

ÚJ DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A NUKLEÁRIS MEDICINÁBAN A NEUROENDOKRIN DAGANATOK TERÉN

NOVEL DIAGNOSTIC AND TREATMENT POSSIBILITIES IN NUCLEAR MEDICINE IN THE FIELD OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Garai Ildikó

MD, PhD, egyetemi docens, Debreceni Egyetem Képző Központ Klinikai Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen,
ScanoMed Kft., Debrecen
garai.ildiko@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A teranostikai gyógyszerfejlesztés új lehetőséget nyitott meg az onkológiai terápiák terén. A teranostikum kifejezés a terapeutikum és diagnosztikum szavak kombinációjából alakult ki, olyan radioaktív gyógyszerekre alkalmazzák, amelyek gamma- vagy pozitronsugárzó radioizotóppal jelölve diagnosztikai és béta- vagy újabb alfasugárzó radioizotóppal jelölve terápiás célra használhatók. Az első teranostikum a radiojód volt, melynek ma is kiemelkedő szerepe van a pajzsmirigy jó és rosszindulatú betegségeinek kezelésében. Jelen közlemény aktualitása, hogy új teranostikum került be a neuroendokrin tumoros betegek hazai egészségügyi ellátásába. A 2022. év tavaszán bevezetett, szomatostatin-receptorokat célzó [177Lu]-DOTATATE sikeresen alkalmazható előrehaladott, jól differenciált neuroendokrin daganatok kezelésére, ugyanakkor a helyes beteg kiválasztás előrevetíti a terápia sikerességét.

ABSTRACT

The development of theranostics has opened a new perspective in oncological treatments. The term theranostic is a combination of the words: therapeutic and diagnostic. It is used to describe radioactive drugs that can be applied for diagnostic purposes if combined with gamma or positron emitting isotopes, but if the radioisotope is replaced by a beta or alpha emitter, it can also be used as a therapeutic agent. Radioiodine was the first theranostic agent in endocrinology. Recently, [177Lu]-DOTATATE therapy targeting somatostatin receptors has been introduced in the treatment of patients with well differentiated neuroendocrine tumours that is now also available in Hungary.

Kulcsszavak: neuroendokrin tumor, teranostikum, radioizotóp

Keywords: neuroendocrine tumor, theranostic, radioisotope

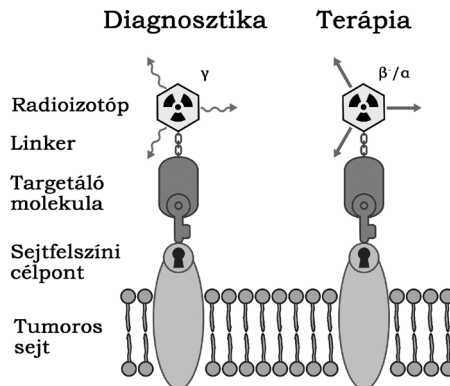
„VARÁZSGOLYÓ”, VAGYIS A TERANOSZTIKA ALAPELVE

A precíziós orvoslás a betegségek olyan újszerű megközelítése, amely összegzi az élő szervezet biológiai, élettani, kórélettani, genetikai, viselkedéséről szerzett tudást, s ez alapján személyre szabott, célzott terápiákat alkalmaz a hatékonyabb kezelés elérésére. A célzott terápia akkor a legsikeresebb, ha a megfelelő beteg a megfelelő időben a számára kiválasztott, legmegfelelőbb kezelést kapja. Ehhez szükséges, hogy felismerhetők legyenek az adott betegség molekuláris jellemzői, melyekre a választott gyógyszermolekula hatással van. Az adott betegség molekuláris jellemzőinek felismerése, pontos leírása kulcsfontosságú, ami „precíziós” molekuláris diagnosztikát igényel (Ahn, 2017). Az onkológiai diagnosztikában a daganatszövet szövettani, genetikai, molekuláris profiljának vizsgálata kiválóan leírja a daganat jellemzőit a mintavétel idején, „kiszakítva” azt élő mikrokozmoszából. További lehetőség a keringő vér biomarkereinek (ún. tumormarkerek) vizsgálata, ami dinamikusan követi a daganat viselkedését, a terápia sikerességét, felhívja a figyelmet az esetleges progresszióra. Hátránya, hogy „helyfüggetlen” információt ad, vagyis nem ad választ arra a kérdésre, hogy helyi kiújulással vagy áttétes folyamattal állunk szemben. A nukleáris medicina által nyújtott molekuláris képalkotás érzékenyen ábrázolja a daganatszövet molekuláris jellemzőit – receptorstátuszát, antigén-expresszióját, metabolizmusát stb. – az élő szervezetben, vagyis a valós környezetben. De képes arra is, hogy a betegséget folyamatában mutassa, időben, dinamikusan ábrázolja a primer folyamat és áttéteinek molekuláris viselkedését és változását. Ez lehetőséget ad célzott terápia kiválasztására és nem megfelelő válasz esetén a kezelés időben történő váltására.

1900-ban Paul Ehrlich, Nobel-díjas tudós használta először a „magic bullet” kifejezést, egy olyan képzeletbeli gyógyszer leírására, mely úgy képes elpusztítani egy élő rendszert (ő akkor a mikroorganizmusokra gondolt), hogy a gazdaszervet életben maradjon. Ehhez szükséges feltételként azt jelölte meg, hogy a kóros folyamatnak legyen olyan jellemzője, célpontja, amely különbözik az egészségtől. Ez a hipotézis a nukleáris medicina vonatkozásában különös jelentőségű, hiszen radioaktív nyomjelző molekulák segítségével éppen azokat a célpontokat keressük meg az élő szervezetben, amelyek különböznek molekuláris viselkedésükben, tehát akár terápiás célpontok is lehetnek (Schwartz, 2004).

A nukleáris medicina technikai és radiokémiai fejlesztései nagymértékben támogatják, hogy Erlich varázsgolyó elmélete valósággá váljon. A PET/CT – pozitron emissziós tomográfia/computer tomográfia és SPECT/CT – single photon (foton) emissziós computer tomográfia betegellátásban való elterjedése és a klinikai szükségletek meghatározták a radiokémiai/radiofarmakológiai fejlesztések irányát. A molekuláris képalkotó diagnosztika intenzív fejlődése felgyorsította a gyógyszeres és ezen belül a radioizotóp-terápia fejlesztését is. A teranosztikum kifejezés a terapeutikum és diagnosztikum szó kombinációjából alakult ki, és

olyan radioaktív gyógyszerekre alkalmazzák, melyek gamma- vagy pozitron-sugárzó radioizotóppal jelölve diagnosztikai, bétasugárzó – újabban alfasugárzó – radioizotóppal jelölve terápiás célra használhatók (1. ábra). A radioaktív jód [^{131}I] egy kicsi, egyszerű molekula, s mivel a farmakológiai viselkedése megegyezik az inaktív (nem sugárzó) formájával, így évtizedek óta az első teranosztikumként sikeresen alkalmazzák a pajzsmirigy jó- és rosszindulatú betegségeinek kivizsgálásában és terápiájában. Az utóbbi években újabb teranosztikumok kerültek bevezetésre a klinikai onkológiában. Kedvező eredményeket értek el a neuroblasztóma, medulláris pajzsmirigyrák, paraganglióma [^{131}I]MIBG (meta-jód benzil-guanidin) kezelésével, ahol a terápiára alkalmas betegek kiválasztása is ugyanazzal a molekulával, vagy [^{123}I]-dal jelzett változatával történik. Újabban a teranosztikumok fejlesztése a peptid ligandok felé irányul. Klinikai vizsgálatok és széles körű tapasztalat igazolta a szomatosztatin-analóg [^{177}Lu]-mal jelzett DOTATATE hatékonyságát előrehaladott, differenciált gyomor-bélrendszeri neuroendokrin tumorokban (GEP-NET).



1. ábra. A teranosztikumok működésének alapelve (saját szerkesztés)

NEUROENDOKRIN TUMOROK ÁLTALÁNOS SAJÁTÓSÁGAI

A neuroendokrin tumorok (NET) a daganatok sokszínű csoportját képezik, számos szervben kialakulhatnak, termelhetnek különböző hormonokat, lehetnek lassú vagy gyors növekedésűek, maradhatnak a kiinduló szervben, de legtöbbször áttéteket képeznek. Neuroendokrin tumorok a szervezetben szinte bárhol kialakulhatnak, de leggyakrabban a gyomor-bélrendszerben és a hörgőrendszer nyálkahártyájában keletkeznek (Klöppel, 2017). Ezek mellett a pajzsmirigy C-sejtjeiből kiinduló medulláris pajzsmirigyrák, a mellékvesévelő catekolamin-termelő feokromocitómája (lásd Perge Pál és Igaz Péter cikkét e lapszám 996–1004. ol-

dalán) is neuroendokrin daganat. Bár a neuroendokrin tumorok előfordulása nem olyan gyakori, mint például a tüdő, az emlő vagy a vastagbél daganata, nemzetközi epidemiológiai tanulmányok alapján a NET előfordulási gyakorisága növekszik (Das–Dasari, 2021). A neuroendokrin tumorok egyik jellegzetessége, hogy sejtfelszínükön nagymértékben kifejezik a szomatosztatin receptorait. Ez adja azt a lehetőséget, hogy a receptorhoz fajlagosan kötődő szomatosztatint és analógjait terápiás szerként alkalmazzák (Tóth, 2013). A neuroendokrin daganatokat viselkedésük alapján két nagy csoportba sorolhatjuk: jól differenciált, alacsony osztódóképességű, neuroendokrin tumorok (NET), valamint a rosszul differenciált, nagyobb osztódóképességű neuroendokrin karcinómák (NEC). A daganatok kórjóslatát differenciáltsági fokuk és a daganatsejtek osztódási aránya nagyban befolyásolja. A megfelelő terápiaválasztáshoz szükséges felmérni a daganatok szomatosztatin-receptor (SSTR) státuszát. Az élő szervezetben előforduló öt típusú SSTR közül leginkább a 2-es típusú van jelen a NET sejtfelszínén. Összefüggést találtak az SSTR-sűrűség és a daganat differenciáltsága között, amely szerint differenciált daganatokon nagyobb az SSTR-sűrűség, ami a fajlagos terápia alapját képezi (Igaz, 2014). A receptorokhoz kötődő szomatosztatin G-fehérjéhez kapcsolt jelátviteli utakat indít el, gátolja a hormonszekréciót és a sejtek proliferációját, ezáltal a daganat növekedését is. A szervezetben termelődő szomatosztatin biológiai felezési ideje rövid, ezért a gyógyászatban sokkal hosszabb hatású szomatosztatin-analógokat fejlesztettek, mint az oktreotid vagy a lanreotid, amelyek hatékony terápiás szernek bizonyultak.

A NET DIAGNOSZTIKAI HÁTTERE A NUKLEÁRIS MEDICINA SZEMSZÖGÉBŐL

A NET-ek felismerése sok esetben diagnosztikai kihívást jelent, hiszen gyakran későn kerülnek felismerésre, még akkor is, ha tünetek okoznak. A hormontermelő daganatok tünetei is sokszor akkor jelennek meg, amikor már többszörös májáttétek vannak jelen, például a kifejezett hasmenést és kipirulásokat okozó karcinoid szindróma esetében (Uhlyarik–Pápai, 2013). A neuroendokrin tumorok diagnosztikájában áttörést jelentett a PET/CT, SPECT/CT elterjedése, melyek ma-napság neuroendokrin daganatok kivizsgálási algoritmusában elengedhetetlenek.

Szomatosztatin-receptor SPECT/CT és PET/CT

A radioizotóppal jelzett szomatosztatin-analóg molekulák kereskedelmi forgalomba történő bevezetése érzékenyebb és pontosabb diagnosztikát tett lehetővé a daganat SSTR-státuszának jellemzése által. Lévéen itt egy, a daganatok biológiai viselkedését jellemző tulajdonságot használunk ki, e vizsgálatcsoportot funkcionális vagy biológiai képalkotás névvel illetjük. A receptort expresszáló NET-sej-

tek képesek bekebelezni a radioizotóppal jelzett szomatosztatin-analógot, ami a peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT) alapja. Az 1990-es évek elején gamma-sugárzó [111In]-ot (Indium) kapcsoltak oktreotid molekulához, és ez volt az első radiofarmakon, amellyel SPECT-képalkotást végeztek NET-betegek körében (Jia et al., 2022). A radiofarmakológiai fejlesztések azonban folytatódtak, ami több SSSTR2-höz nagyobb affinitást mutató, pozitronsugárzó radioizotóppal jelölhető molekulát (például [68Ga]-DOTATATE) (gallium) eredményezett. A [68Ga]-DOTATATE PET/CT-felvétel 91%-os érzékenységgel (valódi pozitív esetek aránya) és 93%-os fajlagossággal (valódi negatív esetek aránya) mutatja ki a szomatosztatin-receptort expresszáló daganatot (Jia et al., 2022). A [68Ga]-radioizotóp hozzáférhetősége korlátozza e radiofarmakon széles körű használatát, egyelőre Magyarországon sem érhető el, ezért a klinikai gyakorlatban a gamma-sugárzó izotóppal – [99mTc] (technécium) jelölhető és SPECT/CT-kamerával leképezhető oktreotid származék terjedt el. A szomatosztatin-receptor SPECT/CT vagy a [68Ga]-DOTATATE PET/CT érzékenyebben jelzi az elsődleges NET-et és annak áttéteit, mint a klasszikus képalkotó vizsgálatok, így az ultrahang, CT (computer tomográfia) vagy MRI (mágneses magrezonancia vizsgálat).

A [18F]FDG (fluoro-oxiglükóz) PET/CT széles körben elterjedt az onkológiai diagnosztikában, hiszen kiváló érzékenységgel ábrázolja a rosszindulatú daganatokat, pontosan becsüli a betegség kiterjedtségét, korán felismeri a daganat kiújulását, és érzékenyen jelzi egy-egy választott terápia hatékonyságát. A fluoro-oxiglükóz a daganat cukorbontó (glikolitikus) képességét jelzi, ami általában gyorsan osztódó, rosszindulatú daganatokban magasabb fokú, mint a differenciáltakban. A [18F]FDG PET/CT a szomatosztatin-receptor SPECT/CT vagy PET/CT kiegészítő vizsgálata. Differenciált NET-ben szerepe korlátozott, ugyanakkor prognosztikai értéke van. A jól differenciált neuroendokrin tumorok előrehaladása során előfordul, hogy differenciáltságuk csökken, és ennek során a glükóztanszporterek fokozott és a SSSTR csökkent kifejeződése figyelhető meg. Ez [18F]FDG PET/CT-n a daganatos szövet kóros halmozását eredményezi (Rajamohan et al., 2022). A két vizsgálat együttes alkalmazása jellemzi a daganat heterogenitását, jobban becsüli a peptidreceptor radionuklid terápia sikerességét, és előrevetíti a betegség kimenetelét.

Egyéb radiofarmakonok a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában

Egyes neuroendokrin tumorok katekolaminokat (például: adrenalin, noradrenalin) termelnek, és ezek előalakjai is lehetőséget adnak a képalkotásra. Ilyen radiofarmakon a [18F]-DOPA, az endogén katekolaminok előalakja, amelyet egyes neuroendokrin tumorok sejtjei képesek felvenni, így PET/CT-felvételen ábrázolhatóvá válik a daganat. A [131I/123I]-dal jelölhető MIBG, noradrenalin-analógnaként felhalmozódik az aktív katekolamin anyagcserét folytató sejtekben,

szövetekben, s SPECT/CT-felvételen jelzi a daganatot. A [18F]-DOPA-PET/CT és a [123/131I]-MIBG SPECT/CT elsősorban a katekolaminokat, illetve metabolitjait szintetizáló daganatok (például: feokromocitóma, paraganglióma) diagnosztikájában javasolt diagnosztikai eljárás (Sipka et al., 2020).

Teranosztikumok alkalmazása

A szomatosztatin-receptort kifejező NET radioizotópos kezelése Eric P. Krenning nevéhez fűződik, aki [111In]-mal jelölt szomatosztatin-analóg molekulák nagyobb dózisban történő alkalmazásától várta a kezelés hatékonyságát (Krenning et al., 1994). Később béta-sugárzó radioizotópokkal, [90Y]-mal (yttrium) és [177Lu]-mal (lutécium) jelölt szomatosztatin-analógokkal történtek kezelések, amely az izotópok kedvezőbb fizikai tulajdonságai – nagyobb sugárdózis, nagyobb penetrációs képesség – jobb eredményekkel biztattak. Az első klinikai publikációk a [90Y]-DOTATOC-kezelés sikeréről számoltak be, ahol a progressziómentes túlélés (PFS) 12,7 hónap, a teljes túlélés (OS) pedig 44 hónap volt. A beavatkozás során leggyakrabban fellépő mellékhatásként a veseműködés romlását észlelték a betegek kevesebb mint 10%-ánál (Imhof et al., 2011). A kezelések során L-lizin és L-arginin aminosav-infúziót alkalmazva csökkenteni lehet a radiofarmakon vese-szarnákban való visszaszívódását, és ezzel a szerv toxicitását. A terápiás hatás és a várható vesetoxicitás előre becsülhető volt a szomatosztatin-receptor-szcintigráfia eredménye alapján, mivel intenzívebb daganathalmozások jobb hatékonyságot eredményeztek, illetve a vese magasabb felvétele esetén gyakoribb volt a veseműködés romlása. Később újabb szomatosztatin-analógot fejlesztettek ki, a DOTATATE molekulát, amely egyrészt nagyobb affinitással kötődött az SSRT2-höz, másrészt [177Lu]-mal is jelezhetővé vált. Az új terápiás szer, a [177Lu]-DOTATATE biztonságosságát és hatékonyságát a korai klinikai vizsgálatok is megerősítették (Brabander et al., 2017). A NETTER-1 klinikai vizsgálatban SSRT-positív betegeket kezeltek. A kedvező terápiás válaszarány magasabb volt a [177Lu]-DOTATATE-terápiában részesült betegcsoportban, a szokványos szomatosztatin-analógot kapó csoporthoz képest. Sőt, 79%-kal kisebb volt annak a rizikója, hogy a betegség progrediál, vagy a beteg elhalálozik (Strosberg et al., 2017). Ez a klinikai vizsgálat eredményezte, hogy az európai gyógyszerügynökség (EMA) 2017-ben, az amerikai (FDA) pedig 2018-ban törzskönyvezte a [177Lu]-DOTATATE-t. Azóta számos országban elérhetővé vált a [177Lu]-DOTATATE a sebészileg nem eltávolítható, áttétképző, előrehaladott, jól differenciált szomatosztatin-receptort kifejező, szomatosztatin-kezelés ellenére progrediáló, elsősorban gyomor-bélrendszeri neuroendokrin tumorok kezelésére

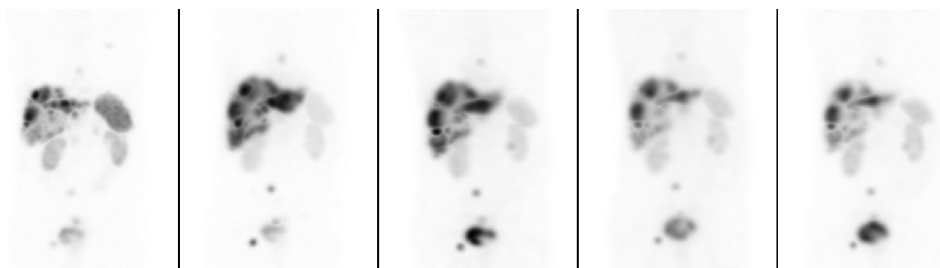
A [131I]-MIBG egy másik teranosztikai radiofarmakon, amely a diagnosztikai SPECT/CT-képkalkotáson túl terápiás célra is alkalmazható. A [131I]-MIBG-t a neuroendokrin sejtek felveszik és tárolják. Ez a radiofarmakon nagy érzékeny-

séggel (> 90%) és kiváló fajlagossággal (> 95%) mutatja ki az idegi eredetű katekolamintermelő tumorokat (Gomes et al., 2020). Az MIBG-terápia alkalmazható nagy rizikójú vagy gyógyszeres kezelésre nem reagáló neuroblasztómában és áttétes feokromocitómában. Hazai elérhetősége csak néhány intézetre korlátozódik.

Peptidreceptor radionuklid terápia elérhetősége és kivitelezése

Közel egy éve hazai intézményekben is alkalmazzák a [177Lu]-DOTATATE-kezelést. Magyarországi alkalmazását a 2022-ben megjelent „*A neuroendokrin tumorok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról*” (2022 EüK 17) című egészségügyi szakmai irányelv támogatja. A betegek helyes kiválasztása a sikeres terápia alapja, ami a neuroendokrin tumorok kezelésében jártas multidiszciplináris orvoscsoporthoz tartozó szakemberek döntése alapján történik. Kizárólag olyan NET-tumorsejtű betegek kezelhetők ezzel a gyógyszerrel, amelyek sejt felszíni szomatostatin-receptort expresszálnak. Ezt szomatostatin-receptor kimutatásával (napjainkban elsősorban SPECT-CT-vel) a kezelés előtt igazolni kell. A potenciális vese-, illetve csontvelői sugárexpozíció miatt a vesefunkció, illetve a vérkép ellenőrzése szükséges. Csökkent veseműködés és vérképző rendszerbeli eltérések a kezelés ellenjavallatát jelenthetik.

A [Lu177]-DOTATATE-radiofarmakon intravénás infúzió formájában juttatják be a szervezetbe. Egy kezelési ciklus rendszerint négy terápiából áll, melyekre nyolchetes periódusokban kerül sor. Mivel a radiofarmakon a veséken keresztül választódik ki, növeli azok sugárterhelését. A sugárzás okozta vesekárosodás megelőzésére a terápia előtt és után, valamint a radiofarmakon infúzió beadása alatt L-arginint és L-lizint tartalmazó aminosav-infúziót kap a beteg. Ez gyakran átmeneti hányingert, hányást okozhat a betegek egy részének. A terápiát követően készített SPECT/CT-felvételen követik a léziók változását az SSRT-expresszió változásán keresztül. A [Lu177]-DOTATATE-kezelés hatására az áttétes, jól differenciált NET legtöbbször stabilizálódik, a daganat progressziója megáll, illetve a daganattömeg csökkenése következik be (2. ábra).



2. ábra. 78 éves beteg májba, csontba áttéteket adó, végbél kiindulású neuroendokrin tumor szomatostatin-receptor SPECT/CT-vizsgálatán igazolódott a magas receptorexpresszió.

A [Lu177]-DOTATATE kezelést követően a terápiákat követő ún. poszterápiás SPECT/CT-felvételen (1–4) a daganat kiterjedése és aktivitása is csökkent (saját szerkesztés)

ÖSSZEFOGLALÓ

A teranosztika csaknem a nukleáris medicinával egy időben született. A pajzsmirigy betegségek radiojód kezelését követően az igazi áttörést a nukleáris medicina technikai fejlődése, az új képalkotó módszerek (PET/CT, SPECT/CT) világszerte történő elterjedése hozta meg, ami felgyorsította a radiokémiai/radiofarmakológiai fejlesztést is. Ennek eredménye, hogy a PRRT-vel történő kezelést közel negyedszázada alkalmazzák. Nagyszámú beteget felölelő klinikai vizsgálatok és tanulmányok bizonyítják a PRRT hatásosságát, mely szerint csökkent a tumor mérete, csökkent a tumormarkerek szintje, enyhültek a tünetek, de a legfontosabb, hogy jelentősen javult a betegek életminősége, és növekedett a teljes túlélés is.

IRODALOM

- Ahn, B. C. (2017): Nuclear Medicine in the Era of Precision Medicine. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51, 99–100. DOI: 10.1007/s13139-017-0478-5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429305/>
- Brabander, T. – van der Zwan, W. A. – Teunissen, J. J. M. et al. (2017): Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research*, 23, 4617–4624. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743, <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/16/4617/80005/Long-Term-Efficacy-Survival-and-Safety-of-177Lu>
- Das, S. – Dasari, A. (2021): Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Current Oncology Reports*, 23, 43. DOI: 10.1007/s11912-021-01029-7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8118193/>
- Gomes Marin, J. F. – Nunes, R. F. – Coutinho, A. M. et al. (2020): Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-Emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *RadioGraphics*, 40, 1715–1740. DOI: 10.1148/rg.2020200021, <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.2020200021>
- Igaz P. (2014): A szomatostatinanalógok hatékonysága a neuroendokrin daganatok kezelésében az új klinikai vizsgálatok tükrében. *Orvosi Hetilap*, 155, 1908–1912. DOI: 10.1556/OH.2014.30048, <https://akjournals.com/view/journals/650/155/48/article-p1908.xml>
- Imhof, A. – Brunner, P. – Marincek, N. et al. (2011): Response, Survival, and Longterm Toxicity after Therapy with the Radiolabeled Somatostatin Analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *Journal Clinical Oncology*, 29, 2416–2423. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.33.7873?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
- Jia, A. Z. – Kashani, R. – Zaorsky, N. G. et al. (2022): Lutetium-177 DOTATATE: A Practical Review. *Practical Radiation Oncology*, 12, 4, 305–311. DOI: 10.1016/j.prro.2022.02.002
- Klöppel, G. (2017): Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visceral Medicine*, 33, 324–330. DOI: 10.1159/000481390, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697503/>
- Krenning, E. P. – Kooji, P. P. M. – Bakker, W. H. et al. (1994): Radiotherapy with a Radiolabeled Somatostatin Analogue, [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-Octreotide. A Case History. *Annals of the New*

- York Academy of Sciences*, 733, 496–506. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17300.x, https://re-pub.eur.nl/pub/54016/REPUB_54016_OA.pdf
- Perge P. – Igaz P. (2023): A feokromocitóma – egy különleges endokrin daganat. *Magyar Tudomány*, 184, 8, 996–1004.
- Rajamohan, N. – Khasawneh, H. – Singh, A. et al. (2022): PET/CT and PET/MRI in Neuroendocrine Neoplasms. *Abdominal Radiology*, 47, 4058–4072. DOI: 10.1007/s00261-022-03516-2
- Schwartz, R. S. (2004): Paul Ehrlich’s Magic Bullets. *The New England Journal of Medicine*, 350, 1079–1080. DOI: 10.1056/NEJMp048021
- Sipka G. – Besenyi Z. – Farkas I. et al. (2020): Teranosztikumok 2020-ban: Neuroendocrin tumrok. *Magyar Onkológia*, 64, 119–130.
- Strosberg, J. – El-Haddad, G. – Wolin, E. et al. (2017): Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine*, 376, 125–135. DOI: 10.1056/NEJMoal607427, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoal607427>
- Tóth M. (2013): A neuroendokrin tumrok gyógyszeres kezelése. *Orvosi Hetilap*, 154, 1556–1564. DOI: 10.1556/OH.2013.29718, <https://akjournals.com/view/journals/650/154/39/article-pl1556.xml>
- Uhlyarik A. – Pápai Zs. (2013): A neuroendokrin daganatok kórisméje és kezelésének irányelvei. *Orvosi Hetilap*, 154, 1549–1555. DOI: 10.1556/OH.2013.29716