

# Teranosztikumok 2020-ban: Neuroendokrin tumorok

SIPKA GÁBOR, BESENYI ZSUZSANNA, FARKAS ISTVÁN, PÁVICS LÁSZLÓ

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Intézet, Szeged

**Levelezési cím:**

Dr. Sipka Gábor, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Nukleáris  
Medicina Intézet, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.,  
e-mail: sipka.gabor@med.u-szeged.hu, tel.: +36 70 314-6924

**Közlésre érkezett:**

2019. december 30.

**Elfogadva:**

2020. február 15.

A cikk a neuroendokrin tumorok nukleáris medicinai diagnosztikáját és terápiás lehetőségeit mutatja be a jelenleg hatályos irányelveknek megfelelően. A közlemény a neuroendokrin eredetű daganatok általános jellemzésével kezdődik, majd a laboratóriumi és képalkotó diagnosztikus módszerek széleskörű bemutatásával, illetve a peptidreceptor radionuklid terápia és a meta-jodobenzilguanidin-kezelés részletes tárgyalásával folytatódik. Végezetül a cikk betekintést nyújt az aktuális kutatásokba és a jövőben várható fejlesztésekbe is. *Magy Onkol* 64:119–130, 2020

**Kulcsszavak:** neuroendokrin tumor, radioizotópos képalkotás, radioizotópos terápia

*This article presents the diagnostic and therapeutic nuclear medicine methods for neuroendocrine tumors in accordance with current guidelines. The paper begins with a general characterization of neuroendocrine tumors, followed by a broad introduction to laboratory and imaging diagnostic techniques, and a detailed discussion of peptide receptor radionuclide therapy and meta-iodobenzylguanidine treatment. Finally, the article provides an insight into current research and future developments.*

*Sipka G, Besenyi Z, Farkas I, Pávics L. Theranostics in 2020: Neuroendocrine tumors. *Magy Onkol* 64:119–130, 2020*

**Keywords:** neuroendocrine tumor, radionuclide imaging, radionuclide therapy

## BEVEZETÉS

A neuroendokrin tumorok (NET) a daganatos megbetegedések azon heterogén csoportját képezik, amelyek a neuroendokrin sejtek malignus differenciálódása során keletkeznek. Ilyen sejtekkel az emberi test szinte minden szervében elszórtan találkozhatunk, és közös tulajdonságuk, hogy idegrendszeri jel hatására endokrin mediátorokat képesek kibocsátani. Az elmúlt 30 évben az epidemiológiai tanulmányok világszerte igazolták a neuroendokrin daganatok számának fokozatos, jelentős mértékű emelkedését, például az Amerikai Egyesült Államokban 1973 és 2012 között 6,4-szeres incidencianövekedést tapasztaltak (1). Függetlenül ennek a statisztikai megfigyelésnek a hátterében meghúzódó különböző tényezőktől (egyre szenzitívebb és specifikusabb képzővizsgálatok), megállapítható, hogy a neuroendokrin daganatos betegek számának növekedésével a terápiás beavatkozások iránti igény is jelentősen megemelkedett. A NET-ek igen vegyes populációjához igen különböző kezelési stratégiák szükségesek, melyek alapfeltétele, hogy a lehető legpontosabb diagnózis minél hamarabb a rendelkezésünkre álljon. A pontos diagnózishoz a szövettani eredmény, a daganatstádium, specifikus immunhisztokémiai és biokémiai markerek mellett a képzővizsgálatokkal megállapított kiindulási hely, kiterjedés és funkcionális aktivitás nyújt nélkülözhetetlen segítséget. A neuroendokrin daganatok kezelésében a műtéti eltávolítás az elsőként választandó eljárás. A további kezelési lehetőségek széles tárháza ismert, azonban a kemo- és radioterápiával ellentétben az izotópterápiás módszerek egyedülálló terápiás opciót kínálnak, ugyanis olyan biomarkerekhez, célpontfehérjékhez (sejtfelszíni szomatostatinreceptor, noradrenalintranszporter) kötődnek, melyek a neuroendokrin tumorokra specifikusak. A neuroendokrin daganatok radioizotópos kezelése során rövid távolságon belül elnyelődő, magas energiájú, általában béta-sugárzó izotóppal jelölt radiofarmakont juttatunk be a beteg szervezetébe, ami kihasználva a specifikus receptor-ligandum kapcsolódást a rosszindulatú léziókban irreverzibilis károsodásokat eredményez. A neuroendokrin tumorok esetében a molekuláris mechanizmus alapján kétféle izotópterápia, a szomatostatinreceptor-alapú peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT) és a noradrenalin alapú meta-jodobenzil-

guanidin- (mIBG) kezelés a leggyakoribb. A radioaktívan nyomjelzett szomatostatinreceptor-agonisták vagy noradrenalinanalógok a szervezetbe jutva, a jelölésnél felhasznált izotópok fizikai tulajdonságaitól függően diagnosztikus és terápiás célokra egyaránt alkalmazhatók, ezért nevezzük őket teranosztikumoknak (terápia + diagnosztika).

Az összefoglaló közlemény célja, hogy a neuroendokrin daganatokról, nukleáris medicinai diagnosztikájukról és terápiájukról általános, de széles körű információkat és útmutatásokat nyújtson a jelenleg érvényes guideline-ok alapján. A közlemény elsősorban a 2020-ban érvényben levő EANM- (European Association of Nuclear Medicine), SNMMI- (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), IAEA- (International Atomic Energy Agency) (2), ENETS- (European Neuroendocrine Tumor Society) (3), ESMO- (European Society for Medical Oncology) (4) és NCCN- (National Comprehensive Cancer Network) (5) útmutatók diagnosztikus és terápiás állásfoglalásaival, illetve ajánlásaival összhangban készült.

## A NEUROENDOKRIN TUMOROK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

A neuroendokrin sejteket számos hormon különféleképpen képes szabályozni. Az egyik ilyen széles körben ismert ligandum-receptor rendszer a szomatostatiné. A szomatostatinreceptorok (SSTR) 5 fajtája közül a 2-es típusú (SSTR2) a leggyakrabban előforduló transzmembrán receptor a neuroendokrin tumorsejteken, ezért mind a diagnosztika, mind az izotópterápia legfontosabb célpontfehérjéje. A radiofarmakonokon kívül a „hideg”, nem radioaktív szomatostatinanalógok is ehhez a receptorhoz kapcsolódva csökkentik a tüneteket, gátolják a tumornövekedést, illetve indukálnak a sejtekben apoptózist (6, 7). Egyes neuroektodermális szövetekből kiinduló tumorok igen gazdag katekolamin-anyagcserével is rendelkezhetnek, ami egy újabb alternatívát jelent a daganatok képi megjelenítésében és kezelésében. A meta-jodobenzilguanidin (mIBG) a noradrenalin fennálló szerkezeti hasonlóság miatt aktív transzport révén bejut, majd felhalmozódik a NET-ekben.

A neuroendokrin daganatokat a szöveti differenciáltság, a Ki67 proliferációs marker és a mitotikus index alapján a jelenleg érvényes 2017-es WHO klasszifikációs rendszer csoportosítja (1. táblázat). Mivel a differenciáltság

1. TÁBLÁZAT. A neuroendokrin daganatok WHO 2017-es klasszifikációs rendszere

Grádus	Differenciáció	Mitotikus index	Ki67
I. (alacsony) neuroendokrin tumor	jól differenciált	<2 mitózis/10 NNLT	<3%
II. (közepes) neuroendokrin tumor	jól differenciált	2–20 mitózis/10 NNLT	3–20%
III. (magas) neuroendokrin tumor	jól differenciált	>20 mitózis/10 NNLT	>20%
III. (magas) neuroendokrin karcinóma	rosszul differenciált	>20 mitózis/10 NNLT	>20%
Kevert neuroendokrin, nem neuroendokrin tumor (mixed neuroendocrine, non-neuroendocrine neoplasm; MiNEN)			

NNLT: nagy nagyítású látótér

szint alapvetően befolyásolja a kezelési stratégiát, ezért a beosztás egyik legfontosabb eleme, hogy magas grádus esetén is el kell különíteni a jól differenciált neuroendokrin tumorokat (NET) és a rosszul differenciált neuroendokrin karcinómákat (NEC) egymástól. A neuroendokrin karcinómákra általában az emelkedett (55% feletti) Ki67-érték jellemző [8]. Egy szövettani leletben a dedifferenciáció hiánya mindig jó prognosztikai tényező, ami az esetek jelentős többségében egyben azt is jelenti, hogy a daganat fokozott szomatosztatinreceptor-expresszióval bír (az esetek több mint 80%-a) [9, 10]. A klasszikus terápiák mellett ezért a PRRT a pácienseknek egy noninvazív, kuratív opciót kínál. Ezzel szemben a szöveti atipizálódás jeleit mutató karcinómák egyre inkább elveszítve neuroendokrin jellegüket, a szisztémás kemo- és biológiai terápiák irányába tolják el a kezelési lehetőségeket [11]. A gazdag szimpatikus beidegzésű, főleg mellékvese-eredetű neuroendokrin daganatoknál a PRRT helyett a <sup>131</sup>I-mIBG-terápiát kell előnyben részesíteni.

A neuroendokrin tumorok rendkívüli heterogenitását jól szemlélteti, hogy a daganatok szinte bármelyik szervből, bármilyen korosztályban kialakulhatnak. A NET-ek általában lassan növekvő, sokáig tünetmentes tumorok, melyek többségét már csak áttétes állapotukban diagnosztizáljuk. A hormontermelés szempontjából funkcionálisan aktív és inaktív léziókat különböztetünk meg. Külföldi statisztikák alapján a NET-ek kb. háromnegyede gasztrointesztinális (72%), egynegyede bronhopulmonális (25%) eredetű [12]. A tápcsatornában fiziológiásan nagy számban, diffúzan elszórvva különféle hormonokat termelő (szomatosztatin, kolekisztokinin, szerotonin stb.) enteroendokrin sejtek találhatóak, melyek a kialakult tumorok eseti hormontermelését is magyarázzák. Klasszikus karcinoidszindrómában (bőrpír, vizeszerű hasmenés, hasi fájdalom) a hormontermelő gyomor-, hasnyálmirigy-, vékonybél-, vastagbél-, féregnyúlvány- és végbéltumorok csak 8–28%-a manifesztálódik, mert az egészséges májszövet a kóros mediátorokat az enzimek segítségével kiiktatja. A panaszokat leggyakrabban előrehaladott stádiumú betegség esetén lehet észlelni, mivel ilyenkor a hormonok akadály nélkül, közvetlenül már a vénás rendszerbe szekretálódnak [12, 13]. Az áttétek leginkább a májban, csontokban és a lokoregionális nyirokcsomókban jelentkeznek. A tumorok egyéb hormonális tünetegyüttesek formájában is megmutatkozhatnak, mint például a Zollinger–Ellison-szindróma (gasztrinóma), hipoglikémia (inzulinóma), vagy a Verner–Morrison-szindróma (VIPóma). A tüdő karcinoidjai ritkán Cushing-szindróma képében jelenhetnek meg (ACTH-termelés). Az egyéb szervi eredetű neuroendokrin daganatok az összes NET kevesebb mint 5%-át teszik ki. Ilyen a neuroblasztóma (gyermekkorban), különböző daganatindukáló veleszületett betegségek (multiplex endokrin neoplázia/MEN-1, 2A, 2B; von Hippel–Lindau/VHL-szindróma; neurofibromatózis/NF-1, szukcinát-dehidrogenáz-deficiencia/SDHD), medulláris

pajzsmirigyrák, feokromocitóma és paraganglióma, a bőrk Merkel-sejtes karcinómája, benignus daganatok (meningeóma, hipofízisadenóma), illetve egyéb szervek neuroendokrin differenciáltságú malignus elváltozásai is (pl. prosztata, emlő).

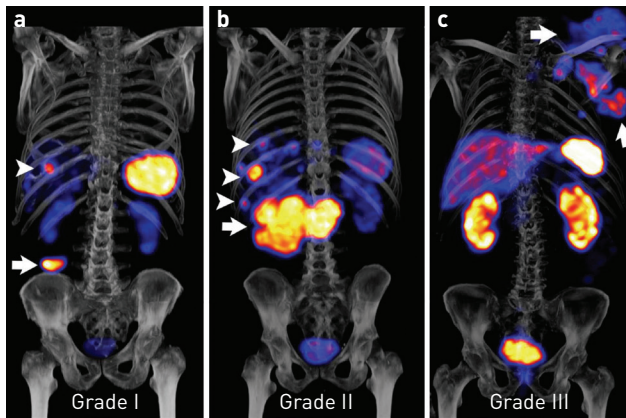
## DIAGNOSZTIKA

### Laboratóriumi diagnosztika

A modern laboratóriumi diagnosztikában lehetőség van szinte bármilyen hormon közvetlen vagy közvetett (biokémiai mediátorokon keresztül) meghatározására. A leginkább ismert és legtöbbet használt ilyen neuroendokrin biomarker a kromogranin-A (CgA). A marker legnagyobb előnye, hogy a funkcionálisan inaktív vagy dedifferenciálódó tumorokból is gyakran kimutatható, ezáltal mind a diagnózist, mind pedig a betegek utánkötését nagymértékben segíti. Fontos megjegyezni, hogy bizonyos kezelések (protonpumpagátló) vagy más, fennálló betegségek (hipertónia) fals pozitív eredményekhez vezethetnek, melyeket az értékelésnél figyelembe kell venni. A tumorok méretétől és fajtájától függetlenül az esetek több mint 50%-ában figyelhető meg emelkedett kromogranin-A-érték. A kisméretű tumorok és a medulláris eredetű pajzsmirigyrákok esetén gyakori a normális CgA-szint [14, 15]. Normális kromogranin-A-szint esetén még szóba jöhetnek egyéb nem specifikus biomarkerek, mint például a neuronspecifikus enoláz (NSE), a pankréász-polipeptid (PP) vagy esetlegesen a kromogranin-B (CgB) is [16]. A funkcionálisan aktív daganatoknál lehetőség van közvetetten a vizeletből 5-HIAA (5-hidroxi-3-indolecetsav, szerotonin-anyagcsere termék) vagy közvetlenül az emésztőszervrendszeri hormonok (gasztrin, inzulin, glukagon, VIP) meghatározására. A medulláris pajzsmirigyrák elsődleges biomarkere a kalcitonin, a feokromocitómának és a paragangliómának a kimutatásában pedig a vérből a metanefrin és nor-metanefrin, vagy a vizeletből a vanilin-mandulasav (VMA) kimutatása nyújt segítséget [2].

### Morfológiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok

Pontos staging nélkül optimális kezelés nehezen tervezhető, ezért minden esetben törekedni kell arra, hogy a rendelkezésre álló képalkotó vizsgálatokkal a daganat kiterjedéséről, lokalizációjáról, illetve a lokális és távoli áttétek jelenlétéről a lehető legrészletesebb és legszélesebb körű információkat megszerezzük [17]. A klasszikus radiológiai módszerek közül az ultrahang az elsődlegesen választandó képalkotó modalitás, ezt követik szükség esetén az endoszkópos vizsgálatok, akár ultrahanggal kiegészítve (endoszonográfia). A CT és az MR szerepe leginkább a restagingben és az utánkötésben fontos. A nukleáris medicina kínálta képalkotó modalitásokkal közvetlenül a tumor viselkedését, terjedését követhetjük, így lehetőség nyílik a legapróbb, még morfológiai eltérést nem okozó, de funkcionálisan aktív léziók azonosítására, továbbá az egésztest-leképezés előnye miatt a szokatlan lokalizációjú, ritka áttétek



**1. ÁBRA.** Eltérő grádusú neuroendokrin tumoros betegekről készített  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd SPECT/CT MIP (maximum intensity projection) felvételek. a) A primer ileocökális grade I-es neuroendokrin tumor (nyíl) szoliter májajttétet adott (nyílhegy). b) Multiplex májajttéteket adó (nyílhegyek) kiterjedt retroperitoneális (a szövettan alapján hasnyálmirigy-eredetű) grade II-es neuroendokrin tumor (nyíl). c) Grade III-as medulláris pajzsmirigy-rák mérsékelt szomatosztatinreceptor-expressziót mutató bőr- és axilláris nyirokcsomóáttétei (nyíllak)

észlelésére is (1. ábra). A hibrid technikák, azaz a SPECT (single photon emission tomography) vagy PET (positron emission tomography) vizsgálatok radiológiai képalkotó eljárásokkal (legtöbbször CT) alkotott kombinációja nélkül a neuroendokrin daganatok modern diagnosztikája manapság elképzelhetetlen (18).

#### $^{111}\text{In}$ -pentetreotid (Octreoscan) és $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) szcintigráfia és SPECT/CT

A szomatosztatinreceptor-szcintigráfia a neuroendokrin tumoros betegek kivizsgálásának fontos eszköze. A radioaktív elemekkel jelzett szomatosztatinanalógok a specifikus kapcsolódás révén a szomatosztatinreceptorokat túlexpresszáló, általában jól differenciált neuroendokrin daganatokban halmozódnak fel. A  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid főleg a 2-es és 5-ös típusú, a  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd pedig a 2-es és 3-as, illetve kismértékben az 5-ös típusú receptorokhoz kötődik. A vizsgálatok értékelésénél mindig figyelembe kell venni, hogy egyes egészséges szervek is fiziológiásan nagyszámú szomatosztatinreceptorral rendelkezhetnek, mint például a máj, lép, belek, pajzsmirigy vagy éppen a hipofízis, illetve nem NET típusú daganatok is expresszálhatnak szomatosztatinreceptort (19). A vizsgálatok korrekt interpretálása megfelelő gyakorlatot igényel. Az Octreoscan az Európai Unió minden országában, nemzetközileg elfogadott és javasolt funkcionális képalkotó modalitás, azonban több más országban, mint ahogy Magyarországon is lehetőség van Tektrotyd-vizsgálatok végzésére. A két vizsgálat közötti legnagyobb különbség, hogy az Octreoscan a képalkotáshoz szuboptimális, közepes nagyságú gamma-energiával rendelkező radionuklidot, míg a Tektrotyd-vizsgálatok a nukleáris medicina egyik ideális

bázisizotópját ( $^{99m}\text{Tc}$ -technécium) alkalmazza. A Tektrotyd az Octreoscan szemben ideálisabb. A  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd bármikor hozzáférhető, szenzitivitása 60–89%-os és a könnyebb léziódetektáláshoz szükséges magasabb tumor/háttér aránnyal rendelkezik (20–22). Az Octreoscan elérhetősége körülményesebb és a szenzitivitás is csak 40–80%-os (23). Mindkét vizsgálatnak a klinikai gyakorlatban a legfontosabb szerepe a NET-ek lokalizálásában, a stagingben, restagingben, illetve a radionuklid-terápia (PRRT) tervezésében van. A vizsgálatok kivitelezésekor általában a több időpontban végzett planáris egésztest-leképezést alkalmazzák, de az utóbbi időben az egésztest-tomográfias hibrid képalkotáshoz, a SPECT/CT-nek jut fontosabb szerep. Összehasonlító vizsgálatok a SPECT/CT előnyeit bizonyították (24).

#### $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (DOTA-oktreotid), -DOTANOC (DOTA- $\text{Na}^3$ -oktreotid), -DOTATATE (DOTA-oktreotát) PET/CT

A  $^{68}\text{Ga}$ galliummal végzett PET/CT vizsgálatok a 21. századi modern nukleáris medicina egyik legintenzívebben kutatott és alkalmazott diagnosztikus eljárásává nőttek ki magukat. Az eljárás a neuroendokrin daganatok képalkotásában is jelentős (25). A pozitronemissziós tomográfia előnye a SPECT/CT-hez képest, hogy rövidebb leképezési idő alatt jobb térbeli felbontású képeket eredményez, azonban a  $^{68}\text{Ga}$ galliummal jelölt radiofarmakon előállításának és a radioizotóp rövid felezési ideje (67,7 perc) a vizsgálat elérhetőségét korlátozza. Az irodalmi adatok alapján a heterogén neuroendokrin daganatos betegpopulációban ennek a vizsgálati eljárásnak a legmagasabb az érzékenysége (95–100%) (26, 27). A nemzetközi ajánlások a módszert a legtöbb neuroendokrin neopláziában jelenleg az elsőként választandó funkcionális vizsgálatként javasolják. Hazánkban ezek a vizsgálatok az off-label radiofarmakonok engedélyezési nehézségei miatt még nem elérhetőek.

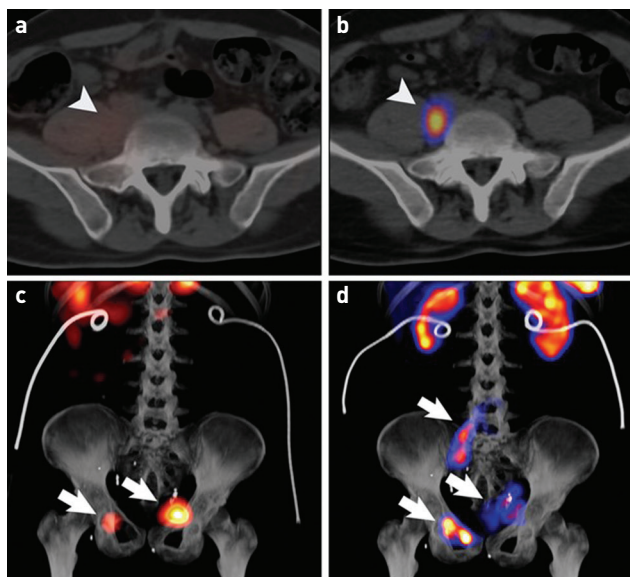
#### $^{18}\text{F}$ -FDOPA (fluorodopa) PET/CT

A neuroendokrin eredetű sejtekre többféle sejt felszíni receptor, illetve különböző metabolikus folyamatokban részt vevő fehérjék, köztitermékek jellemzőek, melyek alternatív célpontokat jelentenek az egyéb funkcionális képalkotó vizsgálatoknak. A dihidroxi-fenilalanin (DOPA) az endogén katekolaminok prekürzora, melyet bizonyos neuroendokrin daganatok speciális transzportfehérjék és enzimek segítségével felvesznek és beépítenek az aminosav-szintézisükbe. A  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT indikációi között leggyakrabban a paraganglióma és a feokromocitóma szerepel, azonban kimutatottan jó érzékenységgel detektál a kóros léziókat medulláris pajzsmirigy-rákban és egyéb szomatosztatinreceptor-negatív neuroendokrin tumorok esetében is (28, 29).

#### $^{123}\text{I}$ vagy $^{131}\text{I}$ -mIBG (meta-jodobenzilguanidin) szcintigráfia és SPECT/CT

A  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT-hez hasonlóan elsősorban a katekolaminokat, illetve metabolitjaikat szintetizáló daganatok (feokromocitóma, paraganglióma) diagnosztikájában használható

képkalkoló módszer, azonban az előzővel ellentétben nem egy radioaktívan jelölt prekuzort, hanem egy noradrenalinanalógot juttatunk be a beteg szervezetébe. Az mIBG legfontosabb tulajdonsága, a szomatosztatinreceptor-analógokhoz hasonlóan, hogy teranosztikum, tehát a léziók funkcionális aktivitásának megítélésében és a radioizotópos kezelések tervezésében ( $^{90}\text{Y}$ -,  $^{177}\text{Lu}$ -PRRT,  $^{131}\text{I}$ -mIBG-terápia) nyújt nélkülözhetetlen segítséget [2. ábra]. A legújabb megfigyelések



**2. ÁBRA.** Kétoldali nefrosztómával élő, korábban több műtéten is átesett paragangliómás beteg  $^{131}\text{I}$ -mIBG és  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd SPECT/CT felvételei egy hónap különbséggel. a)  $^{131}\text{I}$ -mIBG SPECT/CT axiális metszeti képén a L.V. csigolya mellett jobb oldalon mIBG-t nem dúsító tumorrecidíva látszik (nyílhegy). b)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd SPECT/CT axiális metszeti képén a tumorrecidíva fokozott szomatosztatinreceptor-expressziót mutat (nyílhegy). c)  $^{131}\text{I}$ -mIBG MIP (maximum intensity projection) felvételen a jobb szeméremcsonton, illetve bal oldalon a kismedencében csontba is terjedő mIBG-dúsító képletek igazolódtak (nyílak). A máj és a mellékvesék mIBG-felvétele fiziológiás. d)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd SPECT/CT MIP felvételen a korábban igazolt malignus elváltozások mellett látható a L.V. csigolya és keresztcsont melletti szomatosztatinreceptor-pozitív lágyrészképlet is. A máj, lép és a vesék fiziológiásan ábrázolódnak

alapján külön figyelmet érdemel a szukcinát-dehidrogenáz gén mutációja, melynek jelenléte esetén a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT és  $^{123}\text{I}$ -mIBG szcintigráfiai vizsgálatoknál magas fals negatív arány igazolódott, ezért elsősorban a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT és a szomatosztatinreceptor-alapú vizsgálatokat kell ilyenkor előnyben részesíteni [30].

#### $^{18}\text{F}$ -FDG (fluoro-dezoxi-glükóz) PET/CT

A köztudatban az egyik legismertebb nukleáris medicinai képkalkoló vizsgálat. A  $^{18}\text{F}$ fluorral jelölt fluoro-dezoxi-glükóz a glükóztranszportereken keresztül könnyedén bejut a sejtekbe, ahol nem metabolizálódik, ezért a sejtekből kijutni már nem tud. Ez az egyszerű biokémiai folyamat teszi lehetővé

a fokozott glükózanyagcseréjű daganatok PET-leképezését. A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT a neuroendokrin daganatok esetében, a már dedifferenciálódó, rosszabb prognózisú betegségek pontosabb tisztázásában használható. A tumorok FDG-pozitivitása az agresszivitásukkal mutat szoros összefüggést, továbbá a hasnyálmirigy daganataiban független, negatív prognosztikai tényezőként is aposztrofálják [31].

A felsorolt funkcionális képkalkoló eljárások, illetve az alkalmazott radiofarmakonok a neuroendokrin tumorok különböző biokémiai tulajdonságait jelenítik meg. A módszerek sorrendje egyben prioritási javaslat is [2. táblázat]. A legmegfelelőbb diagnosztikai stratégia megválasztásában a képkalkoló diagnosztikában jártas szakember és a klinikus szoros együttműködése elengedhetetlen.

## TERÁPIA

### PRRT (peptidreceptor radionuklid terápia)

A ma is alkalmazott radioaktívan megjelölt szomatosztatinanalógok terápiás felhasználásának kezdete az 1990-es évekre vezethető vissza. A kezelés alapja, illetve szükséges feltétele a szomatosztatinreceptor (főképp SSTR2 típus) expresszálo daganatos lézió jelenléte. A PRRT hatékonyságát kizárólag a tumoros szövetbe bekerült radioaktív izotóp koncentrációja határozza meg, tehát minél nagyobb mennyiségben jut be a béta-sugárzó izotóp a célszövetbe, annál jobb terápiás válasz várható. A radiofarmakon receptoraffinitása mellett csak a tumorsejtek felszínén levő receptorok sűrűsége számít a kezelést befolyásoló paraméternek, a daganat szervi eredete csak másodlagos ennél a célzott terápiánál.

#### Indikációk, kontraindikációk

A peptidreceptor radionuklid terápiát minden esetben neuroendokrin tumorokkal foglalkozó specialistákból álló multidiszciplináris csapat (onkoteam) indikálhatja. A kezelés a sugárvédelmi előírásoknak és nagy aktivitású radiofarmakonok terápiás alkalmazásához kapcsolódó szabályoknak megfelelő intézményben történhet, szakmailag felkészült, izotópterápiában jártas szakemberek felügyelete alatt. A leggyakoribb terápiás indikációk a gasztroentero-pankreatikus és bronhopulmonáris NET-ek, de a feokromocitóma, paraganglióma, medulláris pajzsmirigyrák, neuroblasztóma és bármilyen neuroendokrin differenciáltságú, SSTR-pozitív daganatok is eredményesen kezelhetők. Általánosságban megállapítható, hogy a PRRT-re legoptimálisabb páciensek a jól vagy közepesen differenciált grade 1–3-as (WHO-2017) neuroendokrin tumoros betegek. A kezelés abszolút és relatív kontraindikációinak, illetve kockázati tényezőinek száma viszonylag csekély, melyeket az indikációkkal együtt a 3. táblázat foglal össze.

#### Beteg-előkészítés

A tumor receptorstátuszáról a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia, SPECT/CT ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd) és PET/CT ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, -DOTATATE, -DOTANOC)

**2. TÁBLÁZAT.** A neuroendokrin tumorok (NET) izotópdiagnosztikai lehetőségei

	1. választás	2. választás	3. választás
GEP (gastroentero-pankreatikus) NET	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET	<sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET
Tüdő-NET	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET	<sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET
Egyéb szervi eredetű NET	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET	<sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET, <sup>18</sup> F-FDOPA PET
Neuroblasztóma	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET <sup>123</sup> I-, <sup>131</sup> I-MIBG-szcint.	<sup>18</sup> F-FDOPA PET, <sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET
Feokromocitóma, paraganglióma	• nem SDH-mutáns <sup>18</sup> F-FDOPA PET, <sup>123</sup> I-, <sup>131</sup> I-MIBG-szcint	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET, <sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET
	• SDH-mutáns, előrehaladott stádium	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET	<sup>18</sup> F-FDG PET, <sup>123</sup> I-, <sup>131</sup> I-MIBG-szcint., <sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.
Medulláris pajzsmirigyrák	<sup>18</sup> F-FDOPA PET	<sup>18</sup> F-FDG PET	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET, <sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.
MEN-1,-2A,-2B	<sup>68</sup> Ga-DOTA-SSA PET, <sup>123</sup> I-, <sup>131</sup> I-MIBG-szcint., <sup>18</sup> F-FDOPA PET	<sup>111</sup> In-SSA-szcint., <sup>99m</sup> Tc-SSA-szcint.	<sup>18</sup> F-FDG PET

<sup>68</sup>Ga-DOTA-SSA PET: <sup>68</sup>gallium-DOTA-szomatostatinanalóg pozitronemissziós tomográfia, <sup>111</sup>In-SSA-szcint.: <sup>111</sup>indium-szomatostatinanalóg-szcintigráfia (Octreoscan), <sup>99m</sup>Tc-SSA-szcint.: <sup>99m</sup>technécium-szomatostatinanalóg-szcintigráfia (Tektrotyd), <sup>18</sup>F-FDG PET: <sup>18</sup>fluor-fluoro-dezoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia, <sup>18</sup>F-FDOPA PET: <sup>18</sup>fluor-fluorodopa pozitronemissziós tomográfia, <sup>123</sup>I-, <sup>131</sup>I-MIBG-szcint.: <sup>123</sup>jód-, <sup>131</sup>jód-metajodobenzilguanidin-szcintigráfia, SDH: szukcinát-dehidrogenáz, MEN: multiplex endokrin neoplázia

**3. TÁBLÁZAT.** A peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT) és a meta-jodobenzilguanidin- (mIBG) kezelés indikációi, kontraindikációi és kockázati tényezői

	PRRT	mIBG
Indikációk	<ul style="list-style-type: none"> <li>szomatostatinreceptort expresszáló daganat (<sup>68</sup>Ga-DOTA-SSA PET/CT, <sup>99m</sup>Tc-SSA-, <sup>111</sup>In-SSA-szcintigráfia)</li> <li>inoperábilis</li> <li>szövettanilag bizonyított (elsősorban grade I, II, Ki67 20%)</li> <li>jó általános állapotú beteg (Karnofsky-index&gt;60%; ECOG-skála&lt;2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mIBG-t felvevő tumor (<sup>123</sup>I- vagy <sup>131</sup>I-MIBG-szcintigráfia)</li> <li>inoperábilis feokromocitóma</li> <li>inoperábilis paraganglióma</li> <li>inoperábilis karcinoid</li> <li>III-as vagy IV-es stádiumú neuroblasztóma</li> <li>metasztatizáló vagy rekurráló medulláris pajzsmirigyrák</li> </ul>
Abszolút kontraindikációk	<ul style="list-style-type: none"> <li>terhesség, szoptatás</li> <li>súlyos, párhuzamosan fennálló akut betegség</li> <li>súlyos, kezelhetetlen pszichiátriai rendellenesség</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terhesség, szoptatás</li> <li>3 hónapnál rövidebb várható túlélés</li> <li>súlyos, akut dialízist igénylő veseelégtelenség</li> </ul>
Relatív kontraindikációk	<ul style="list-style-type: none"> <li>beszűkült vesefunkció (kreatinin &gt;1,7 g/dl; GFR &lt;60 ml/perc)</li> <li>csontvelő-károsodás (fehérvérsejtszám &lt;3000/μl; neutrofil granulocita &lt;1000/μl, vérlemezkeszám &lt;75 000/μl, vörösvértestszám &lt;3 000 000/μl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gyorsan progrediáló veseelégtelenség (GFR &lt;30 ml/perc)</li> <li>mIBG-kezelés előtt kialakult hematológiai és vesetoxicitás</li> <li>csontvelő-károsodás (fehérvérsejtszám &lt;3000/μl, vérlemezkeszám &lt;100 000/μl)</li> </ul>
Súlyosbító kockázati tényezők	<ul style="list-style-type: none"> <li>vizeletfolyási akadály</li> <li>megelőző kemoterápia (mielotoxikus)</li> <li>megelőző radioterápia</li> <li>májelégtelenség</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vizeletfolyási akadály</li> <li>megelőző kemoterápia (mielotoxikus)</li> <li>megelőző radioterápia</li> <li>májelégtelenség</li> </ul>

<sup>68</sup>Ga-DOTA-SSA PET/CT: <sup>68</sup>gallium-DOTA-szomatostatinanalóg pozitronemissziós tomográfia, <sup>99m</sup>Tc-SSA-szcintigráfia: <sup>99m</sup>technécium-szomatostatinanalóg-szcintigráfia (Tektrotyd), <sup>111</sup>In-SSA-szcintigráfia: <sup>111</sup>indium-szomatostatinanalóg szcintigráfia (Octreoscan), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR: glomerulusfiltrációs ráta

vizsgálatok adhatnak egyedülként érdemi információt, ezért a PRRT előtt mindig kötelező elvégezni legalább az egyiket. Pozitív vizsgálati eredményen, azaz igazolt dúsító léziók jelenlétén kívül a hisztopatológiai megerősítés is minden esetben szükséges. A PRRT kritikus szerve a sugárzás toxicitása szempontjából a vese. A vesék védelme különösen a magasabb béta-energiájú, így szövetkárosítóbb ittriumos kezelésnél fontos, ugyanis a proximális tubulusokban jelen lévő reabszorpció a vesék káros besugárzását fokozza [32]. Megfelelő aminosavak alkalmazásával, mint például L-lizin és L-arginin, kompetitív gátlás révén ez a folyamat ellensúlyozható. Az aminosavakat 30–60 perccel a terápiás radiofarmakon beadása előtt, minimum 4 órán keresztül, erős hígítású, lassú cseppszámú fiziológiás sóoldatos infúzió formájában kell bejuttatni a szervezetbe. A megelőző beavatkozásnak köszönhetően a vese abszorbeált dózisa szignifikánsan csökkenthető 9–53%-kal, mely jelentős mértékben tovább javítható hosszabb időtartamú (10 órással és 2 napos) ismételt protokollok alkalmazásával [33–35]. A kezelést megelőző másik fontos teendő a páciens által szedett szomatostatinanalógok (oktreotid/Sandostatin, lanreotid/Somatuline autogel) ideiglenes felfüggesztése, aminek az adekvát időtartama a hosszú hatású szereknél 3–4 hét, a rövid hatásúknál 24 óra a terápiát megelőzően.

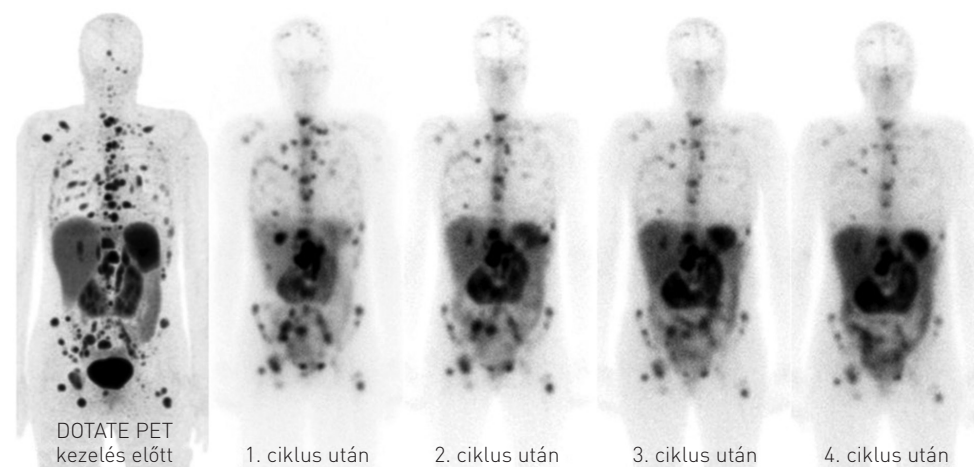
#### Terápiás protokoll

A neuroendokrin tumorok PRRT-je alatt a jelenlegi klinikumi gyakorlatban a  $^{90}\text{Y}$  és  $^{177}\text{Lu}$  izotópokhoz kapcsolt újonnan kifejlesztett szomatostatinanalógok (oktreotid/TOC, oktreotát/TATE) terápiás alkalmazását értjük [36, 37]. Az izotópot és a peptidet egy kelátor, a tetraxetán vagy ismertebb nevén DOTA kapcsolja össze, így kialakítva a gyakorlatban használt  $^{177}\text{Lu}$ -, vagy

$^{90}\text{Y}$ -DOTATOC és -DOTATATE radiofarmakonokat. A  $^{177}\text{Lu}$  és  $^{90}\text{Y}$  közös béta-sugárzó tulajdonságán kívül számos specifikus dologban különböznek egymástól. Az ittrium a lutéciumnál nagyobb energiával, hosszabb hatótávolsággal és rövidebb felezési idővel rendelkezik, míg a  $^{177}\text{Lu}$  gamma-sugárzást is kibocsát magából, lehetőséget adva a terápia ideje alatti funkcionális képalkotó vizsgálatra (a ténylegesen besugárzott léziók feltérképezésére), illetve kevésbé vesetoxikus. A PRRT során a radiofarmakonok beadása több ciklusban történik. Az előre meghatározott, fix aktivitású készítmények használata egyszerűbben kivitelezhető és elterjedtebb, mint az egyedi dózistervezésen alapuló eljárás. A  $^{90}\text{Y}$ -terápia során alkalmazott aktivitás ciklusonként 75–120 mCi (2,78–4,44 GBq), ezzel szemben a  $^{177}\text{Lu}$ -é ennek duplája, 150–200 mCi (5,55–7,4 GBq), a két izotóp eltérő fizikai tulajdonságai miatt. Az általános kezelési séma az ittriumnál minimálisan kettő ciklust (2–4), a lutéciumnál hármat (3–5) ír elő, a ciklusok között 6–12 hét várakozás szükséges. Néhány PRRT-ben nagy tapasztalattal rendelkező központ a  $^{90}\text{Y}$ - és  $^{177}\text{Lu}$ -radiopeptidek kombinációját is alkalmazza individuális dozírozás mellett. A szakirodalomban a legtöbb közlemény a  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE önálló eredményes alkalmazásáról számol be.

#### Utánkövetés, mellékhatások

A PRRT sikerességét a morfológiai, funkcionális, biokémiai és tüneti válasz mellett az életminőségre kifejtett hatása alapján ítélni lehet. Míg a morfológiai változásokat klasszikus radiológiai módszerekkel (CT, MR, ultrahang) követhetjük, addig a funkcionális információkról a nukleáris medicinai képalkotó vizsgálatok nyújtanak segítséget. A  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC, -DOTATATE kezelések után, a korábban említett fizikai tulajdonságok révén, lehetőség van poszterápiás felvételek készítésére (3. ábra) [38]. Ezek nagyban megkönnyítik



**3. ÁBRA.**  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-terápia előtt és után készült egésztest-felvételek, eredetileg a JNM-ben közölve (Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI procedure standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. J Nucl Med 60:937–943, 2019 © SNMMI [38]).

a későbbi vizsgálatokkal történő pontos összehasonlítást, a kezelés hatékonyságának a lemerését. Ideális esetben a PRRT után a pácienseket 3, 6, illetve ezt követően további 6 havonta, évente szükséges laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokkal kontrollálni életük végéig. A PRRT toxicitása a többi antineoplasztikus terápiával összevetve is alacsonynak vagy legfeljebb hasonlóknak mondható, azonban a rizikószervek, a vese védelme és a csontvelő státusz figyelembevétele elengedhetetlen [39]. A megfelelő premedikációnak köszönhetően leginkább csak enyhe mellékhatásokról beszélhetünk. Az akut, enyhe mellékhatások közé tartozik az aminosav-infúzió miatti hányinger, hányás, fejfájás, étvágytalanság, illetve egyéb elektrolit-háztartási zavarok. A panaszok enyhítésére szükség esetén antiemetikumokat (szerotoninreceptor-antagonisták) vagy gyulladáscsökkentőket (legfőképpen szteroidokat) lehet akár ismételten is alkalmazni. Az esetek kis százalékában ideiglenes infertilitás is kialakulhat, ami 1-2 év után spontán rendeződik [40]. A PRRT alatt néha felerősödhetnek a hormontünetek, melyek veszélye miatt folyamatos betegmonitorizálás, illetve esetlegesen orvosi beavatkozás is szükségessé válhat. Mindig kiemelt figyelmet kell fordítani a máj, vese és a csontvelő PRRT előtti állapotfelmérésére, ugyanis a mellékhatások gyakorisága és súlyossága jelentős mértékben függ a szervek aktuális, kiindulási állapotától. A  $^{90}\text{Y}$  a specifikus fizikai tulajdonságai révén nagyobb kockázatot jelent a védendő szervekre, mint a  $^{177}\text{Lu}$ . Krónikus mellékhatásként előfordulhat veseelégtelenség, ugyanis a kreatinin-clearance-ben  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-nél 3,8%-os,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-nál 7,3%-os csökkenés mutatkozott hosszú távú betegkövetés során [41]. Közepes-súlyos, de reverzibilis csontvelő-károsodás (anémia, trombocitopénia, leukopénia) az irodalmi adatok alapján az itriumnál 10%-ban, a lutéciumnál 2–3%-ban indukálódhat [42, 43].

#### *Hatékonyság*

Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján a PRRT-n átesett, szomatosztatinreceptort expresszáló tumoros betegpopulációban a páciensek közel egyharmadában (9–44%) parciális (PR) vagy komplett remisszió (CR) érhető el [44–56]. A terápiánál alkalmazott radiofarmakonok közötti különbségeket legjobban az összegzett válaszarány (overall response rate, ORR) prezentálja, mely a  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC esetében átlagosan 24% [47–50],  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE-nél 44% [52, 54], míg  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-nél 49% [53, 55]. A PRRT az emésztőszervrendszeri NET-ekben mutatkozott a leghatékonyabbnak (PR: 9–29%, CR: 2–6%), de közel hasonló eredményesség igazolódott a tüdő- és a neuroektodermális eredetű daganatoknál is. A fej-nyaki neuroendokrin daganatok esetében (tímusz-NET, medulláris és dedifferenciált pajzsmirigyrákok) a radioizotópos terápia kevésbé bizonyult hatásosnak [44–46]. A  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-kal szerzett kezdeti tapasztalatok után is már megfigyelhető volt a PRRT jótékony hatása a betegség lefolyására, ugyanis a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) 21, a teljes

túlélés (overall survival, OS) 29 hónap volt átlagosan [51, 54, 57]. Ezeket a biztató eredményeket a később kifejlesztett  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE már felül is múlta (PFS: 37 hónap, OS: 55 hónap) [53, 58–60]. Az első randomizált, kontrollált vizsgálat a PRRT-ben a NETTER-1 volt, ami neuroendokrin vékonybél-tumoros betegpopulációban a nagy dózisu szomatosztatinanalóg-monoterápia és szomatosztatinanalóggal kiegészített  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-kezelés összevetését tűzte ki célul. A NETTER-1 vizsgálat aktív kezelési csoportjában 8 hetente 7,4 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-et és 30 mg Sandostatin LAR-t kaptak a betegek, a kontrollcsoport 4 hetente 60 mg Sandostatin LAR-kezelésben részesült. A kezelt csoport progressziómentes túlélése szignifikánsan magasabb, mint a kontrollcsoporté (a kezelés 20. hónapjában 65,2% vs. 10,8%). A teljes túlélés a 20. hónapban a kezelt csoportnál 80%, a kontrollcsoport esetében pedig 50% volt. A 2012-ben indított vizsgálat viszonylag rövid utánkövetési ideje miatt jelenleg még csak korlátozott eredmények hozzáférhetőek, azonban az egyértelműen kirajzolódik, hogy a radioizotópos kezelés jelentősen növeli a túlélést, továbbá a PRRT-ágon levő betegeknek 60%-kal alacsonyabb halálozási rizikó (kockázati arány/hazard ratio: 0,40;  $p=0,0004$ ) becsülhető a kontrollcsoportéhoz képest [61]. Szintén kiemelt figyelmet érdemel az egyik legújabb, 2019-es publikáció. A PRRT-n (akár többször is) átesett, inoperábilis, távoli áttétes neuroendokrin daganatos betegek egyharmadában a túlélés a 12 évet is meghaladta [61]. A terápia sikerességének korai megítélésében pozitív prediktív tényezőnek számít a kis kiterjedésű tumor, az alacsony kromogranin- és NSE-szint, a betegek kezdeti jó általános állapota és meglepő módon akár a női nem is. Ez utóbbi pontosabb bizonyítása még további megerősítésre vár [58, 62].

#### **$^{131}\text{I}$ -mIBG- (meta-jodobenzilguanidin) terápia**

Az mIBG-kezelés az 1980-as évektől kezdve ismert és világszinten rutinszerűen alkalmazott, nagy hatékonyságú izotópterápiás módszer [63]. Noradrenalin szintje megegyező szerkezetének köszönhetően a  $^{131}\text{I}$ -mIBG szelektíven felhalmozódik az adrenerg beidegzésű, neuroektodermális eredetű tumorszövetekben, legszemléltetőbb példa erre a neuroblasztóma, aminek a statisztikák alapján 90%-a mIBG-feltevő [64]. A radiofarmakon norepinefrin-transzporterrel (NET) keresztül és passzív diffúzióval is bekerül a sejtekbe, ahol a neuroszekretoros granulumokban tárolódik. A noradrenalin ellenében nem szubsztrátja a katabolikus enzimnek, így kellő ideig a szövetekben perzisztál és a hozzá kapcsolt, nagy energiájú béta-sugárzó izotóp [ $^{131}\text{I}$ ] a tumor károsodását idézi elő.

#### *Indikációk, kontraindikációk*

A kezelés minden esetben a tumorok megfelelő mIBG-felvételén alapszik. Az  $^{131}\text{I}$ -mIBG-terápia a klinikus és nukleárismedicina-szakorvos indikációja alapján, a sugárvédelmi előírásoknak megfelelő intézményben, adott személyi felté-



telek mellett történhet. A leggyakoribb indikációk között az inoperábilis vagy posztoperatíván recidiváló feokromocitóma, paraganglióma, karcinoid tumorok, III-as és IV-es stádiumú neuroblasztóma és a metasztatikus vagy rekurráló medulláris pajzsmirigy-karcinóma szerepelnek. A kontraindikációk száma hasonlóan a PRRT-hez viszonylag kevés. Abszolút kontraindikációnak a terhesség, szoptatás és az akut, dialízist igénylő veseelégtelenség megléte számít, továbbá az is, ha a kezeléstől 3 hónapnál több túlélés nem várható. A relatív ellenjavallatoknak a kezelés előtt már fennálló, bármilyen okból kialakult vese- és csontvelő-károsodások tekinthetők (3. táblázat).

#### Beteg-előkészítés

A kezelendő léziók mIBG-pozitivitását a terápia előtti  $^{123}\text{I}$ -, vagy  $^{131}\text{I}$ -mIBG-szcintigráfiával és SPECT/CT-vel kell igazolni minden esetben. A radiofarmakon mellett szabad jódizotópok előfordulhatnak, melyek bekötődhetnek a pajzsmirigybe, ennek megakadályozására a pajzsmirigy jódfelvételét előzetesen blokkolni kell kálium-perkloráttal, kálium-jodiddal vagy Lugol-oldattal. A pajzsmirigygátló szerek (tiamazol/Metothyryn, propiltiouracil/Propycil) adása erre a célra nem ajánlott. Egyes gyógyszerek, többek között kardiovaszkuláris és neuropszichiátriai szerek, befolyásolhatják a  $^{131}\text{I}$ -mIBG felvételét és tárolását, mely a terápia rosszabb hatékonyságát idézhetné elő. Optimális esetben az adott gyógyszereket, melyek listája az EANM 2008-as protokolljában található, néhány nappal az mIBG beadása előtt szükséges elhagyni és további 10–15 napig célszerű fenntartani is a gyógyszermentességet (65). Azokban a betegekben, akiknek aktív, katekolamintermelő daganatuk van, a lehetséges gyógyszermegvonás következtében provokálódó súlyos mellékhatások elkerülése miatt ez az előkészítés elhagyható.

#### Terápiás protokoll

A  $^{131}\text{I}$ -mIBG-t 50–100 ml fiziológiás sóban vagy 5%-os glükózoldatban hígítva (a gyártó utasításainak megfelelően), lassú cseppszámban (45 perc–4 óra), a sugárhigiéniés szabályok betartása mellett, ólomárnyékolt infúziós pumpával kell beadni, melyet alapos bemosásnak kell követnie. A PRRT-nél látott több ciklussal ellentétben, ennél a kezelési módnál akár egyszeri infúzió is kuratív lehet. Az alkalmazott dózisok általában 100–300 mCi közöttiek (3700–11 200 MBq). A neuroblasztómás gyermekeknél minden esetben egyénre szabott dozírozás szükséges, a leggyakrabban 5–18 mCi/ttkg (185–666 MBq/ttkg) aktivitásértékek használhatók. Az mIBG-terápia közben a betegek vitális paramétereinek folyamatos monitorizálása elengedhetetlen, különösen a vérnyomás, mivel az infúzió alatt előfordulhat olyan mértékű vérnyomáskiugrás, melynek gyógyszeres kompenzálására lehet szükség. Profilaktikusan alkalmazható még antiemetikum, a gyógyszer-interakciók kivédése miatt ondansetron/Ondansetron adására lehet szükség.

#### Utánkövetés, mellékhatások

A betegek utánkövetésében a vérkép, egyéb laborparaméterek és a tumorspecifikus hormonszintek rendszeres ellenőrzése indokolt az esetleges mellékhatások és a terápia hatásosságának a követésére. A kezelés ismétlése normális vérkép mellett kezdeményezhető. A PRRT-hez hasonlóan, a  $^{131}\text{I}$ -mIBG teranosztiikus tulajdonságát kihasználva posztterápiás felvételek készíthetők további összehasonlításához és a terápia hatékonyságának lemeréséhez. Korai mellékhatásként leginkább hányingerrel, illetve a korábban is említett vérnyomásmáskilengésekkel találkozhatunk. A kezelés után 4–6 héttel jelentkezhet átmeneti csontvelő-depresszió, leggyakrabban izolált trombocitopénia. A gyermekek, korábban kemoterápián átesett, illetve csontvelői érintettségű, előrehaladott stádiumú betegek a leginkább veszélyeztetettek a mellékhatásokra. A neuroblasztómás betegeknek a maximálisan tolerálható dózist 12 mCi/ttkg-ban (444 MBq/ttkg) állapították meg. Késői mellékhatásként elsősorban a nem megfelelő pajzsmirigyblokkolás miatt hipotireózis alakulhat ki. A csontvelő-károsodás ritkán permanenssé válhat, illetve leukémiát és második szolid malignus tumort is leírtak már, előfordulásuk a megelőző hosszas kemoterápiával lehet inkább összefüggésben (66).

#### Hatékonyság

A rendkívül heterogén, eltérő életkorokra jellemző daganattípusok miatt a túlélési és hatékonysági statisztikák nem összegezhetőek. A legtöbb adat az előrehaladott neuroblasztómáról áll rendelkezésünkre. A betegség agresszivitását jól mutatja, hogy az intenzív kemo-, radioterápia és csontvelő-transzplantáció ellenére is az 5 éves teljes túlélés csupán 50% alatti, míg a terápiaerezisztens vagy recidív esetekben még alacsonyabb, kb. 20%. A lehangoló adaton javít a  $^{131}\text{I}$ -mIBG-terápia. A megfigyelések alapján az előrehaladott stádiumú betegek akár kétharmadában pozitív, különböző mértékű, terápiás válasz várható (összegzett válaszarány/ORR: 46–75%) (67–69). A komplett terápiás válasz ilyen esetekben igen ritka, de egy 163 főt magába foglaló tanulmányban a páciensek 8%-ánál sikerült ezt elérni, és a túlélési adatokban is enyhe javulást észleltek (1 éves PFS: 18%, 1 éves OS: 49%, 2 éves OS: 29%) (68). Az eddigi tanulmányok alapján az mindenképpen megállapítható, hogy a visszatérő, illetve egyéb kezelésre nem reagáló neuroblasztómákban a  $^{131}\text{I}$ -mIBG-terápia tűnik a leghatékonyabbnak (70). A paraganglióma és feokromocitóma esetén már jóval kedvezőbbek az eredmények. Az 5 éves teljes túlélés 64%, az eseménymentes túlélés eléri a 47%-ot (71). A progrediáló, áttéteket képző neuroektodermális daganatok kezelésében a PRRT viszont jobb eredményeket mutat, mint a  $^{131}\text{I}$ -mIBG-kezelés (72).

#### A JÖVŐ PERSPEKTÍVÁI

Az előrehaladott stádiumú neuroendokrin daganatos betegek jelentik a legnagyobb terápiás kihívást a klasszikus sebészi, sugárterápiás és onkológiai kezeléseik számára, azonban a radioizotópos terápiák előnye éppen ezekben

az esetekben mutatkozik meg. Az elmúlt években igen intenzív kutatások zajlottak újabb terápiás és diagnosztikus radiofarmakonok kifejlesztésére [73]. Az eddigi kezelések és egyéb gyógyszerek kombinációban történő alkalmazását, illetve a terápiák hatékonyságának további pontos tisztázását is tanulmányozzák.

### Új radiofarmakonok

Az izotóppal nyomjelzett új típusú gyógyszerek fejlesztésének célkitűzése elsősorban a lehető legjobb tumor-háttér arány elérése. Az alacsony háttér-, de magas tumoraktivitásnak köszönhetően, a diagnosztikus vizsgálatoknál a léziódetektálás, a kezeléseknél pedig a terápiás hatékonyság növelhető. A klasszikus szomatostatinreceptor-agonistákkal történő kémpalkotás legnagyobb hátránya, hogy egészséges szervekben található receptorokhoz is bekötődhet, ezt a problémát oldhatja meg az új szomatostatinantagonistákkal történő leképezés és terápia ( $^{68}\text{Ga}$ -OPS202 és  $^{177}\text{Lu}$ -OPS201). A jobb kontrasztú képek mellett magasabb lézióalapú szenzitivitási értékek (88% vs. 59%) is igazolódtak, míg a terápiánál az elváltozások izotópfelvétele is jelentősen nőtt [74, 75]. A jelenleg is tartó, több központot is magába foglaló nemzetközi vizsgálat részletes eredményei 2021 májusára várhatók. A szomatostatinreceptorok helyett más sejtfelszíni peptidok is megcélozhatók. Az egyik ilyen, már gyakorlatban is alkalmazott radiofarmakon ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-exendin) a sejtek GLP-1R (glukagon-like peptid 1 receptor) sűrűségét mutatja ki, ami az inzulinómák diagnosztikájában különösen hasznos. Ebben a NET-csoportban a leggyakoribb ugyanis a szomatostatinreceptor-negativitási arány [76, 77]. Egy másik igen ígéretes radiofarmakon ( $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor,  $^{177}\text{Lu}$ -pentixather) a kemokinreceptor 4-es szubtypusához kötődik (CXCR4), aminek a fokozott expresszióját több mint 20-féle daganatban már igazolták, többek között az emlő-, prosztatá-, méhnyak-, mellékvesekéreg-karcinóma, B-sejtes limfóma, multiplex mielóma, neuroblasztóma, melanóma, glióma, illetve beleértve az SSTR-negatív dedifferenciálódott tumorokat is [78]. A célpontfehérjéjén kívül azonban a jelöléshez

használt izotópok is módosíthatók (béta-sugárzó helyett alfa-sugárzó). A terápiában új lehetőségeket kínálnak ezek a készítmények, javuló hatékonysággal, de egyben a rizikószervekre nézve potenciálisan magasabb kockázattal. Az alfa-sugárzó  $^{223}\text{rádium-klorid}$  (alfaradin, Xofigo) kezelés esetében már a hazai gyakorlatban is igazolódtott, hogy nagy hatékonysággal, kellően biztonságosan alkalmazható a csontáttétes prosztatarákos pácienseknél [79]. A neuroendokrin tumorok hasonló kezelésében jelenleg a  $^{213}\text{bizmut}$ ,  $^{225}\text{aktínium}$  és  $^{212}\text{ólm}$  izotópok terápiás alkalmazásáról vannak kedvező kezdeti tapasztalatok [80–82].

### Terápiás kombinációk

A terápia hatékonyságának növelése érdekében a radioizotópos kezelések más szisztémás kemoterápiával is kombinálhatók. Az egyik ilyen nagy sikerrel kecsegtető lehetőség a sugárérzékenyítő kemoterápiás ágensek PRRT melletti párhuzamos alkalmazása (peptidreceptor kemo-radionuklid terápia/PRCRT). Kedvezőek a tapasztalatok az 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin és temozolomid kombinált adásával, melyek potenciózó hatásukat a DNS-replikáció és a timidin-szintetáz aktivitásának gátlásával érik el [60, 83]. Mindezek alapján megállapítható, hogy ennek a módszernek a legnagyobb jelentősége a már dedifferenciálódó daganatok sikeresebb, akár kuratív kezelésében valósulhat meg.

### ÖSSZEZÉS

A funkcionális kémpalkotó vizsgálatok és a teranosztikum alkalmazása egyre nagyobb teret hódít az onkológiai betegellátás során. Az inoperábilis neuroendokrin daganatos betegek kezelésében mind a PRRT, mind a  $^{131}\text{I}$ -mIBG egyénre szabott, nagy hatékonyságú, kellően biztonságos és jól kontrollálható módszer. A nukleáris medicinában az elmúlt években megfigyelhető folyamatos, nagy ütemű fejlődés egyre érzékenyebb és specifikusabb kémpalkotó eljárásokat, illetve izotópos kezeléseket fog eredményezni, mely minden bizonnyal a neuroendokrin tumorok ellátására is további nagyhatalással lesz.

## IRODALOM

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–1342, 2017
2. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:800–816, 2013
3. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 105:295–309, 2017
4. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom DJ, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:124–130, 2012
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines (R)) Neuroendocrine tumors. 2017. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
6. Teijeiro R, Rios R, Costoya JA, et al. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53. *Cell Physiol Biochem* 12:31–38, 2002
7. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, et al. Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28:836–846, 2001
8. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24:152–160, 2013
9. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, et al. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res* 54:3455–3459, 1994
10. Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 19:111–117, 2016
11. Tóth M. A gasztróenteropancreatikus neuroendokrin daganatok kezelése. *Magy Onkol* 52:99–106, 2018
12. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–3072, 2008
13. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 758 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 18:133–141, 1999
14. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 38:876–889, 2009
15. Oberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 70:501–508, 1997
16. Stridsberg M, Eriksson B, Fellstrom B, et al. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept* 139:80–83, 2007
17. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 90:167–183, 2009
18. Borbély K. Újdonságok és új lehetőségek a nukleáris medicina képalkotásban. *Magy Onkol* 58:232–238, 2014
19. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1441–1448, 2010
20. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, et al. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new <sup>99m</sup>Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with <sup>111</sup>In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 27:1318–1325, 2000
21. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An intrapatient comparison of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 44:708–716, 2003
22. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 51:704–712, 2010
23. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2:159–168, 2015
24. Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT)--improving the diagnostic accuracy of functional/metabolic and anatomic imaging. *Semin Nucl Med* 39:264–275, 2009
25. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumor imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2004–2010, 2010
26. Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A, et al. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 87:223–232, 2008
27. Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48:508–518, 2007
28. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1144–1153, 2012
29. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3922–3930, 2009
30. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2112–2137, 2019
31. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:490–499, 2017
32. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1847–1856, 2008
33. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 43:617–620, 2002
34. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. [<sup>86</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>]-DPhe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-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* 30:510–518, 2003
35. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-[DOTA<sup>0</sup>]-Tyr<sup>3</sup>-octreotide [<sup>90</sup>Y-DOTATOC] in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1038–1046, 2004
36. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Yttrium labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:93–102, 2012
37. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1788–1797, 2011
38. Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 60:937–943, 2019
39. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRNT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:5–19, 2015
40. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog <sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup> octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Clin Oncol* 23:2754–2762, 2005
41. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with <sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octreotide and <sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octreotate. *J Nucl Med* 46:83–91, 2005
42. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 4:62S–66S, 2005
43. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [<sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 29:2416–2423, 2011
44. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 17:53–73, 2010
45. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [<sup>90</sup>Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 13:6696–6702, 2007

46. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1219–1227, 2007
47. Waldherr C, Pless M, Meacke HR, et al. The clinical value of [<sup>90</sup>Y-DOTA]-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide [<sup>90</sup>Y-DOTATOC] in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 12:941–945, 2001
48. Paganelli G, Bodei L, Hankiewicz Junak D, et al. <sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 66:393–398, 2002
49. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumour response and clinical benefit in neuroendocrine tumours after 7.4 GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 43:610–616, 2002
50. Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, et al. Targeted radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumours. *Anticancer Res* 26:703–707, 2006
51. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147–156, 2006
52. Hubalewska-Dydejczyk A, Jurczak W, Sowa-Staszczak A, et al. New forms of radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y in oncology. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 11:5–11, 2008
53. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 26:2124–2130, 2008
54. 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* 21:787–794, 2010
55. van Essen M, Krenning EP, Kam BLR, et al. Salvage therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *J Nucl Med* 51:383–390, 2010
56. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, et al. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol* 24:294–308, 2012
57. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. <sup>90</sup>Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 28:1652–1659, 2010
58. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:925–933, 2014
59. Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, et al. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:1238–1246, 2015
60. Kashyap R, Hofman MS, Michael M, et al. Favourable outcomes of <sup>177</sup>Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:176–185, 2015
61. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 376:125–135, 2017
62. Gabriel M, Nilica B, Kaiser B, et al. Twelve-year follow-up after peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 60:524–529, 2019
63. Sisson J, Shapiro B, Beierwaltes WH, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical. *Trans Assoc Am Phys* 96:209–217, 1983
64. Carlin S, Mairs RJ, McCluskey AG, et al. Development of a real-time polymerase chain reaction assay for prediction of the uptake of meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine by neuroblastoma tumors. *Clin Cancer Res* 9:3338–3344, 2003
65. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine [<sup>131</sup>I-mIBG] therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1039–1047, 2008
66. Weiss B, Vora A, Huberty J, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia following <sup>131</sup>I-mIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:543–547, 2003
67. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 16:229:236, 1998
68. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 25:1054–1060, 2007
69. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer* 44:551–556, 2008
70. Kayano D, Kinuya S. Current consensus on I-131 MIBG therapy. *Nucl Med Mol Imaging* 52:254–265, 2018
71. Goniás S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high dose [<sup>131</sup>I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 27:4162–4168, 2009
72. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, et al. Peptide receptor radionuclide treatment and [<sup>131</sup>I]-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol* 115:425–434, 2017
73. Malcolm J, Falzone N, Lee BQ, et al. Targeted radionuclide therapy: new advances for improvement of patient management and response. *Cancers (Basel)* 11:268, 2019
74. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity comparison of <sup>68</sup>Ga-OPS202 and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study. *J Nucl Med* 59:915–921, 2018
75. Nicolas GP, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of <sup>177</sup>Lu-, <sup>90</sup>Y-, and <sup>111</sup>In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the mass effect. *J Nucl Med* 58:1435–1441, 2017
76. Pallavi UN, Malasani V, Sen I, et al. Molecular imaging to the surgeons rescue: gallium-68 DOTA-exendin-4 positron emission tomography-computed tomography in pre-operative localization of insulinomas. *Indian J Nucl Med* 34:14–18, 2019
77. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 28:132–136, 2005
78. Buck AK, Stolzenburg A, Hanscheid H, et al. Chemokine receptor-directed imaging and therapy. *Methods* 130:63–71, 2017
79. Gécsi L, Sinkovics I. Csontáttétek célzott kezelése prosztatarákban. *Magy Onkol* 58:199–203, 2014
80. Lee D, Graves S, Liu D, et al. Preclinical evaluation of <sup>212</sup>Pb-based alpha-particle therapy for neuroendocrine tumors: dosimetry and potential toxicities. *J Nucl Med* 60:663, 2019
81. Chan HS, Konijnenberg MW, Daniels T, et al. Improved safety and efficacy of <sup>213</sup>Bi-DOTATATE-targeted alpha therapy of somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors in mice pre-treated with L-lysine. *EJNMMI Res* 6:83, 2016
82. Scheinberg DA, McDevit MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm* 4:306–320, 2011
83. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic neuroendocrine tumor control: durable objective response to combination <sup>177</sup>Lu-octreotate-capecitabine-temozolomide radiopeptide chemotherapy. *Neuroendocrinology* 103:432–439, 2016