları ile sonraki tedavilerin sayısı ve dozları da belirlenebilir. Ancak henüz bu verileri doğrulayacak kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır.

Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontraendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavi uygulanabilir. Böbrek fonksiyonlarında azalma Y-90 işaretli peptitlerin uygulanabilmesi için kontraendikasyon kabul edilmektedir (7).

Uygulama

PRRT ulusal standartlara uygun radyonüklit tedavi odalarında uygulanır. İnkontinans bulunan olgularda radyoaktif bulaş olasılığı yüksek olduğu için hastaların

yatırılması önerilir. Tedavi sonrası ilk 3 gün hastanın çocuk ve hamileler ile yakın temasta bulunmaması önerilir (13).

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre tedavi uygulama protokolü (7,13,14):

- Radyofarmasötüğün volümü 10 ile 100 mL arasında olması gerekmektedir ve intravenöz yolla 10-30 dakikalık infüzyon ile uygulanmalıdır. Peptit miktarının rölatif olarak yüksek olması nedeniyle görüntüleme radyofarmasötikleri gibi bolus enjeksiyonlar tavsiye edilmez.
- Fonksiyone NET'lere bağlı olarak bilinen Karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında kısa aralıklarla izlenmeli ve rutin kan basıncı ile nabız takibi yapılmalıdır.
- Tedavi sonrasında Lu-177 DOTATATE için "paralel hol medium enerji kolimatörü" ile 208 keV enerji piki ve %15 genişliğinde pencere aralığı kullanılarak tüm vücut tedavi görüntülemesi yapılmalıdır. Görüntüleme ilk hafta boyunca yapılabileceği gibi tercihen 4. günde yapılmalıdır. Eğer dozimetre uygulaması yapılacak ise 20 mL hacminde vial içerisinde 200 µCi Lu-177 içeren referans kaynak günlük olarak hazırlanıp hastanın baş hizasına yerleştirilip görüntü alınmalıdır.
- Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analoglarını 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmelidir. Diğer bir yaklaşım da uzun etkili sst analogları enjeksiyonlarını tedaviden 48-72 saat sonra yapılacak şekilde planlayarak 4 haftalık protokolü bozmamaktır. Ancak bu konuda bir konsensüs bulunmamaktadır.
- Serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri (örneğin; ondansetron) radyopeptit öncesi intravenöz olarak antiemetik amaçla uygulanır.
- Düşük dozda dekzametezon radyopeptit uygulamasından kısa süre önce IV olarak uygulanır.

PRRT'de sabit doz kullanılarak veya hastaya göre kişiselleştirilmiş doz seçimi yapılarak tedavi uygulanabilir. Lu-177 DOTATATE tedavi uygulamalarında abzorbe renal dozlarda belirlenen limitlere ulaşmadan 22-30 GBq (600-800 mCi) dozlarda uygulama yapılabileceği belirtilmektedir (7). Hastaya göre doz seçiminde vücut yüzeyi, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumu göze alınabilir veya dozimetri çalışması ile birlikte kişiselleştirilmiş doz belirlenebilir. IAEA-

EANM-SNMMI ortak kılavuzunda Lu-177 DOTATATE tedavisinde aktivitenin 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) dozlarında ve 2 ile 6 kür olarak 6-12 hafta aralar ile uygulanması önerilmektedir (7). Lu-177 DOTATATE ile yapılan faz 2 çalışmasında ise 3,7 GBq (100 mCi) ve 5,5 GBq (~150mCi) dozlarında uygulanan tedavilerin sonuçları karşılaştırılmış ve düşük doz grubunda tedavi yanıtının yüksek doz grubundan daha düşük olmadığı belirtilmiştir (15,16). Orta-barsak kökenli NET'lerde tamamlanan faz 3 çalışmasında (NETTER) ise 4x7,4 GBq protokolü kullanılmıştır (16). Ancak maksimum güvenli doza kadar uygulamanın genişletildiği olgularda standart 4 kür uygulamaya göre iki kata varan medyan sağkalım sürelerine erişilebilmektedir (17).

PRRT özellikle lokal ileri NET bulunan olgularda olmak üzere seçilmiş hastalarda neoadjuvan olarak uygulanabilir (18). Metastatik hastalarda ve palyatif uygulamalarda daha uzun aralıklarla fraksiyone protokoller önerilirken, neoadjuvan veya regresyon gerekliliği bulunan olgularda daha kısa aralıklarla daha yüksek dozların uygulanması önerilir (18).

İlk 3-4 kür Lu-177 DOTATATE tedavi serisinde yanıt alınan olgularda ileriki dönem takiplerinde tekrar progresyon geliştiği zaman kurtarma tedavisi uygulanabilir. NET'ler bu aşamada uzun süre stabil kalabildikleri için ikinci seri başlaması için genellikle progresyonun beklenmesi önerilir ancak hızlı progresyon gösteren olgularda aralıksız devam edilebilir. Tümörün grade ve takip sırasındaki progresyon hızı temel alınarak hasta bazında karar verilmesi önerilir. Kurtarma tedavilerinin ise başlangıç uygulamalarında farklı olarak 2 kür seriler şeklinde ve her bir seride 15 GBq dozu geçmeyecek şekilde uygulama yapılması önerilmektedir (19,20).

PRRT'de böbrek abzorbe dozları için konsensüs sağlanan doz limitleri bulunmamakla birlikte eksternal radyoterapi uygulamalarında kullanılan 23-28 Gray (Gy) dozu limit yaygın olarak kabul edilmiştir (21). Kümülatif böbrek dozu Y-90 DOTATOC tedavi edilen hastalarda Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen hastalardan daha fazladır (21). PRRT sonucu kreatin klirensinin düşmesinde etkili olan muhtemel parametreler arasında yaş, hipertansiyon ve diyabetin de bulunduğu belirtilmektedir (21,22). Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda tedavi uygulanırken böbrek dozu (renal bioeffective dose) için belirtilen 28 Gy dozunun limit kabul edilmelidir. Ancak risk faktörü taşımayan hastalarda, böbrek dozu 40 Gy'e kadar olacak şekilde uygulama yapılabilir (22). Son olarak verilecek aynı kümülatif tedavi dozunun fraksiyone olarak daha

düşük dozlarda verilmesinin daha düşük nefrotoksik etkiye neden olacağı öngörülmektedir (23).

Çocuk Hastalarda Uygulama

NET'ler ve nöral krest tümörleri yüksek düzeyde somatostatin reseptörü eksprese edebilirler ve potansiyel olarak PRRT ile tedavi edilebilirler. Appendiks karsinoidleri haricindeki çocukluk çağı NET'leri tanı aşamasında metastatik olma eğilimindedir. Lu-177-DOTATATE'in çocuk hastalarda uygulanması için kabul görmüş bir protokol bulunmamaktadır (7).

Radyofarmasötik Sentezi ve Kalite Kontrolü

Majistral ilaç kapsamında hazırlanan Lu-177/Y-90/Ac-225 radyofarmasötiklerinin sentezi ve kalite kontrolü Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından yayınlanan ve bu amaçla asgari standartların belirlendiği küçük ölçekli iyi radyofarmasi uygulamaları kılavuzunda (24) belirtilen asgari koşulları sağlayan radyofarmasi laboratuvarlarında yapılmalıdır. Lu-177 DOTATATE son ürününü Avrupa Farmakopesi versiyon 10'da (25) belirtilen spesifikasyonlara uymalıdır.

Amino Asit Protokolleri

Lu-177 DOTATATE uygulamasından sonra radyofarmasötik böbrek proksimal tübüllerinde birikim göstermektedir. Radyoışaretili peptitler küçük boyutları nedeniyle glomerüler filtrasyon ile atılmaktadır ve megalin/cubilin sistemi ile tübüler reabsorpsiyona uğramaktadır. Ayrıca sstr-2 aracılı veya peritübüler uptake de radyopeptitlerin böbrekte birikiminde rol oynamaktadır (26). Bu nedenle PRRT'de, özellikle Y-90-DOTA-TOC ile yapılan tedavilerde böbrekler doz sınırlayıcı organlardır (21,27).

PRRT uygulamalarında böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla arjinin ve lizin içeren kombine aminoasit solüsyonları uygulanması önerilmektedir. Bu uygulama böbreğin maruz kaldığı radyasyon miktarını ortalama %27 (%9-53) oranında azaltmaktadır (10,28). Pozitif yüklü aminoasitler glomerüllerden filtre edildikten sonra tübüler reabsorpsiyona uğramakta ve PRRT ile kombine uygulanması durumunda radyopeptit ile tübüler reabsorpsiyon aşamasında yarışarak böbreklerde radyoaktif ajanın birikimini azaltmaktadır (26). Aminoasitlerin uygulanmasının böbrek uptake'ini azalttığı ancak muhtemelen mekanizma farklılığı nedeniyle tümör uptake'i üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir (29). Fonksiyon gösteren tek böbreği bulunan olgularda da böbrek fonksiyonu

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

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu böbrek toksisitesinin azaltılması için arjinin ve lizin aminoasit solüsyonları kullanımını önermekle birlikte aşağıda belirtilen uygulama protokollerini içermektedir (7):

- Tek gün 50 g. Protokolü: 50 g. Arjinin ve lizin içeren solüsyon (25:25g) 2 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30 dakika önce başlanır ve 4 saat boyunca devam edilir.
- 3 Gün 25 g. Protokolü: Tedavinin birinci günü 25 gram lizin 1 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30-60 dk önce başlanır ve 4 saat boyunca devam eder. Bu solüsyonun bitmesinin ardından tedavinin ikinci ve üçüncü günü içerisinde 12,5 gram lizin olan 500 mL %0,9 NaCl solüsyonu günde iki kez ez an 3 saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanır. Bu protokol böbrek korumasını devam ettirirken amino asit uygulanmasının yan etkilerin en az düzeyde kalmasını sağlar ve hasta seçimi buna göre yapılmalıdır.
- 3 gün 50 g. amino asit protokolü: Tek gün protokolüne ilave olarak ikinci ve üçüncü günlerde 12,5 gram lizin içeren 500 mL %0,9 NaCl solüsyonunun en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde günde iki kez uygulanır.
- Tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolü: Tek gün protokolüne ek olarak tedaviden 10 dakika önce 0,02 mL/kg Gelofusine intravenöz bolus olarak uygulanır.

Kardiyak yetmezliği olan hastalarda yüksek volümlü aminoasit uygulamalarından kaçınılmalıdır. Hiperosmotik solüsyonlar da elektrolit dengesizliği yaratabilir, ciddi metabolik asidoz ve kardiyak aritmilere neden olabilir. Solüsyonlar 1 litrede 25 gr amino asiti geçmeyecek şekilde dilüe edilmelidir (7).

PRRT'nin Intraarteriyel Uygulaması

Lu-177 DOTATATE'in intraarteriyel olarak karaciğer metastazlarında uygulaması seçilmiş olgularda denenebilir. Bu konudaki oldukça kısıtlı deneyime göre sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek tedavi oranına ulaşılabilmektedir (kısmi yanıt %75) ancak hematolojik yan etkilerin de sistemik uygulamaya göre daha belirgin olduğu unutulmamalıdır (31). Klasik

olarak sst reseptörlerinin hedeflenmesi için agonistler kullanılmakla birlikte yakın tarihte yapılan prelinik ve kısıtlı klinik çalışmalarda sst antagonistlerinin çok daha yüksek reseptör afinitesine ve retansiyon zamanlarına sahip olduğu gösterilmiş, tedavi ve görüntüleme için analoglara oranla daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (32).

Diğer Sistemik Tedaviler ile Kombine Uygulamalar

Pankreatik kökenli NET'lerde Capecitabine-Temozolomide ile Lu-177 DOTA-TATE kombinasyonunda objektif yanıt oranları %80'e ve progresyonsuz sağkalım süreleri ise 4 yıla kadar ulaşmaktadır. Bu protokolda oral cabacitabine tedavisinin 1.500 mg/m² dozunda PRRT'den 5 gün önce başlayıp 14 gün süre ile devam etmesi ve protokolün son 5 gününde ise 200 mg/m² oral temozolamid kullanılması önerilmektedir (33). PRRT sırasında tek başına Capecitabine kullanılması durumunda ise 1.650 mg/m² doz önerilmektedir. Temozolamid ile kombine protokolda daha belirgin trombositopeni izlenmekle birlikte genel olarak sınırlı hematolojik toksisite izlenmiştir. GEP-NET kökenli diğer bir KT-PRRT kombinasyonunda ise progresyonsuz sağkalım 31 ay, tam yanıt %16, kısmi yanıt %41 ve stabil yanıt %37 oranında izlenmiştir (34). PAPER-1 inhibitörü olan olaparib'in Lu-177 DOTA-TATE tedavisi ile kombine uygulanması tümör hücrelerinde DNA hasarını ve genomik stabiliteyi tek başına Lu-177 DOTA-TATE uygulamasına göre artırmakta ancak henüz tamamlanmış bir klinik çalışma bulunmamaktadır (35,36).

Tedavi Yanıtı

Lu-177 DOTATATE tedavisinin retrospektif serilerinin meta-analizinde pankreas kökenli sstr (+) NET'lerde hastalık kontrol oranı (stabil, kısmi yanıt ve tam yanıt alınan olgular) %83 medyan progresyonsuz sağkalım 25-34 ay; medyan genel sağkalım ise 42-71 ay bulunmuştur (37). Pankreas dışındaki gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde yapılan faz 3 çalışmasında (NETTER çalışması) progresyonsuz sağkalım tedavi kolunda >30 ay, yüksek doz sst-analoğu kolunda ise 8,4 ay olarak bulunmuştur. Literatürdeki en geniş yayınlanmış seride (n=610) tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon oranları sırası ile %2, %39, %46 ve %13; progresyonsuz ve genel sağkalım ise 29 ve 63 ay bulunmuştur (38). Fonksiyonel NET'lerde ise tedavinin başarı oranı %82'ye kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (39). Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanı olgularda da diğer NET'lere benzer tedavi yanıtları

elde edilmekle birlikte ilave olarak semptom (örneğin; hipertansiyon) kontrolüne de katkı sağlamaktadır (39).

Daha önce 3-4 kür PRRT uygulanmış ve yanıt alınmış olgularda takip sırasındaki progresyon izlendikten sonra yapılan kurtarma (salvage) amaçlı tekrar Lu-177-DOTA-TATE uygulanan olgularda tam yanıt %1, kısmi yanıt %18,2, stabil hastalık %45,4, progresyon ise %33,3 bulunmuştur. Bu olgularda medyan progresyonsuz sağkalım ise 13 ay olmuştur (19). Van der Zwan ve ark. (20) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise kurtarma (tekrar) tedavisi alan 181 olguda kısmi yanıt %15,5, stabil hastalık %59,5, medyan progresyonsuz sağkalım 14,6 ay, tüm Lu-177 DOTA-TATE uygulamalarının genel sağkalımı ise 80 ay bulunmuştur. Bu sonuçlara göre başlangıçta PRRT'den fayda gören tüm olgularda ilerleyen aşamalarda tekrarlayan PRRT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu tekrar tedavilerde maksimum tolere edilebilir doz limitleri göz önünde bulunmalı ve iki kür seriler şeklinde uygulamalar yapılmalıdır (24,25).

Yan Etkiler

PRRT sonrasında uygulanan doza göre genellikle geçici lökopeni ve trombositopeni meydana gelir. Ciddi (grade 3 veya 4) hematotoksisite ise 2-8 hafta sonra %4-5 hastada meydana gelir. Bunların da arasında sırasıyla en sık lökopeni ve trombositopeni, nadiren de transfüzyon gereken ciddi anemi bulunmaktadır (40). Hematotoksisite için en önemli risk faktörleri başlangıçta sitopeni bulunması ve azalmış böbrek fonksiyonudur (düşük GFR) (40,41). Yaygın kemik metastazlarının bulunması ve daha önce uygulanan sitotoksik tedavilerin hemotoksisiteyi artırabileceği kabul edilse de bazı detaylı analizlerde hastaların daha önce aldığı kemoterapinin PRRT sonrası hematolojik yan etkileri artırmadığı gösterilmiştir (39,42). İleri yaş (>70), yüksek tümör yükü, tedavi sonrası anemi; yaygın kemik metastazı varlığı ise tedavi sonrası trombositopeni olasılığını artırmaktadır (42). Splenektomi öyküsünün bulunması ise hematotoksisite için koruyucu faktör olarak gözükmektedir (41).

PRRT sırasında dalakta, hipofiz bezinde, tiroid glandında, adrenal glandlarda, pankreas adacık hücrelerinde nispeten yüksek oranda somatostatin reseptörleri bulunması nedeniyle diğer dokulara göre daha yüksek radyasyona maruz kalmaktadır (örneğin; hipofiz bezi için $5,8 \pm 1,1/\text{GBq}$) (43). Buna rağmen geçici ve sınırlı yan etkiler izlenmektedir. PRRT sonrası düşük oranda (%3) hipotiroidi bildirilmiştir. HbA1c değerlerinde %8 artış gözlenmiştir. Kadın hastalarda postmenapozal

dönemde gonadotropin seviyelerinde ise azalma, erkek hastalarda ise spermatogenezde geçici etkilenme izlenmektedir (44). Dalak boyutlarında ortalama %75 oranında küçülme meydana gelmekte ve bu boyut azalması hastalardaki hemoglobin düzeylerindeki azalma ile korelasyon göstermektedir (30).

Takip

NET'lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır (7). Ancak tedavi yanıtı ön planda görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmekle birlikte hastaların yaşam kalitesinde değerlendirmeler ve bunların dökümanite edilebilmesi de büyük önem taşımaktadır (7).

Tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik bulguları, tümör yükü ve fonksiyone NET'lerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (7,45). ESMO kılavuzuna göre PRRT'den sonra hasta takibi 3 aylık aralıklarla yapılmalı ve görüntülemeler ise 6 aylık aralıklarla hasta kliniğine göre seçilerek tekrarlanmalıdır (46).

Görüntüleme ve tümör markerleri dışında kilo kaybı-artışı, kas gücü kaybı, Karsinoid sendrom ile ilişkili olabilecek bulgular ve karsinoid kalp hastalığını işaret edebilecek bulgular, genel durum ile ilgili değerlendirmeler (Karnofsky skoru) ve hastaların semptomatik ve genel durum ile ilgili skorlamalar da örneğin; EORTC QLQ-C30 değerlendirilmelidir (45). PRRT sonrası serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve PRRT'de seanslar arasında her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Ara kontrollerde böbrek ve hematolojik fonksiyonlarda bozulma izlenen hastalarda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre PRRT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilir (7).

PRRT sonrası yapılan tedavi sonrası görüntülemeleri somatostatin reseptör sintigrafisine benzer değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu görüntüler ile daha önceki tedavilerin yanıtları hakkında genel bir değerlendirme yapılabilir (7). Görüntüleme sırasında SPECT/BT kullanılıyorsa, sst reseptörü ekprese etmeyen yeni bir lezyon saptanması durumunda olgunun tedavi süresinin tamamlanması beklemeden yeniden görüntüleme yapılması önerilir.

In-111-Octreotid sintigrafisinin tedavi takibinde kullanılması önerilmez ve bu amaçla Ga-68 ile işaretli

somatostatin analogları tercih edilmez (47). Metastatik NET'lerde PRRT sonrası yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTATATE PET/BT konvansiyonel BT'ye göre progresif hastalığı daha erken saptayabilir (48). EANM klavuzlarında, iyi diferansiye NET'lerde PRRT tedavisinde her siklusa verilmesi planlanan 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68 DOTATATE/TOC/NOC PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak progresyon şüphesi varlığında octreotid PET/BT veya radyolojik yöntemlere şüphe duyulduğu an başvurulabilir (7). Avrupa Onkoloji Derneği (ESMO) klavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası 3 aylık aralıklarla takip önermektedir. PRRT sonrasında da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (46).

NET'lerde uygulanan tedavinin tümörler üzerindeki morfolojik (anatomik) etkilerini araştırmak için köken alınan organa göre 3-6 ay aralıklı seri ultrason, kontrastlı BT ve MR testlerinin yapılması önerilmektedir. NET görüntülemeleri yapılırken herhangi bir kontraendikasyon olmadığı sürece erken arteriyel fazı da içeren dinamik kontrastlı BT veya MR kullanılmalıdır (49).

Nöroendokrin tümörlerde, özellikle tümör yükünün fazla olduğu olgularda stabil hastalık ve kısmi yanıt arasında karar vermek oldukça güç olabilir. Ancak ileri evre NET'lerde sistemik tedavilerin daha çok hastalık kontrolünü sağlamaya yönelik olduğunu ve özellikle PRRT uygulanmış olgularda stabil ve kısmi yanıtı hastaların benzer sağkalımları sağladığı unutulmamalıdır (50).

Dozimetri

PRRT hakkında IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu (7) her hastaya dozimetri uygulaması yapılması gerektiğini önermektedir ancak PRRT'de yapılan dozimetri uygulamalarının gerek tekniği gerekse abzorbe doz limitleri üzerinde geniş bir konsensus bulunmamaktadır. PRRT sonrası dozimetri çalışması gecikmiş renal toksisiteyi tahmin etme ve sonraki tedavilerde doz belirlemede katkıda bulunmaktadır (7,22). Dozimetri hesaplamalarında genellikle planar görüntüler kullanılmakla birlikte daha sonra SPECT ve SPECT/BT kullanılan yöntemler de geliştirilmiştir. Dozimetri için tanımlanan yöntemler MIRD (Medical Internal Radiation Dose) şemalarını kullanmaktadır ve genellikle böbrek, kemik iliği, tüm vücut ve tümörlere ait abzorbe dozları hesaplanmaktadır (7,51).

Doz hesaplamasında ilgili organ ve dokulardaki aktivite zaman eğrilerinin çıkartılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Aktivite kantasyonu metotlarına

planar kantitatif görüntüleme için MIRD Kitapçık No.16 (52).SPECT görüntülemesi için ise MIRD Kitapçık No.26'dan (53) ulaşılabilir. Tümör dozimetrisi için Birim Yoğunluklu Küre Modeli (54) kullanılabilirken, kemik iliği dozimetrisi için EANM kılavuzu (55) takip edilmelidir.

Alfa PRRT

Alfa partikülünün doku içerisinde kısa menzilden dolayı (<0,1 mm) tümör hücrelerine selektif olarak yüksek radyasyon dozları uygulanırken çevre dokulara minimum zarar verilmektedir. Ayrıca alfa partikülü, çok yüksek olan lineer enerji transferi sayesinde DNA çift sarmal kırıklarına yol açarak oksijenasyon ve hücre siklusünden bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmektedir. Bu sayede yüksek tedavi etkinliğine ulaşmakta ve beta radyasyonuna direnç bulunan olgularda da uygulanabilmektedir (56). Kratochwil ve ark. (57) tarafından yayınlanan, Y-90/Lu-177-DOTATOC tedavisine refrakter 7 hasta içeren olgu serisinde Bi-213DOTATOC tedavisi ile 1 hastada tam yanıt, 5 hastada kısmi yanıt ve 1 hastada ise progresyon yanıtı alınmıştır. Kırk hastada yapılan Ac-225 DOTATOC tedavisinin ön sonuçlarına göre tek doz 50 MBq veya iki doz 25 MBq Ac-DOTATOC uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir (58,59). Ac-225 DOTATATE ile yapılan çalışmalarda bir seride ise %46,9 regresyon, %28,1 stabil yanıt elde edilmiştir. Ac-225 DOTATATE için önerilen hasta dozu 100 kBq/kg'dır. Ac-225 DOTATATE/TOC uygulaması ise yukarıda bahsedilen standart protokoller çerçevesinde tercihen aminoasit solüsyonları ile birlikte yapılır. Tedaviler 6-8 hafta aralıkla tekrarlanabilir (60). Ancak sınırlı düzeyde olan Ac-225 üretimi geniş kapsamlı kullanımına engel olmaktadır.

Sonuç

PRRT GEP-NET'lerde uzun yıllardır başarı ile kullanılan, etkinliği birçok retrospektif seri ve prospektif çalışmalarla kanıtlanmış olan bir radyonüklit tedavi yöntemi olup hastaliksız ve genel sağkalımı belirgin olarak uzatmakta ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.

Kaynaklar

1. Maqsood MH, Tameez Ud Din A, Khan AH. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177: A literature review. *Cureus* 2019;11:e3986.
2. Grossman A, Navalkisoor S. Targeted alpha particle therapy for neuroendocrine tumours: the next generation of peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology* 2019;108:256-264.

3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. 6LBA 177Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial. *Eur J Cancer* 2015;51:S710.
4. Reubi J, Waser B, Schaer JC, Laissue J. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:836-846.
5. Werner RA, Alexander Weich A, Kircher M, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics* 2018;8:6088-6100.
6. Bozkurt MF. *Neuroendocrine Tumours*. Neuroendocrine Tumours, Springer Berlin Heidelberg, 2015. doi:10.1007/978-3-662-45215-8.
7. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J. 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.
8. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2017;3000:295-309.
9. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, et al. Favorable outcome in patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)* 2019;11:909.
10. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R; et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
11. Demirci E, Kabsakal L, Toklu T, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
12. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2015;56:177-182.
13. Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷Lu-DOTATE. *AJR Am J Roentgenol* 278-285.
14. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:787-794.
15. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1845-1851.
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. Garske-Román U, Sandström M, Baron KF, 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.
18. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1669-1674.
19. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205-210.
20. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³] octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:704-717.
21. 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),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):83S-91S.
22. 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.
23. Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, et al. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010;54:37-51.
24. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
25. Council of Europe. *European Pharmacopoeia 10th edition*. Oak Bark, 2020.
26. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1018-1031.
27. Vegt E, de Jong M, Wetzels JFM, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med* 2010;51:1049-1058.
28. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.

29. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-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;30:510-518.
30. Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during 177Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys* 2016;1:15.
31. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:551-558.
32. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
33. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2016;103:432-439.
34. Kesavan M, Claringbold PG, Turner JH. Hematological toxicity of combined 177Lu-octreotate radiopeptide chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in long-term follow-up. *Neuroendocrinology* 2014;99:108-117.
35. Soydal Ç, Akkuş P, Küçük NÖ. Radionuclide Treatment and Monitoring with Peptide Receptors in Neuroendocrine Neoplasms. In: *Nucl Med Semin* 2018;4:49-52.
36. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CEMT, et al. Potentiation of peptide receptor radionuclide therapy by the PARP inhibitor olaparib. *Theranostics* 2016;6:1821-1832.
37. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR, Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2018;45:236-248.
38. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4617-4624.
39. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278-3287.
40. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802-1811.
41. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2015;54:1857-1861.
42. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with 177 Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:453-463.
43. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-18.
44. Barriuso J, Custodio A, Afonso R, et al. Prognostic and predictive biomarkers for somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy and serotonin pathway targets in neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2018;70:209-222.
45. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.
46. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:(Suppl 5)223-227.
47. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;1:78-108.
48. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
49. Ricke J, Klose K J, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.
50. van Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ, Bergsma H, Kam BL, Kwekkeboom DJ. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2013;54:1689-1696.
51. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3]octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010;116:1084-1092.
52. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:375-61S.
53. 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.
54. Stabin MG, Konijnenberg MW. Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. *J Nucl Med* 2000;41:149-160.
55. Hindorf C, Glating G, Chiesa C, Lindén O, Flux G, EANM Dosimetry Committe. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238-1250.

56. Alfred Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An overview of targeted alpha therapy with ²²⁵ actinium and ²¹³ bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
57. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, 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;41:2106-2119.
58. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A. Ac-225-DOTATOC – dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *Annu. Meet. Eur. Assoc. Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:36.
59. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M, Fani M. New developments in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2019;60:167-171.
60. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:934-946.