Strokovni članek / *Professional article*

Tarčno radionuklidno zdravljenje nevroendokrinih neoplazem – v jetra usmerjen pristop

Targeted radionuclide treatment of neuroendocrine neoplasms – a liver targeted approach

Ema Maček Ležaić[1], Luka Ležaić[2]*
[1]*Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldtova Univerza v Berlinu, Berlin, Nemčija*
[2]*Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana, Slovenija*
Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 30–35

Ključne besede: *nevroendokrine neoplazme, nuklearna medicina, molekularno slikanje, PET, SPECT, teranostika, peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT), intraarterijska PRRT*

Keywords: *neuroendocrine neoplasms, nuclear medicine, molecular imaging, PET, SPECT, theranostics, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), intra-arterial PRRT*

IZVLEČEK

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so redka skupina neoplazem z naraščajočo pojavnostjo. Jetra ostajajo prevladujoče mesto metastatskega razsoja pri NEN, prisotnega pri približno polovici bolnikov ob postavitvi diagnoze, delež pa med sledenjem bolezni še narašča. Nuklearna medicina uporablja biološke tarče na NEN tako za molekularno slikanje kot za terapijo, po možnosti najraje v teranostičnem pristopu. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) je uveljavljena terapevtska modalnost pri metastatskih in neoperabilnih NEN. Trenutno velja za primarni sistemski terapevtski pristop pri razširjenih metastatskih NEN, lahko pa se uporablja tudi pri izolirani ali prevladujoči bolezni jeter; ustrezno zaporedje PRRT in drugih obstoječih terapij,

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a rare group of neoplasms with an increasing incidence. The liver remains the predominant site of metastatic spread in NENs, present in approximately half of patients at diagnosis, and the proportion continues to increase during follow-up. Nuclear medicine uses biological targets on NENs for both molecular imaging and therapy, preferably in a theranostic approach. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is an established therapeutic modality for metastatic and unresectable NENs. It is currently considered the primary systemic therapeutic approach for widespread metastatic NENs, but can also be used for isolated or liver-dominant disease; the appropriate sequencing of PRRT and other exi-

* Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.
Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 15252 Ljubljana
E-pošta: luka.lezaic@kclj.si

 Received: 10. 8. 2025; Review: 25. 8. 2025; Accepted for publication: 1. 9. 2025

usmerjenih v jetra, se v tem kontekstu razvija vzporedno z nastajajočimi pristopi in ostalimi študijami, ki še raziskujejo in določajo zaporedje teh terapij. Optimalno izbiro in zaporedje terapevtskih modalitet pri posameznem bolniku vedno opravlja multidisciplinarna ekipa. Rezultati nedavne študije NETTER-2 so podprli uporabo PRRT sistemske terapije kot prvo izbiro pri zdravljenju napredovalih gastroenteropankreatskih nevroendokrinih neoplazem II. oziroma III. stopnje (G2/G3 NEN), kar potrjuje pomembnost njene razvijajoče se vloge.

sting liver-directed therapies is evolving in this context in parallel with emerging approaches and other studies that are still investigating and determining the sequencing of these therapies. A multidisciplinary team always performs the optimal selection and sequencing of therapeutic modalities for an individual patient. The results of the recent NETTER-2 study supported the use of PRRT systemic therapy as the first choice in the treatment of advanced stage II or III gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (G2/G3 NEN), confirming the importance of its evolving role.

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so relativno redka skupina neoplazem, katerih pojavnost se v zadnjih desetletjih povečuje (od približno 1/100.000 do več kot 7/100.000) [1], kar je posledica večjega zavedanja in izboljšanja diagnostičnih metod, predvsem funkcionalnega molekularnega slikanja, ki v ta namen uporablja biološke značilnosti NEN: izražanje somatostatinskih receptorjev (enofotonski radiofarmaki, kot so [^{111}In]In-DTPA-OC (Octreoscan®) in [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®); pozitronski radiofarmaki, kot so [^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC/TATE/NOC [2]), sinteza in skladiščenje biogenih aminov (enofotonski radiofarmak [^{123}I]metajodobenzilgvanidin ([^{123}I]MIBG), pozitronski radiofarmak [^{18}F]fluoro-dihidroksi-fenilalanin ([^{18}F]FDOPA) [2]). Čeprav je prognoza v primerjavi z večino drugih malignih obolenj na splošno ugodna, se NEN pogosto izkažejo za metastatske ob diagnozi in med sledenjem (izhodiščno pri približno 50 %, nato s postopnim povečevanjem) [3]. Jetra so najpogostejši organ zasevanja pri NEN [3], pri čemer je obseg metastatske bolezni prognostični dejavnik [4]. Zmanjšanje in/ali nadzor obsega metastatske bolezni zato ostaja vodilni cilj pri zdravljenju.

V JETRA USMERJENO ZDRAVLJENJE PRI METASTATSKIH NEN

Za zdravljenje izolirane ali prevladujoče metastatske bolezni jeter so na voljo različni pristopi: kirurški posegi, različne tehnike transarterijske embolizacije (vključno z običajno embolizacijo, TAE; kemijsko embolizacijo; TACE, embolizacijo z zrnci, ki sproščajo zdravila, TACE-DEB; radioembolizacijo z itrijem-90 (^{90}Y) ali holmijem-166 (^{166}Ho) označenimi sferami, TARE), različne tehnike ablacije (radiofrekvenčna ablacija, RFA; mikrovalovna ablacija, MWA) in peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT), ki je usmerjena v somatostatinske receptorje (SSTR) na metastatskih lezijah z uporabo (skoraj) enakega vektorja kot za diagnostične namene, označenega z beta sevalci, kot sta ^{90}Y ali lutecij-177 (^{177}Lu) [5]; z vezavo terapevtskega radiofarmaka na SSTR dosežemo tarčno obsevanje tumorskega tkiva. NEN so izrazito multidisciplinarno obravnavana bolezen, pri kateri je izbira terapevtske metode običajno sprejeta kot odločitev multidisciplinarnega konzilija. Nekatere terapevtske možnosti vključujejo tudi nuklearnomedicinski pristop (t. j. uporabo odprtih virov radioaktivnosti za terapevtski učinek): pri TARE se načrtovanje in izvedba zdravljenja odvijata v tesnem sodelovanju z interventno radiologijo, medtem ko je PRRT terapevtska modalnost, ki jo praviloma načrtujejo in izvajajo samostojno na oddelkih nuklearne medicine.

Trenutno nimamo trdnih priporočil glede ustreznega zaporedja v jetra usmerjenega zdravljenja napredovalih NEN z izključnimi ali prevladujočimi metastazami v jetrih [6]. Številni dejavniki vplivajo na izbiro in zaporedje uporabljenih modalnosti: izraženost SSTR, izvor in gradus NEN, obseg bolezni (celokupno kot tudi posamezne spremembe), nagnjenost k napredovanju oziroma rasti, hormonska aktivnost. Izključno hepatično usmerjene modalnosti (kirurgija, embolizacija, ablacija) lahko imajo prednost pri izključno jetrni zajetosti v primerjavi s PRRT, ki je prvenstveno sistemska oblika zdravljenja pri napredovali bolezni.

PRRT IN METASTATSKE/INOPERABILNE NEN

Če izražanje SSTR na tarčnih lezijah NEN zadošča za pričakovan ustrezen terapevtski učinek, radiofarmak apliciramo intravensko v infuziji, ki traja okoli 30 minut; zdravljenje običajno obsega štiri aplikacije standardizirane aktivnosti (7400 MBq) z osmimi tedni razmika [7]. Podrobnejša razprava o absolutnih in relativnih indikacijah, kontraindikacijah, dolgoročnih sopojavih (zlasti možnost okvare ledvic in kostnega mozga) in vzporednih postopkih ob PRRT je onkraj obsega prispevka. Slednji so povzeti v priporočilih in zahtevanih standardih omenjenih postopkov [8-10].

TRENUTNI STATUS PRRT V OBRAVNAVI NEN

Klinične izkušnje s PRRT obsegajo več kot tri desetletja [11]. Pristop se je postopoma razvil iz eksperimentalnega/reševalnega postopka za napredovale metastatske NEN v raziskavah faze I/II do uveljavljene terapevtske metode, ki je vključena v priporočila in se danes izvaja v klinični praksi. Prelomna raziskava NETTER-1 kot randomizirana raziskava faze III [12], ki je primerjala PRRT z zdravljenjem s somatostatinskimi analogi v visokem odmerku je potrdila obstoječe klinične izkušnje pri zdravljenju NEN tankega črevesa gradusa 1/2 (G1/G2) in PRRT uveljavila kot zdravljenje druge linije z odobritvijo Evropske agencije za zdravila za [^{177}Lu]Lu-DOTATATE. Na podlagi obstoječih kliničnih izkušenj in podatkov registrov onkoloških obolenj PRRT uporabljamo tudi pri napredovalih metastatskih ostalih gastroenteropankreatičnih (GEPNEN), bronhialnih NEN in NEN neznanega izvora G1/G2, kot tudi pri metastatskem feokromocitomu/paragangliomu (PPGL), običajno v primerih z nizko stopnjo privzema MIBG, strukturnega analoga noradrenalina, ki se kopiči v PPGL in se lahko uporablja na podoben diagnostično-terapevtski (teranostični) način (označen z jodom-123/131, ^{123}I/^{131}I).

V kliničnih razsikavah faze I/II, ki so uporabljale PRRT z ^{90}Y/^{177}Lu, so poročali o popolnem ali delnem odzivu pri približno 30–35 % in stabilizaciji bolezni pri približno 50–60 % bolnikov z ugodnim celokupnim preživetjem in preživetjem brez napredovanja bolezni v primerjavi z alternativnimi možnostmi zdravljenja [11]. Skupno so pri več kot 80 % bolnikov dosegli nadzor bolezni [13]. V raziskavi NETTER-1 je PRRT v kombinaciji z običajnim odmerkom hladnega somatostatinskega analoga (SSA) prispevala k signifikantno višjemu deležu celokupnega odgovora (18 % v primerjavi s 3 %), ocenjenemu deležu preživetja brez napredovanja bolezni (65,2 % v primerjavi z 10,8 % po 20 mesecih) in ocenjenemu celokupnemu preživetju (približno 80 % v primerjavi s 50 % po 20 mesecih) v primerjavi z zdravljenjem s somatostatinskimi analogi v visokem odmerku [12, 14]. Prisotnost ene ali več velikih (> 3 cm) jetrnih metastaz se je izkazala kot napovedni dejavnik signifikantno slabšega izida [15]. Nedavno zaključena raziskava faze III NETTER-2 je pokazala, da [^{177}Lu]Lu-DOTATATE v kombinaciji z običajnim odmerkom SSA signifikantno podaljša čas preživetja brez napredovanja bolezni v primerjavi z visokim odmerkom SSA v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih z novo diagnosticirano metastatsko, dobro diferencirano G2/G3 GEPNEN. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je znašala 22,8 mesecev proti 8,5 mesecev, z deležem objektivnega odgovora 43,0 % proti 9,3 %. Ti rezultati nakazujejo na umestitev [^{177}Lu]Lu-DOTATATE kot novega standardnega zdravljenja v prvi liniji za to podskupino bolnikov [16].

POTENCIAL IN OMEJITVE INTRAARTERIJSKE PRRT

V več raziskavah so opredeljevali tudi potencial intraarterijske (IA) PRRT za povišan privzem terapevtskega radiofarmaka v jetrnih metastazah NEN. Raziskave so privedle do neenotnih zaključkov. Kratochwil in sodelavci [17] so uporabili infuzijo [^{90}Y/^{177}Lu]Y/Lu-DOTATOC (do 5 aplikacij) v jetrno arterijo (IAPRRT) pri 15 bolnikih z pretežno jetrnimi metastazami GEP NEN. V pilotni raziskavi so poročali o 60 % objektivnem odzivu, vključno s popolnim odgovorom pri 7 % in delnim odgovorom pri 53 % bolnikov, mediano preživetje do napredovanja bolezni je preseglo 20 mesecev. Rezultate so dopolnili z analizo farmakokinetike, ki je pokazala 3,5-kratno povišanje privzema radiofarmaka v metastazah v primerjavi z intravensko aplikacijo; nasičenost receptorjev in prerazporeditev radiofarmaka sta bila prepoznana kot pomembna dejavnika vpliva na učinkovitost metode. Primerljive rezultate so poročali Limouris in sodelavci [18] pri skupno 17 bolnikih (delni odgovor pri 67 %, stabilna bolezen pri 25 %; mediano preživetje do napredovanja bolezni 14 mesecev) po IAPRRT z [^{177}Lu]Lu-DOTATATE (do 6 aplikacij) na podlagi pozitivnih izkušenj IAPRRT z [^{111}In]In-DTPA-OC [19].

Nasprotno pa je bila raziskava Lawhn-Heath in sodelavcev [20] z IAPRRT z [^{90}Y]Y-DOTATOC pri 10 bolnikih z metastazami NEN v jetrih kljub obetavnemu dozimetričnemu modeliranju predčasno prekinjena zaradi pomanjkanja učinkovitosti zdravljenja, pri čemer je bil najboljši dosežen izid stabilizacija bolezni pri 90 % bolnikov; vzrok nizke učinkovitosti bi sicer lahko bila zgolj ena terapevtska aplikacija IAPRRT. Poleg tega pri primerjavi intravenske in intraarterijske aplikacije diagnostičnega radiofarmaka [^{68}Ga]Ga-DOTATATE na PET slikanju ni bilo opaziti pomembnega povišanja privzema v jetrnih metastazah, dva bolnika z veliko maso tumorja pa sta umrla znotraj 6 mesecev od uvedbe zdravljenja s posledičnimi pomisleki glede varnosti. Najnovejši rezultati izhajajo iz raziskave faze II LUTIA, načrtovane s posameznim bolnikom kot lastno kontrolo [21]. V raziskavi je 27 bolnikov z bilobarno metastatsko G1/G2 GEPNEN prejelo IAPRRT z [^{177}Lu]Lu-DOTATATE v en jetrni reženj, pri čemer je bil kontralateralni reženj (in tam prisotne metastatske lezije) uporabljen kot kontrola. IAPRRT režnja je pokazala statistično nepomembno 17 % povečanje razmerja med tumorjem/metastazami in netumorskim tkivom v primerjavi s kontrolo, prav tako niso opazili razlik v radiološkem ali kliničnem odzivu po 3 ali 6 mesecih. Minimalne pozitivne učinke so pripisali farmakološkim (visoka izhodiščna afiniteta SSTR za [^{177}Lu]Lu-DOTATATE), molekularnim (hitra internalizacija receptorjev) in fiziološkim (minimalna heterogenost perfuzije pri dobro diferenciranih tumorjih) dejavnikom.

NADALJNJI RAZVOJ PRRT

Čeprav je pri metastatskih NEN PRRT z vidika učinkovitosti nasproti toksičnosti verjetno terapevtska modalnost izbora [22], randomiziranih raziskav, ki bi PRRT primerjale z drugimi terapevtskimi možnostmi, ni veliko. Poleg omenjene raziskave NETTER-1 pri NEN tankega črevesa nedavno objavljeni rezultati raziskave NETTER-2 nakazujejo vlogo PRRT kot prve izbire pri višji stopnji (G2/G3) GEP-NEN; potekajoče raziskave, kot je COMPOSE, bodo dodatno opredeljevale vlogo PRRT v primerjavi s kemoterapijo in tarčnim zdravljenjem pri isti populaciji, raziskave, kot sta COMPETE (PRRT proti everolimusu pri GEPNEN G1/G2) in OCCLURANDOM (PRRT proti sunitinibu pri GEPNEN G1/G2) pa bosta omogočili določiti optimalno zaporedje terapevtskih modalnosti pri GEPNEN. Pričakujemo, da bo tudi IAPRRT ob ustreznih prilagoditvah predmet nadaljnih raziskav.

Številne nove terapevtske pristope aktivno preučujejo: NEN je možno tarčno zdraviti s kombinacijo radionuklidov (beta sevalca ^{177}Lu/^{9}0Y; tkivni doseg 2 mm/12 mm), z uporabo novih radionuklidov (alfa sevalca bizmut-213, ^{213}Bi ali aktinij-225, ^{225}Ac,

ki v bistveno krajšem dosegu – do 100 μm – v tarčnem tkivu deponirajo bistveno več energije – približno faktor 10^3) ali novih ligandov (antagonisti SSTR se na receptorje vežejo z višjo afiniteto). PRRT lahko uporabljamo v kombinaciji z drugimi (dopolnilnimi) načini za dodano učinkovitost s poškodovanjem DNK (CAP/TEM), zavoro mTOR (everolimus), zavoro popravljanja DNK (olaparib, topotekan), motenjem celičnega cikla (taksani) ali zavoro imunskih kontrolnih točk (nivolumab). Rezultate potekajočih raziskav pričakujemo z visokim zanimanjem [23].

ZAKLJUČEK

Vloga PRRT pri zdravljenju NEN in jetrnih metastaz NEN se razvija, prav tako pa se razvijajo metode in znanje o optimalnem zaporedju obstoječih terapij, usmerjenih v jetra. Čeprav je primarno oblika sistemske terapije, ima lahko PRRT vlogo tudi pri izoliranih ali pretežno jetrnih metastazah NEN. Ostali pristopi, kot je IAPRRT, zaenkrat niso z gotovostjo dokazali pomembnega izboljšanja v privzemu terapetvsktga radiofarmaka v jetrnih metastazah ali v odzivu na zdravljenje v primerjavi s konvencionalno intravensko aplikacijo. Po drugi strani novi dokazi utemeljeno nakazujejo na razširitev indikacij za PRRT v zgodnejše faze zdravljenja (zlasti pri višjem gradusu GEPNEN v prvo linijo zdravljenja). Glede na biološko raznolikost in klinično prezentacijo NEN je optimalno zaporedje in/ali kombinacija metod zdravljenja vedno domena specializiranega multidisciplinarnega tima.

Literatura

1. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. Cancer. 2018; 124(4): 807-815.
2. Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E. Molecular Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(7): e2662-e2670.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology. 2016; 103 (2): 172-85.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26 (18): 3063-72.
5. Ngongoni R, Visser B. Surgery, Liver Directed Therapy and Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Pancreatic Neuroendocrine Tumour Liver Metastases. Cancers (Basel). 2022; 14 (20): 5103.
6. Lehrman ED, Fidelman N. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases in the Era of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Semin Intervent Radiol. 2020; 37 (5): 499-507.
7. Becx MN, Minczeles NS, Brabander T, de Herder WW, Nonnekens J, Hofland J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. Cancers (Basel). 2022; 14 (23): 5792.
8. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al.; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology. 2017; 105 (3): 295-309.
9. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019; 60 (7): 937-943.
10. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med. 2020; 61 (2): 222-227.
11. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumours. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30 (1): 179-91.
12. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al.; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumours. N Engl J Med. 2017; 376 (2): 125-135.
13. Kim SJ, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of (177)Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42 (13): 1964-70.

14. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al.; NETTER-1 Study Group. Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumours Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol. 2018; 36 (25): 2578-2584.
15. Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH, et al.; NETTER-1 study group. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with 177Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020; 47 (10): 2372-2382.
16. Singh S, Halperin D, Sten Myrehaug, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. The Lancet. 2024 Jun 5; 403 (10446): 2807-17.
17. Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor HU, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. Choyke PL, Haberkorn U, Giesel FL. Endocr Relat Cancer. 2011; 18 (5): 595-602.
18. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, Paphiti MI, Lyra M, Gennatas K, 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 (6): 551-8.
19. Limouris GS, Chatziioannou A, Kontogeorgakos D, Mourikis D, Lyra M, Dimitriou P, et al. Selective hepatic arterial infusion of In-^{111}-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35 (10): 1827-37.
20. Lawhn-Heath C, Fidelman N, Chee B, Jivan S, Armstrong E, Zhang L, et al. Intraarterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 90Y-DOTATOC for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med. 2021; 62 (2): 221-227.
21. Ebbers SC, Braat AJAT, Moelker A, Stokkel MPM, Lam MGEH, Barentsz MW. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: study protocol for a multicentre, randomized controlled trial (LUTIA trial). Trials. 2020; 21 (1): 141.
22. Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumours: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2019; 11:1758835919853673.
23. Del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, Segura A, Merino-Torres JF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS: Present and Future Directions. Cancers (ABasel). 2022; 14 (3): 584.