



Tiroler Landeskrankenanstalten Ges.m.b.H.
Landeskrankenhaus - Universitätskliniken - Innsbruck
Universitätsklinik für Nuklearmedizin
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
Vorstand: O. Univ.-Prof. Dr. Irene Virgolini
Tel.: +43-512-504/22651, Fax: +43-512-504/22659
nuklearmedizin@i-med.ac.at

6a. Peptidrezeptor-medierte Radionuklid-Therapie **Allgemeine Informationen für Ärzte- und Pflegepersonal**

I. Grundlagen

Seit der Entdeckung des hypothalamischen Hormons Somatostatin (SST) durch die Nobelpreisträger Guillemin und Brazeau im Jahre 1977 hat sich eine neue Richtung in der modernen Nuklearmedizin etabliert. Um biologisch wirksam zu sein, benötigt das SST-Molekül eine bestimmte Aminosäuresequenz an Position 7-10 und die Erhaltung der Ringstruktur durch die Disulfidbrücke. Unter Berücksichtigung dieser Grundlage wurde Octreotid als stabiles SST-Analogon entwickelt und wird auf Basis der fast ubiquitären Verteilung der Somatostatinrezeptoren (SSTR) in unterschiedlichen Indikationen klinisch eingesetzt.

Bisher wurden zumindest 5 verschiedene Subtypen von SSTR unterschieden, wobei stabile Analoga eine unterschiedliche Bindungsaffinität an diesen Subtypen aufweisen.

In den letzten Jahren haben radioaktiv markierte Peptide für verschiedenste klinische Fragestellungen großes Interesse in der Nuklearmedizin hervorgerufen. Das bekannteste Beispiel für diese Radiopharmaka-Gruppe ist ^{111}In -DTPA-Octreotid (OctreoScan[®]), das heute fixer Bestandteil der klinischen Diagnostik ist. Mit diesem radioaktiv markierten Peptid werden Somatostatin-Rezeptor-positive Herde im Körper nachgewiesen, was besonders in der onkologischen Diagnostik, wie z.B. beim Staging von neuroendokrinen Tumoren, große Bedeutung erlangt hat.

Darüber hinaus wird DOTA-TOC (DOTA-Tyr³-Octreotid), das mit ^{90}Y und ^{177}Lu (Betastrahlern) markiert werden kann, für therapeutische Zwecke verwendet. Man macht sich dabei die Betastrahlung der verwendeten Radionuklide zu Nutze, welche eine lokale Schädigung bzw. Zerstörung von Tumorzellen bewirkt. Das verwendete Radionuklid zerfällt unter Aussendung von Beta-Energie. Das Radionuklid selbst ist an ein SST-Peptid (Tyr³-Octreotid bzw. Tyr³-Octreotate) gekoppelt, welches sich nach i.v. Injektion im Körper verteilt und im zeitlichen Verlauf selektiv an SSTR exprimierendes Gewebe bindet (v.a. SSTR Subtyp 2). Durch die hochenergetische Beta-Strahlung wird lokal das Gewebe zerstört.

Es konnte gezeigt werden, dass Radionuklid-Therapien mit ^{90}Y -DOTA-TOC klinisch sicher und effektiv sind. Bei ca. 25% der Patienten wird ein objektiver Therapieerfolg erzielt. Möglicherweise können in Zukunft aufgrund der Erfahrungen der letzten 10 Jahre noch höhere Aktivitäten verabreicht werden. Derzeit bieten nur wenige Zentren diese Therapie an, wie zum Beispiel die Universitätskliniken von Innsbruck, Wien, Rotterdam, Basel, Mailand. An der Universitätsklinik Innsbruck wird diese Therapie bereits seit 1997 angeboten, sie gehört damit zu den Pionieren auf diesem Gebiet.

In Zusammenarbeit mit der Univ.-Klinik Wien wurde ein weiteres Radiopharmakon ^{90}Y -DOTA-Lanreotide (MAURITIUS) entwickelt, welches nicht nur an SSTR Subtyp 2 bindet, sondern auch eine hohe Bindungsaffinität an die SSTR Subtypen 3, 4, 5 und mäßiggradig auch an Subtyp 1 aufweist. Da viele Tumore unterschiedliche SSTR-Subtypen exprimieren, ist diese Weiterentwicklung von SST-Analoga wichtig.

II. Indikationen:

- Patienten mit metastasierenden bzw. inoperablen Tumoren, in erster Linie neuroendokrinen Ursprungs (gastro-entero-pankreatisch, bronchogen, Paragangliom, kryptogen) mit deutlicher Somatostatinrezeptorexpression in den bekannten Tumorknoten in der Szintigraphie.
- bei Patienten mit nicht-medullärem oder medullärem SD-Karzinom in fortgeschrittenem Tumorstadium, insbesondere dann, wenn die Läsionen beim differenziertem SD-Karzinom kein Radiojod mehr aufnehmen, jedoch ausreichenden Uptake von SST-Analoga aufweisen.
- bei Thymomen, hepatozellulären Karzinomen, Hirntumoren, Merkelzellkarzinomen (sofern eine SSTR-Expression vorliegt).
- ev. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Melanom.

III. Kontraindikation:

- Lebenserwartung unter 3 Monaten, sowie ein Karnofsky-Index $< 50\%$.
- eingeschränkte Organfunktion, insbesondere Nierenfunktion mit reduzierter Kreatinin-Clearance (d.h. 24 h Kreatininharnausscheidung $< 70 \text{ ml/min}$), Thrombozyten < 100000 , Granulozyten < 1500 , CRP-Anstieg als Indikator für eine akute Entzündung.
- eine andere laufende antitumorale Therapie (z.B. Chemotherapie), jedoch ist das Vorgehen individuell zu entscheiden.
- wenn einzelne Läsionen keine Rezeptorexpression aufweisen (weisen auf eine entdifferenzierte Zellpopulation hin).
- Schwangerschaft und Stillperiode.

IV. Voruntersuchungen:

- Anamnese, klinischer Befund, Standard-Labor: Blutbild, Differentialblutbild, Gerinnung, Serumelektrolyte, 24h-Kreatininausscheidung, Nieren- und Leberfunktionsparameter, CRP, SD-Parameter (FT4, FT3, TSH, TAK, MAK).
- NSE, Chromogranin A, Serotonin; ev. noch weitere Tumormarker.
- Szintigraphie mittels SSTR-Tracer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC, wenn die Szintigraphie negativ ist, sollte als nächster Schritt eine Szintigraphie mit ^{111}In -DOTA-Lanreotide durchgeführt werden).
- Schnittbildverfahren (CT oder MR) zur Bestätigung der Läsionen und Volumenberechnung für die Dosimetrie.
- Dosimetrie mittels ^{111}In -DOTA-TOC oder ^{111}In -DOTA-Lanreotide zur individuellen Dosisberechnung.

V. Durchführung:

Radiopharmaka:

Die Auswahl des therapeutischen Radiopharmakons richtet sich in erster Linie nach den Bindungseigenschaften des diagnostischen Radiopharmakons, d.h. wenn ^{99m}Tc -HYNIC-TOC besser bindet als ^{111}In -DOTA-Lanreotide, wird ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotid oder ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-Octreotat verwendet. Ansonsten kommt ^{90}Y -DOTA-Lanreotide (MAURITIUS) in Frage. Die weitere Auswahl richtet sich nach der Größe der Läsionen. Bei der Therapie von größeren Herden (Durchmesser mehrere cm), wird ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotide bevorzugt, dessen höhere Beta-Energie zu einem verstärkten Cross-fire Effekt führt. Bei (multiplen) kleineren Läsionen wird ^{177}Lu -Tyr³-Octreotat verwendet. Dieses SST-Analogon zeichnet sich durch eine höhere Rezeptorbindung an die Tumorzelle aus (9x höhere Affinität am Subtyp 2 Rezeptor), hat jedoch den Nachteil einer relativ intensiven Anreicherung in der Leber. Aufgrund der Gammakomponente ist nach erfolgter Therapie eine Szintigraphie mit Beurteilung der Radiopharmakonverteilung möglich. Tumore mit einem SSTR-Profil, welche Subtyp 2 Rezeptoren nicht oder nur schwach exprimieren, scheiden für beide Derivate aus. Dem gegenüber ist ^{90}Y -DOTA-Lanreotide wegen seiner Bindungseigenschaften für weitere SSTR-Subtypen besser geeignet. Physiologisch kommt es hier kaum zu einer Anreicherung in der Milz, jedoch verstärkt im Knochenmark.

$^{90}\text{Yttrium}$ (^{90}Y): max. Beta-Energie 2.27 MeV (100%); mittlere Beta-Energie 0.935 MeV; mittlere Gewebsreichweite 3.6 mm (max. 11 mm), max. Reichweite der Beta-Komponente in Luft: 9 m, max. Reichweite der Beta-Komponente in Wasser 11 mm, optimaler Durchmesser von Läsionen: 3.4 cm, HWZ - 64 Stunden.

$^{177}\text{Lutetium}$ (^{177}Lu)

max. Beta-Energie 0.497 MeV (78.7%), Gamma-Energie 0.208 MeV (11%), 0,113 MeV (6.4%), max. Reichweite der Beta-Komponente in Luft: 135 cm, max. Reichweite der Beta-Komponente in Wasser 1.6 mm, optimaler Durchmesser von Läsionen: 2 cm, HWZ – 160.8 Stunden.

Ablauf der Therapie:

1. Blutbild vor der Therapie kontrollieren (Granulozyten >1500; Neutrophile >2000 Thrombozyten >100000); CRP beachten (bei erhöhtem Tumor-CRP ist die Therapie möglich).
2. Sicherer Ausschluss einer Schwangerschaft bei Patientinnen im gebärfähigen Alter.
3. I.v. Leitungen legen: Zwei Braunülen mit Dreiwegehahn (an jedem Arm eine Leitung).
4. In eine Leitung wird ein Aminosäurecocktail zur Verringerung der Nephrotoxizität angehängt.

5. Verabreichung der Aktivität in 250 ml NaCl 0.9 innerhalb ca. ½ Stunde, dabei Verwendung einer Plexiglasabschirmung.
6. Die Dosis errechnet sich entsprechend der durchgeführten Dosimetrie bzw. ca. 1850 MBq als Einzeldosis, wenn keine Dosimetrie durchgeführt worden ist. Wichtig zu beachten ist, dass bei ^{90}Y 7400 MBq/m² Körperoberfläche insgesamt nicht überschritten werden sollen. In der Regel werden ca. 4 – (6) Zyklen im Abstand von jeweils 6 Wochen durchgeführt.
7. Nach der Gabe von ^{177}Lu -DTPA-Octreotat erfolgt am darauf folgenden Tag ein Nativscan um die Verteilung des Radiopharmakons beurteilen zu können.
8. Bei auftretenden lokalen Beschwerden (Schmerzen, Rötung, unzureichende Durchgängigkeit) oder bei paravenöser Applikation ist die Infusion mit der Aktivität sofort zu stoppen. Bei Übelkeit Gabe von 1 Amp. Navoban oder 20 mg Paspertin in 250 ml NaCl 0.9% über ½ Stunde.

VI. Ergebnisse:

Therapieergebnisse mit ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotid

- Virgolini et al. (2002): 154 Patienten – **14% partielle Remission, 41% stabile Erkrankung**. Es wurden dabei keine schwerwiegenden akuten oder chronischen hämatologischen Nebenwirkungen beobachtet, sowie keine Veränderungen der Nieren- bzw. Leberfunktionsparameter.

Therapieergebnisse mit ^{90}Y -DOTA-TOC:

- Otte et al. (2001): 29 Patienten - **21% partielle Remission**.
- Chinol et al. (2001): 256 Patienten – **20% partielle od. komplette Remission**.
- Waldherr et al. (2001): 39 Patienten – **23% partielle od. komplette Remission**.

Therapieergebnisse mit ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-Octreotat:

- Kwekkeboom et al. (2002): 90 Patienten; Gabe von 600-800 mCi; 33 Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Therapie eine Befundprogredienz. – **33% partielle Remission, 6% geringer Response, 39% stabile Erkrankung**.

Objektive Responserate nach WHO-Kriterien ca. 20-25%, wobei endokrine Pankreastumore und Gastrinome eine höhere Ansprechrage aufweisen (ca. 40%). Komplette Remission ca. 5%, partielle Remission ca. 20%, Stabile Erkrankung ca. 50%. Außerdem wird bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten auch eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. Insgesamt liegt der klinische Benefit bei ca. 60–70%, wobei dies in erster Linie für Patienten mit neuroendokrinen GEP Tumoren zutrifft. Die Responseraten sind demnach deutlich höher im Vergleich zu Therapien mit kalten SSTR Analoga (max. 10%). Je höher der Tumorload und je schlechter die Organfunktionen und der Karnofsky-Index sind, desto schlechter ist auch der Outcome. Deshalb wird ein frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen! Es sollte, wenn möglich vor Therapiebeginn mit einem SST-Analoga, ein chirurgisches Debulking oder eine Chemoembolisation von Lebermetastasen erfolgen bzw. große Tumore soweit wie möglich operativ entfernt werden, um die Tumorload zu verringern.

VII. Nebenwirkungen:

Aufgrund der raschen Blutclearance der Substanzen (<1% der injizierten Aktivität ist 10 Minuten nach Injektion im Blut nachweisbar) und raschen Harnausscheidung der ungebundenen Substanz ist eine relativ geringe Ganzkörper-Belastung gegeben. Bioverteilungsstudien belegen, dass die höchste Strahlenexposition die Nieren betreffen (kritisches Organ). Dementsprechend sind sporadische Fälle von chronischem Nierenversagen beobachtet worden, insbesondere dann wenn die Gesamtaktivitäten 7.4 GBq/m² überschritten wurde. Als prädisponierende Faktoren gelten ein Alter > 60, Diabetes mellitus und eine hohe Gesamtaktivität sowie eine bereits geschädigte Niere. Der Aminosäurecocktail führt zu einer Reduktion der Nierenbelastung (ca. 10 – 50%), die Aufnahme in den Tumor wird dadurch nicht beeinflusst. Die durch die Aminosäuren verursachte metabolische Azidose führt in erster Linie zu Übelkeit. Eine passagere Beeinträchtigung des Blutbildes ist möglich, auch MDS wurde beschrieben. Das Blutbild wird v.a. dann in Mitleidenschaft gezogen, wenn vorher eine Chemotherapie stattgefunden hat bzw. wenn der Patient älter als 70 ist; die Erholung der Blutbildparameter ist insbesondere dann verzögert, wenn die Thrombozyten rasch nach der Therapie abfallen. Auch eine Lymphzytotoxizität kann auftreten und eine dadurch bedingte höhere Infektanfälligkeit bzw. körperliche Schwäche nach der Therapie hervorrufen. Unserer Erfahrung nach wird die Therapie insgesamt jedoch sehr gut toleriert (speziell im Vergleich zu einer Chemo- oder externen Strahlentherapie). Ein Haarverlust wird normalerweise nicht beobachtet und die Fertilität wird möglicherweise nur vorübergehend beeinträchtigt. Dennoch wird eine strenge Antikonzeption vor, während und bis 6 Monate nach der letzten Therapie empfohlen.

VIII. Nachsorge

- Zwei Wochen nach jedem Therapiezyklus sind das Blutbild und die Nierenfunktionsparameter zu bestimmen. Ebenso sind die Werte vor jeder weiteren Therapie inklusive CRP, Differentialblutbild und biochemische Tumormarker zu erheben.
- Nach Abschluss von 4 Zyklen bzw. bei Beendigung aus anderen Gründen ist die gesamte Palette des allgemeinen und speziellen Labors zu wiederholen.
- Außerdem ist eine Wiederholung der Szintigraphie/Dosimetrie und ein radiologisches Schnittbildverfahren im Zuge des Re-Stagings vorgesehen.

IX. Ausblick

Für eine Therapieoptimierung, d.h. Steigerung der Effizienz bei Verringerung der Nebenwirkungen ist eine individuelle Therapieplanung und Dosimetrie erforderlich. Dies ist durch den Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) mit verbesserter Quantifizierungsmöglichkeit zu erzielen. An der Klinik Innsbruck wird erstmals ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET zur Diagnose von neuroendokrinen Tumoren

eingesetzt. Bei kleineren Läsionen ist dadurch auch eine höhere Sensitivität gegeben, was für die Stadieneinteilung, die Beurteilung des SSTR-Status und für Verlaufskontrollen wichtige Vorteile bietet.

Desweiteren könnte in der Zukunft auch ein sog. Pan-SSTR-Ligand zur Anwendung kommen, welcher an sämtlichen Rezeptorsubtypen (SSTR1-5) binden würde. Auch andere radioaktiv-markierte Peptide wie Analoga von Gastrin oder Neurotensin könnten bei entsprechenden Tumoren Anwendung finden, beispielsweise **⁹⁰Yttrium-markiertes Minigastrin beim medullären Schilddrüsenkarzinom.**

Auch in Form eines radiopharmazeutischen „Cocktails“ könnten solche Therapien angewendet werden; Multi-targeting Konzept (Reubi et al.) bei Tumoren mit unterschiedlichem Rezeptorexpressionsmuster (Cholecystokinik/Gastrin-Rezeptor, Neurotensinrezeptor, SST-Rezeptor etc.);

Eine Erhöhung der Wirksamkeit durch die Kombinationen mit anderen Therapieformen z.B. Chemo- oder Immuntherapien, wäre in klinisch kontrollierten Studien zu prüfen.

Last but not least gilt es die Nierenprotektion zu verbessern (kritisches Organ), damit höhere Aktivitäten mit weniger Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines chronischen Nierenversagens appliziert werden können.

X. Literatur

1. Virgolini I, Britton K, Buscombe J et al. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32:148-155.
2. Virgolini I, Traub T, Novotny C et al. Experience with Indium-111 and Yttrium-90-labeled somatostatin analogs. *Curr Pharm Des* 2002;8:1781-1807.
3. Virgolini I, Patri P, Novotny C et al. Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-lanreotide and In-111-DOTA-Tyr3-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* 2001;12:S41-S45.
4. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179(68):77-9.
5. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28(7):836-46.
6. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334(4):246-54.
7. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-d-Phe1]-Octreotide and [123I-Tyr3]-Octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20(8):716-31.
8. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, De Jong FH, Christiansen A, Kam BL, De Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]-Octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32(2):110-22.
9. Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, Chinol M, Stabin MG, Orsi F, Maecke HR, Jermann E, Robertson C, Fiorenza M, Tosi G, Paganelli G. Biokinetics and dosimetry in patients administered with 111In-DOTA-Tyr3-Octreotide: implications for internal radiotherapy with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 1999;26(8):877-86.
10. Cremonesi M, Bodei M, Rocca P, Stabin M, Maecke H, Paganelli G. Kidney protection during receptor-mediated radiotherapy with 90Y-[DOTA0, Tyr3]Octreotide. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17(3):344.
11. Behr TM, Behe M, Kluge G, Gotthardt M, Schipper ML, Gratz S, Arnold R, Becker W, Goldenberg DM. Nephrotoxicity vs. anti-tumour efficacy in radiopeptide therapy: facts and myths about the Scylla and Charybdis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(2):277-9.
12. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26(11):1439-47.

13. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002;43(5):617–20.
14. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Macke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(2):207–16.
15. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002;32(2):133–40.
33. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Maecke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-d-Phe1-Tyr3-Octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001;28:426–34.
34. Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-d-Phe1-Tyr3-Octreotide: the experience of the European Institute of Oncology group. *Semin Nucl Med* 2002;32(2):141–47.
16. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43(5):610–6.
17. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CHJ, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA-Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med* 2003;30(3):417–22.
37. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Teunissen JJM, Kooij PPM, Krenning EP. Treatment with Lu-177-DOTA-Tyr3-Octreotate in patients with neuroendocrine tumors: interim results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(2):S231.
38. de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med* 2003;30:463–9.
39. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, Schaar M, van Gameren A, Bugaj JE, Erion J, Schmidt M, Srinivasan A, Krenning EP. [177Lu-DOTA(0), Tyr3]-octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92(5):628–33.
40. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0-Tyr3]Octreotide in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1038-46.
41. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of Life in Patients With Gastroenteropancreatic Tumors Treated With [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2724-9.