



Lu-177 İşaretli Somatostatin Reseptörleri ve PSMA Dozimetrisi

Lu-177 Labeled Somatostatin Receptors and PSMA Dosimetry

İ Türkay Toklu¹, İ Burcu Kozanlılar², İ Nami Yeyin³, İ Tuğba Hacıosmanoğlu⁴, İ Mustafa Demir³, İ Semra Usta⁵

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

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Bu dozimetri kılavuzu Avrupa Nükleer Tıp Komitesi kılavuzları örnek alınarak hazırlanmış olup, kılavuzun amacı bilim insanlarına ve klinisyenlere, hastaya özgü dozimetri konusunda öneriler ve rehberlik sağlamaktır. Lutesyum-177 (Lu-177) ile işaretlenmiş radyofarmasötikler, özellikle somatostatin reseptörleri için ligandlar ve küçük molekül prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefli ligandlar kullanılarak, metastatik nöroendokrin tümörlerin ve prostat adenokarsinomunun tedavisinde kullanılmaktadır. Bu kılavuz, bu tedaviler için rapor edilen dozimetri verilerinin bir genel bakışını sağlamakta ve normal dokularda radyasyona bağlı yan etkiler ve tümörler için doz etkisi ilişkileri hakkındaki mevcut bilgileri özetlemektedir. Dozimetri yöntemleri ve verileri, böbrekler, kemik iliği, tükürük bezleri, gözyaşı bezleri, hipofiz bezleri ve tümörler için özetlenmiştir. Bu önerilerin amacı, Lu-177 ile işaretlenmiş bileşiklerle yapılan terapide hastaya özgü dozimetri uygulamasını teşvik etmektir. Önerilen yöntemler, somatostatin reseptörleri için ligandlar veya küçük molekül Lu-177 PSMA hedefli ligandlarla terapi sunan merkezlerin kapsamı içinde olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lu-177 dozimetrisi, Lu-177 somatostatin reseptör ligandları, Lu-177 PSMA hedefli ligandlar, nöroendokrin tümör, prostat adenokarsinomu

Abstract

This dosimetry guideline has been prepared based on the guidelines of the European Association of Nuclear Medicine, aiming to provide recommendations and guidance to scientists and clinicians on patient-specific dosimetry. Radiopharmaceuticals labeled with Lutetium-177 (Lu-177), particularly ligands for somatostatin receptors and small-molecule prostate specific membrane antigen (PSMA)-targeted ligands, are increasingly used for therapeutic applications in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors and prostate adenocarcinoma. This guideline provides an overview of the reported dosimetry data for these therapies and summarizes the current knowledge on radiation-induced side effects in normal tissues and dose-response relationships in tumors. Dosimetry methods and data are summarized for the kidneys, bone marrow, salivary glands, lacrimal glands, pituitary gland and tumors. Where appropriate, guidance is provided considering the current state of the field and the latest evidence in the literature. The goal of these recommendations is to promote the implementation of patient-specific dosimetry in therapies involving Lu-177-labeled compounds. The proposed methods should fall within the scope of centers offering therapy with ligands for somatostatin receptors or small-molecule Lu-177 PSMA-targeted ligands.

Keywords: Lu-177 dosimetry, Lu-177 somatostatin receptor ligands, Lu-177 PSMA-targeted ligands, neuroendocrine tumors, prostate adenocarcinoma

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Türkay Toklu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: toklu@yeditepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5399-9394

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.03.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 18.03.2025

Cite this article as/Atıf: Toklu T, Kozanlılar B, Yeyin N, Hacıosmanoğlu T, Demir M, Usta S. Lu-177 labeled somatostatin receptors and PSMA dosimetry. Nucl Med Semin. 2025;11:28-38



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

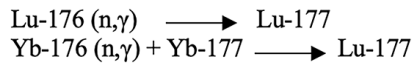
Lutesyum-177 (Lu-177) ile işaretlenmiş radyofarmasötikler, nöroendokrin tümörlerin (NET) ve prostat adenokarsinomunun tedavisinde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de terapötik amaçla giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu radyonüklit tedavilerin optimize edilmesi için böbrekler ve kemik iliği gibi kritik organlar ile tümör yapıları gibi hedef dokuların tedavi sırasında aldıkları doz değerlerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Bu kılavuz, Lu-177 tedavilerinde doku ve organ dozu belirlemede kullanılan metodolojileri ve bu konudaki mevcut literatür verilerini sunmak amacıyla, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine* - EANM) Kılavuzu (1) temel alınarak hazırlanmıştır.

Temel Bilgiler

Lutesyum-177

Lu-177 radyonüklidi fiziksel yarı-ömrü 6.646 gün, maksimum (β^-) enerjisi 498 keV (ortalama 133 keV), maksimum yumuşak doku penetrasyonu 1,8 mm (ortalama 0,28 mm) olup, 113 keV (%6), 208 keV (%11), 249 keV (%0,2) ve 321 keV (%0,2) verimli gamma enerjilerine sahiptir (Şekil 1) (2,3). Verimleri yüksek olan 113 keV ve 208 keV enerjili gama ışınları, gama kamera planar ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemeye olanak sağlamaktadır.

Lu-177 doğrudan veya dolaylı olarak iki farklı nötron yakalama reaksiyonu ile elde diledir. Bunlar;



Lu-177 İşaretli Somatostatin Reseptör Ligandları

Somatostatin reseptörü (SSR), ana ligand olarak somatostatin hormonuna sahip G-proteinine bağlı bir transmembran reseptörüdür. Günümüzde bu reseptörün beş farklı alt tipi tanımlanmıştır. Özellikle SSR alt tipleri 2'ye ve daha az derecede 5'e bağlanan somatostatin türevleri, özellikle oktreotid ve oktreotate, şelatör dodekan tetraasetik asidi (DOTA) içerecek şekilde radyoaktif işaretleme için uyarlanmıştır. In-111, Ga-68, Y-90 veya Lu-177 gibi radyonüklidlerle işaretlenebilen DOTATOC ve DOTATATE olarak bilinir (4,5). Bu kılavuzda, farklı Lu-177 işaretli somatostatin-reseptör ligandları topluca Lu-177 SSRT olarak adlandırılacaktır.

NET hücrelerinde genellikle normal dokulardan çok daha yüksek düzeyde SSR oluşumu vardır (6). Normal

dokularda Lu-177 SSRT tutulumu en yüksek oranda karaciğer, dalak, böbrekler ve hipofiz bezinde görülür.

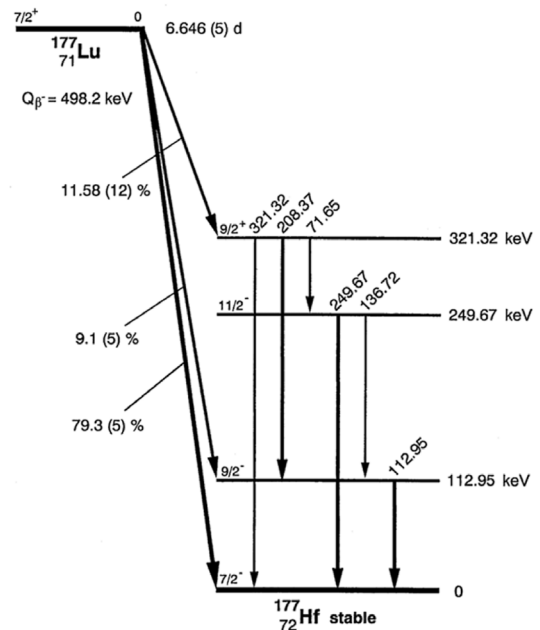
Lu 177 İşaretli Prostat Spesifik Membran Antijen Ligandları

Glutamat karboksipeptidaz II veya folat hidrolaz I olarak da bilinen prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat hücrelerinde eksprese edilen bir trans membran glikoproteinidir (7,8). PSMA'nın küçük molekülü ligandları, örneğin PSMA-617 ve PSMA-I&T metastatik prostat adenokarsinomunun tedavisi için Lu-177 ile işaretlenmektedir. Prostat kanseri hücrelerinde iyi huylu prostat hücrelerine göre daha fazla PSMA ekspresyonu vardır. Bu durum kanserli hastalar için nispeten daha spesifik bir çözüm sağlar. PSMA, prostat kanseri ve böbreklerin proksimal renal tübülleri, beyin ve bağırsak da dahil olmak üzere iyi huylu prostat epitelinin yanı sıra diğer dokularda ve çoğu katı neoplazmalarda tutulum gösterir. Lu-177 PSMA tedavileriyle ilgili olarak normal dokular arasında en yüksek PSMA tutulumu tükürük bezi ve gözyaşı bezlerindedir (9,10).

Normal Doku ve Tümörler Üzerindeki Radyobiyojik Etkiler

Kan ve Kemik İliği

Lu-177 SSRT ve Lu-177 PSMA intravenöz olarak uygulandığından radyasyona ilk ve sürekli maruz kalan



Şekil 1. Lu-177 radyonüklidinin bozunum şeması

kan hücreleridir. Hematopoetik sistemin radyasyona maruz kalmasının ana belirleyicisi kemik iliği içindeki radyofarmasötik dolaşımıdır. Örneğin, SSR'lerin tutulumu lenfositler ve monositler gibi aktive edilmiş lökosit alt tiplerinde aşırı düzeydedir. Hematolojik toksisiteyi etkileyen ek faktörler, kemik metastatik tutulumunun kapsamı ve önceki miyelotoksik kemoterapi veya kemik iliği ışınlanması öyküsüdür. Hematolojik toksisite, Lu-177 tedavisinden sonra en sık görülen yan etkidir. Grade 3-4 toksisite, çoğunlukla trombositopeni, Lu-177 SSRT ile tedavi edilen hastaların %10-15'inde ve Lu 177-PSMA ile tedavi edilenlerin yaklaşık %10'unda gözlenmiştir. Lu-177 SSRT ile tedaviden birkaç yıl sonra ikincil miyelodisplastik sendrom veya akut lösemi oluşumu gözlenmiştir (6,11).

Kırmızı kemik iliğinde soğurulan dozun görüntü tabanlı hesaplamaları ile hematolojik toksisite arasında zayıf fakat anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (12). Şiddetli hematolojik toksisite için kemik iliği soğurulmuş eşik dozu iyot 131 tedavisi ile benzer şekilde genellikle 2 Gray (Gy) olarak kabul edilir, ancak Lu-177 bazlı tedavilerle uygulamalar için bu 2 Gy eşığının doğrulanması gereklidir. Ayrıca SSRT-antagonisti olan Lu-177 satoreotid tetraxetan ile tedavi için yapılan bir faz I denemesinde, kemik iliği soğurulan dozu 1,5 Gy'nin üzerinde olan hastalarda (3/20) grade 4 trombositopeni geliştiği bildirilmiştir (13).

Böbrekler ve Karaciğer

Lu-177 SSRT ve Lu- 177 PSMA tedavilerinde, radyofarmasötiklere özgü tutulum veya fizyolojik boşaltım işlevleri nedeniyle abdominal organlar ışınlanır. Böbrek, proksimal tübüler hücreler tarafından spesifik olmayan tutulum mekanizmaları nedeniyle Lu-177 SSRT ile tedavide genellikle doz sınırlayıcı organ olarak kabul edilir. Akut radyasyon nefropatisi; proteinüri, anemi, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere tipik böbrek yetmezliği belirtileri ile ışınlamadan 6 ay ile 1 yıl sonra ortaya çıkar. Kronik radyasyona bağlı nefropati, vasküler hasar nedeniyle progresif parankimal hücre kaybına sebep olur. Bunu akut sendrom takip edebilir veya ışınlamadan yıllar sonra da ortaya çıkabilir (14,15). Lu-177 SSRT uygulamasından sonra renal toksisite riskini azaltmak için, tübüler hücrelerde amino asitlerin birlikte infüzyonunu içeren renal koruma protokolleri geliştirilmiştir. Tedaviyi takiben, kusma ve kramplar gibi ani ve geri döndürülebilir yan etkiler, radyasyona maruziyetten ziyade böbrek koruma protokolleri nedeniyle oluşmaktadır (16). Eşzamanlı böbrek koruması da uygulanan Lu-177 SSRT tedavisi

için rapor edilen nefrotoksisite düzeyi hastalıkla ilgili olaylarla sınırlıdır. Lu-177 PSMA tedavisinde ise nefrotoksisite, mevcut aktivitelere ihmal edilebilir görünmektedir. Bu ise, böbreklerin homojen olmayan bir şekilde ışınlanması ve orta seviyede doz hızları nedeniyle, böbrekler için tolerans dozlarının mevcut doz limitlerinden fazla olduğunun bir göstergesidir. Lu-177 SSRT ile NET tedavisinde tedavi etkinliğini artırmak konusunda dozimetri rehberli klinik deneyler yapılmıştır (17). Bu deneylerde eksternal demet radyoterapisinde (EBRT) elde edilmiş 23 Gy (15) olan renal soğurulmuş doz sınırı değerinin, biyolojik efektif doz (BED) cinsinden 28 Gy (18) veya herhangi bir risk faktörü olmayan hastalar için 40 Gy civarında olduğu tespit edilmiştir (19). Y-90 SSRT tedavisinde, BED'e bağlı bir yıllık kreatin klirens kaybı belirlenmiş (20) ve bu verilerin retrospektif analizinden %5 hastada meydana gelmesi için BED limiti 39 Gy olarak tespit edilmiştir (19).

Karaciğer genellikle Lu-177 SSRT veya Lu-177 PSMA tedavileri için risk altındaki bir organ olarak kabul edilmemekle birlikte karaciğer fonksiyonunun Lu-177 SSRT tedavisinden sonra düzeldiği gösterilmiştir (21). Bununla beraber, eşzamanlı tedaviler ve Lu-177 işaretli monoklonal antikorlar gibi daha büyük moleküllerle tedavi için karaciğerin izlenmesi gerekir (22). Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı, ışınlamadan birkaç hafta sonra gelişir ve santral lobül ve hepatik venlerin küçük dallarının tıkaçıcı hastalığının tipik patolojik görünümü şeklinde kendini gösterir (23).

Tükürük Bezleri, Gözyaşı Bezleri ve Hipofiz Bezi Dozları

Tükürük bezleri; parotis, submandibular ve sublingual bezler olmak üzere üç çift bezden oluşur. Nazofarenks bölgesinde Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinin analizinden sonra dördüncü bir tükürük bezi çifti tanımlanmıştır (24). Radyasyona maruz kalma sonucunda ağız boşluğunda tükürük akışının azalması anlamına gelen ağız kuruluğuna (kserostomi) neden olabilir. Ağız kuruluğu, Lu-177 PSMA verilen hastalarda belgelenmiş bir yan etkidir, ancak tükürük bezleri için tolere edilebilir soğurulan doz henüz tanımlanmamıştır. Radyoterapiden (EBRT) elde edilen deneyimler, her iki parotis bezine yaklaşık 10 Gy'lik ortalama absorbe edilen doz, düşük insidans göstermektedir ve absorbe edilen doz limiti 20 Gy olarak önerilmiştir (25). Tükürük bezlerinin korunmasına yönelik klinik yöntemler; folik poliglutam tabletlerinin uygulanması veya buz paketleri ile soğutma olarak değerlendirilmektedir (26).

Gözyaşı bezleri, iki göz yörüngesinin üst yan bölgesinde bulunan ekzokrin bezlerdir. Lu-177 PSMA tedavisinde gözyaşı bezlerinde tutulum gözlenirse de (27), tedavide şu ana kadar önemli bir göz kuruluğu olgusu bildirilmemiştir. Göz kuruluğu, yüksek aktivitelerde uygulanan Ac-225 PSMA-617 tedavisinden sonra rastlantısal olarak gözlenmiştir (28). EBRT'de absorbe doz kısıtlaması olarak 25 Gy'lik doz bildirilmiştir (29). Hipofiz bezi veya hipofiz, beyin tabanında iskelet içi boşlukta bulunur. Yüksek bir SSR tutulumuna sahiptir ve bu nedenle Lu-177 SSRT tarafından hedeflenir. Radyasyona maruz kalma, endokrin fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisi olan hipotalamik-hipofiz eksenini etkileyebilir. Farklı hormon salgılayan hücre tipleri, farklı radyasyon hassasiyetine sahiptir; somatotropik hücreler radyasyona en fazla, tirotropik hücreler radyasyona en az duyarlı hipofiz hücreleridir. Radyoterapi uygulamalarında (EBRT), büyüme hormonu (GH) eksikliğinden kaçınmak için 20 Gy'lik bir soğurulan doz limiti önerilmektedir. Panhipopitüitarizm için soğurulmuş doz limiti 45 Gy'dir (29).

Tümör Dozları

NET için Lu-177 SSRT tedavisinden sonra elde edilen mevcut veriler soğurulan doz ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki varlığına işaret etmektedir, ancak bu veriler sınırlıdır ve etkili bir tedavi için hedef soğurulan doz ilişkisi detaylı tanımlanmalıdır. Y-90 DOTATOC tedavisi için Y-86 tabanlı dozimetri hesaplaması kullanılarak nöroendokrin tedavisinde tümör hacminde bir azalma gözlemlenmiştir (30). Lu-177 DOTATATE tedavisinde, pankreas NET ve ince bağırsak NET için kümülatif soğurulmuş doz ile tümör çapı (veya hacmi) azalması arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (31). Lu-177 PSMA tedavisi için ise; tüm metastazlarda ortalama soğurulan doz hesaplandığında, PSA'ya yanıt verenler için ortalama 14 Gy ve tedaviye yanıt vermeyenler için ortalama 10 Gy olarak bildirilmiştir (32).

Lu-177 için Soğurulan Doz Hesaplaması

Soğurulan doz hesabı Tıbbi Dahili Radyasyon Dozimetri (*Medical Internal Radiation Dosimetry* - MIRD) formalizasyonu kullanılarak yapılır (33). Ortalama Doz Hızı $\dot{D}(r_T, t)$, hedef organ r_T tarafından, kaynak organ r_S aktivite $A(r_S, t)$ verildikten t süresi sonra soğurulan doz formülü ile verilir:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (1)$$

S faktörü, $S(r_T \leftarrow r_S, t)$, kaynak organdaki birim aktiviteden dolayı, t anında hedef organda ortalama soğurulmuş doz hızı olarak tanımlanır. S faktörü genellikle zamandan bağımsız olarak düşünülür ve aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{m(r_T)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i) \quad (2)$$

Burada, $m(r_T)$ hedef organ kütlesi, ϕ kaynaktan salınan radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı, E_i ve Y_i belirli bir nükleer geçişteki ortalama enerjiyi ve karşılık gelen verimi (abandans faktörü) temsil eder. Lu-177 için bozunum başına yayılan ortalama enerji, foton emisyonu için (gamma-fotonlar ve X-ışınları) $\Delta_{177Lu,ph}$, elektron emisyonu için (β -parçacıkları, içsel çevrim, Auger elektronları) $\Delta_{177Lu,e}$ olarak gruplandırılmıştır. Farklı dozimetre veri setlerine göre bu değerler Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1'den $\Delta_{177Lu,e}$ 'nin $\Delta_{177Lu,ph}$ 'dan 4,2-4,4 kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, farklı veri setleri benzer olmasına rağmen, aynı olmadıkları görülmektedir. Dozimetri için önemli olan nokta, farklı radyonüklit verilerine bağlı S değerlerinin bilincinde olunmasıdır.

Denklem 1 ve 2'ye göre hedef organda soğurulan ortalama doz, doz hızının zaman integrali olarak hesaplanır:

$$D(r_T, \tau) = \int_0^{\tau} \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (3)$$

Buradaki τ genellikle sonsuz olarak alınır. Aktivitenin zamana göre integrali (*time integrated activity* - TIA), $\tilde{A}(r_S, \infty)$, kaynak bölgedeki aktivitenin toplam bozunum sayısını temsil eder. TIA, kaynak bölgedeki zaman-aktivite eğrisinin zamana göre integrali alınarak hesaplanır. S değerleri her bir radyonüklit ve hedef-kaynak kombinasyonları için, Monte Carlo simülasyonundan veya analitik olarak belirlenir. Bu veriler homojen aktivite dağılımı ve homojen kütle yoğunluğundaki organlar ve

Tablo 1. Lu-177 için, bozunum başına yayılan ortalama enerji değerleri

Veri seti		
Olinda v.1 ve v.2	35,1 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹	147,2 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹
IDAC-Dose 2.1 ve OpenDose	35,1 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹	147,9 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹
National Nuclear Data Center, NuDat2	33,4 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹	147,1 keV Bq ⁻¹ s ⁻¹

küreler için mevcuttur (34). Soğurulan doz, organın kendi dozu (hedef organın aynı zamanda kaynak organ olması halinde, $(r_T=r_S)$) ile çapraz dozların $(r_T \neq r_S)$ toplamı ile hesaplanır.

Hedef ve kaynak organ aynı ise soğurulan doz hedef organdaki aktiviteden kaynaklanır, eğer hedef ve kaynak organ farklı ise hedef organdaki soğurulan doza diğer kaynak organlardaki aktivitelerin de katkısı olur. Parçacıkların soğurulma mesafeleri, organ çapından kısa ise soğurulma oranı bire eşit olur (35). Bu durumda hastaya özgü S değerleri (S_{pat}), referans model S değerlerinin (S_{ref}), referans model organ kütlelerinin ($m_{ref}(r_T)$) ile hasta organ kütlelerine ($m_{pat}(r_T)$) oranıyla ağırlıklandırılarak:

$$S_{pat}(r_T \leftarrow r_S) \approx \frac{m_{ref}(r_T)}{m_{pat}(r_T)} \cdot S_{ref}(r_T \leftarrow r_S); (r_T = r_S) \quad (4)$$

4, her iki kütle için foton soğurulma oranlarının S_{pat} üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı varsayımına dayanır.

Lu-177 Aktivitesinin Belirlenmesi

Doz Kalibratörü Kalibrasyonu

Lu-177 uygulamalarında tedavide kullanılacak aktivite miktarının doğru belirlenmesi amacıyla doz kalibratörü testleri, primer standart izlenebilirliği bulunan bir kaynak kalibrasyonu ile gerçekleştirilir. Doz kalibratörünün stabilitesinin takip edilmesi gerekmektedir (36).

Kantitatif SPECT/Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Lu-177 radyonüklidi beta radyasyonunun yanında gama radyasyonunun da olması sebebiyle tedavi sırasında görüntüleme yapılarak ilgili organlardaki aktivitenin belirlenmesine olanak sağlayan radyonüklitlerden biridir. İlk dozimetri uygulamalarında planar (2D) görüntüler kullanılırken SPECT görüntüleme (3D) metodu artık sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (37). Lu-177 uygulamalarında SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemeye bağlı dozimetri yöntemi MIRD Kitapçık No: 23'te (38) ve Lu-177 SPECT ile dozimetri yöntemi EANM/MIRD kılavuzunda açıklanmıştır (39).

Gama Kamera Kalibrasyon Faktörü

Kamera kalibrasyonu, SPECT görüntüleme ile elde edilen sayım miktarını aktiviteye dönüştürmek amacıyla kullanılan dönüşüm faktörünü belirlemek için yapılır. Kalibrasyon faktörünün belirlenmesi sırasında hasta görüntülemesinde kullanılacak SPECT sistem ayarlarının kullanılması ile referans geometride aktivite miktarı bilinen Lu-177 kaynağının ya da konsantrasyonunun

görüntülenmesi ile elde edilmektedir. Kalibrasyon faktörünün belirlenmesinde henüz belirtilen standart bir geometri ve görüntüleme parametreleri tanımlanmasa da Lu-177 radyonüklidi için kalibrasyon faktörünün belirlenmesinde farklı yaklaşımlar bildirilmiştir. Kalibrasyon faktörü birim aktivite miktarına karşılık sayım miktarı (cps/MBq) olarak tanımlanır.

$$Q_{sp} = \frac{C_{cal}}{A_{cal}} \quad (5)$$

Burada C_{cal} , VOI'deki sayım hızıdır ve VOI içerisindeki toplam sayımın tarama zamanına bölünmesi ile elde edilir. A_{cal} ise fantomdaki aktivite konsantrasyonudur. Kamera kalibrasyon faktörü sistem kararlılığına ya da kamera kalibrasyonuna bağlı olarak zamanla değişebilir bu nedenle tekrarlanması önerilmektedir (38,39).

Sayım Hızı Performansı

Gama kamera görüntüleme sistemlerinde ölü zaman etkileri görülmesi durumunda kamera görüş alanında bulunan aktivite miktarına karşılık doğrusal olmayan sayım yanıtının oluşmasına sebep olmaktadır. Lu-177 uygulamalarında hasta görüntülemesi sırasında sayım oranının yüksek olması bekleniyorsa ölü zaman etkileri dikkate alınmalıdır. Sayım oranı, bir dizi aktivite miktarının görüntülenmesi ile yapılmaktadır. Saçılma miktarı hastaya benzer olacak şekilde fantom içerisinde kaynak kullanımı ile gerçekleştirilmelidir. Ölü zaman etkisinin büyüklüğü tüm enerji aralığında toplam sayım hızına bağlıdır. Bu nedenle dedektörde meydana gelen saçılmaya da bağlıdır. Saçılma ve sayım oranı farklı projeksiyon açılarında değişkenlik gösterebilir. SPECT görüntülemede ortalama sayım oranı tüm projeksiyonların ortalamasına bağlı olarak düzeltme faktörü geliştirilmiştir. Fraksiyon başına standart 7,4 GBq Lu-177 uygulamalarında hızlı idrar atılımına bağlı olarak ölü zaman etkileri yalnızca tedavi sonrası ilk saatlerde gözlenebilir. Bu nedenle ilk saatlerde görüntüleme yapılacaksa düzeltme faktörünün uygulanması önerilmektedir (38,40).

Kısmi Hacim Etkisi için Düzeltme

Kısmi hacim etkisi temelde olarak SPECT sistemlerinin sınırlı uzaysal ayırma gücünün bir sonucudur. Lu-177 dozimetri uygulaması yapılan olguların çoğunda kısmi hacim etkisi (KHE) görülmektedir. KHE değerlendirilmesi, klinik olarak bir dizi fantom çalışmaları ile yapılabilmektedir. Hasta çalışmalarında kullanılacak olan görüntü elde etme ve

rekonstrüksiyon parametreleri uygulanmalıdır. Bir V hacmine bağlı olarak düzeltme faktörü $R(v)$;

$$R(v) = \frac{C_R(v)}{Q_{sp} \cdot A_R(v)} \quad (6)$$

Burada $C_R(v)$, v hacmi için VOI içerisinde ölçülen sayım oranı ve $A_R(v)$ ise ölçüm anında v hacmi içerisinde ölçülen Lu-177 aktivite miktarıdır. Genellikle küresel kaynaklar kullanılmakla birlikte küresel olmayan kaynaklarda kısmi hacim etkisi düzeltme faktörünün belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Böbrekler için kısmi hacim etkisinin belirlenmesinde 3B yazıcılar ve Monte Carlo ile belirlenmiş düzeltme faktörleri bulunmaktadır (41,42).

Hasta Görüntüleme ve Görüntü İşleme

Dozimetri çalışmasında alınacak tüm SPECT/BT görüntülemelerin aynı protokole uygulanması tavsiye edilmektedir. Lu-177 radyonüklidinin 113 ve 208 keV enerjide iki fotopiki bulunmaktadır ve görüntüleme çoğu sistem için medium (orta) enerjili kolimatör önerilmektedir. Buna rağmen NaI tabanlı SPECT sistemlerinde görüntülemeler genellikle daha az saçılma içeren 208 keV enerji ile yapılmaktadır (39). CZT kristalde ise spektrum içerisinde bulunan 113 keV gama enerji piki ile yapılmaktadır. NaI(Tl) detektörlü SPECT sistemlerinde 208 keV fotopik için %15 ile %20 pencere genişliği ve üçlü enerji penceresi yaygın olarak kullanılmaktadır. Kamera 128×128 matris veya daha yüksek matriste zoom faktörü 1 olacak şekilde ayarlanmalıdır. Atenüasyon, saçılma ve kolimatör yanıt modellemesi amacıyla BT tabanlı düzeltmeye ek olarak iteratif rekonstrüksiyon sistemi önerilmektedir. Hastada bulunan aktivite miktarına, kamera sistem hassasiyetine, sayım-gürültü oranına ve matris boyutuna bağlı olarak projeksiyon sayısı ve süresi belirlenmelidir. Genellikle 60 ile 120 arası projeksiyon önerilmektedir. Tarama süreleri büyük ölçüde değişse de genel olarak projeksiyon başına 30-40 sn olarak seçilmektedir. Kantitatif görüntüleme için güncelleme sayısı (iterasyon × subsets), diyagnostik için kullanılan daha yüksek olmalıdır, çünkü asıl amaç kaynak bölgelerdeki aktivitenin güvenilir bir tahminini elde etmektir. Aktivite kantifikasyonu için rekonstrüksiyon protokolü, VOI sayım hızına yakınsamasını sağlamak için optimize edilmelidir (39,43).

Aktivite Ölçümü ve Soğurulan Doz Hesaplaması için Görüntü Analizi

Lu-177 ile işaretli radyofarmasötiklerle yapılan tedavilerde uygulama sonrası t zamanından bir kaynak

bölgede bulunan aktivite $A(r_s, t)$ miktarının belirlenmesi, kaynak bölge üzerinden çizilen v_{VOI} hacminin içerisinde ölçülen toplam sayım oranı $C(v_{VOI}, t)$ esas alınarak elde edilir.

$$A(r_s, t) = \frac{C(v_{VOI}, t)}{Q_{sp} \cdot R(v_{VOI})} \quad (7)$$

SPECT/BT tabanlı görüntülemelerde hacimler BT üzerinden çizilir. Fakat SPECT ve BT arasında oluşabilecek harekete bağlı artefakt olması durumunda ise düzeltme yapılması önerilmektedir. SPECT görüntülemelerde VOI seçiminde saçılma oranının dikkate alınması gerekmektedir. Hedef doku kütle seçiminin PET, BT ya da manyetik rezonans görüntüleri üzerinden seçilmesi durumunda, seçilen alanın SPECT görüntülerindeki VOI ile uyumu gerekmektedir. Tümörler için VOI belirlemede, BT görüntüsü ile karşılaştırılmış kontrastlı BT görüntüsü kullanılabilir.

Organlar, tümörler ve ilgi alanlarında soğurulan doz belirlenmesi sırasında uzaysal rezolüsyon ve gürültü ile ilgili sınırlamalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Karaciğer gibi büyük hacme sahip organların segmentasyonu farklı hacimlere sahip aktivite konsantrasyonları için soğurulan dozları değerlendirmek için belirleyici olabilir (44).

Planar Görüntü Tabanlı Aktivite Ölçümü

Planar görüntüleme sisteminde analiz edilecek alanların altında ya da üstünde bulunan dokularda üst üste çakışmaya neden olabilir. Buna rağmen dozimetri uygulamalarında Lu-177 uygulamaları için hala kullanımdadır. Planar görüntüye dayalı dozimetri hesaplama yöntemi MIRD Kitapçık No: 16'da tanımlanmıştır (45).

Kamera Kalibrasyon Faktörü

Planar görüntülemeye dayalı aktivite ölçümü ilk zamanlarda radyofarmasi uygulama sonrası hastanın idrara çıkmadan tüm vücut görüntüleme yapılması ve elde edilen tüm vücut sayımının uygulanan aktiviteye oranı ile dönüştürme faktörü elde edilebilmektedir. Bu yöntemde dönüştürme faktörünün kameranın fiziksel etkileri, sistem duyarlılığını (saçılma, foton azalımı gibi) kapsadığı varsayılmaktadır.

Diğer bir yöntemde ise kalibrasyon faktörünün ayrı olarak hesaplanması ve bu hesaplamada foton azalımı, saçılma gibi etkiler için düzeltme uygulanmasıdır. Planar kalibrasyon faktörü Q_{pp} aktivitesi bilinen Lu-177 düzlemsel

kaynağının saçılmasız ortamda görüntüsünün alınması ile birim aktivite başına elde edilen sayım miktarıdır. Elde edilen görüntüden bir ilgi alanı (*region of interest* - ROI) çizilir ve ROI'deki toplam sayımın çekim süresine bölünmesi ile Q_{pl} elde edilir. Bu değer, çift başlı gama kameralarda her iki kamerada alınan görüntünün geometrik ortalaması alınarak elde edilir. Arka plan sayımlarının çıkarılması amacıyla kaynak yokken çekim alınarak arka plan sayımları çıkarılabilir. ROI sayımları belirlenmeden önce saçılma düzeltilmesi uygulanmalıdır (1,46).

Hasta Görüntüleme, Görüntü İşleme ve Analiz

Kolimatör ve enerji penceresi SPECT sistemlerinde olduğu gibi planar görüntüleme sistemlerinde de önerilmektedir. Matris boyutu hasta uzunluğunu kapsayacak şekilde genellikle 1024×256 olarak kullanılmaktadır. Hasta görüntülemeye beklenen sayım miktarına göre yatak hızı farklı zamanlarda değişiklik gösterebilir. İlgili alanda aktivite miktarı şu formül ile bulunabilir (45):

$$A(r_s, t) = \sqrt{C_A(t) \cdot C_p(t)} \cdot a(\mu, L) \cdot \frac{1}{Q_{pl}} \quad (8)$$

Burada $C_A(t)$ ve $C_p(t)$ sırasıyla anterior ve posterior pozisyonlarda kaynaktan çizilen ROI'lerdeki sayım miktarıdır. Atenüasyon düzeltilmesi $a(\mu, L)$, $\exp(\mu, L/2)$ ile verilmektedir, burada L kaynak bölgedeki hasta kalınlığıdır ve μ , 208 keV enerjide gama fotonu için atenüasyon düzeltme katsayısıdır. Bununla birlikte denklemde kaynağın kendi düzeltme faktörüne ek olarak kullanılabilir. Bu faktör Lu-177 için bire yakın olduğundan ihmal edilebilir. Atenüasyon ve saçılma düzeltilmesi amacıyla kullanılan en basit yöntem μ_{eff} değeridir. μ_{eff} değerinin deneysel olarak belirlenmesi gerekmektedir (208 keV fotopikte Lu-177 için yaklaşık olarak $0,12 \text{ cm}^{-1}$) (47).

ROI'ler, her bir zamanda tanımlanmış olup alternatif olarak farklı zamanlarda alınan ROI'ler kaydedilebilir. Anterior ve posterior görüntülerde belirgin aktivite olması durumunda zemin aktivite çıkarımı gerekir. Lu-177 uygulamalarında plazma atılımı hızlıdır ve bu da plazma zemin aktivitesinin sonraki görüntülerde nispeten düşük olmasına sebep olmaktadır. Ancak fizyolojik olarak ya da tümöre bağlı olarak zemin çıkarımı sonraki görüntülerde gerekirse yapılmalıdır (45,48).

Hibrit Planar-SPECT/BT aktivite ölçümü

Düzlemsel ve SPECT/BT tabanlı aktivite kantifikasyon kombinasyonu tekrarlanan SPECT/BT görüntülemeye alternatif olarak uygulanmıştır. İlgili alanlardaki zaman aktivite azalımı birkaç farklı zamanda elde edilen düzlemsel görüntülerden elde edilir. Farklı zamanlarda elde edilen görüntülerde tarama hızı ve ilgili alanlardaki ROI'ler aynı olmalıdır (49).

Zaman-Aktivite Tahmini

Aktivitenin uygulamasından sonra belirli zamanlarda ölçülerek zaman-aktivite eğrisi çıkarılır. Eğrinin altında kalan alan hesaplanarak kümülatif aktivite elde edilir.

Zaman Örneklemesi

Farmasötik birikimi, tutulumu ve atılımına bağlı olarak ilgili alanlarda zaman-aktivite eğrisinin doğru bir şekilde belirlenmesi amacıyla görüntüleme zamanları önemlidir. Genellikle zaman aktivite eğrisi üstel fonksiyonlar ile tanımlanmaktadır. Hesaplamaların minimum hata ile yapılması amacıyla en az üç görüntüleme yapılması önerilmektedir. Özellikle Lu-177 tedavilerinde böbreğin biyokinetiği üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Lu-177-DOTATATE tedavilerinde ilk görüntülemenin 4 saat sonra yapılması önerilmektedir. Geç görüntülemeye ise böbrek ve dalak tutulumunun bir aya kadar tümör tutulumunun ise 7 haftaya kadar olduğu bildirilmiştir. Fakat tüm geç zaman görüntülerinden elde edilen verilere göre, ilk bir hafta içerisinde alınan görüntülerden elde edilen değer tüm vücut ve tümörlerde soğurulan doz için ortalama %5-6 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. En sık kullanılan yöntem 1-4 saat arası ilk görüntüleme, 1. gün, 2. gün ve 7. gün görüntüleme olacak şekildedir (50).

Eğri Fit İşlemi

Zaman-aktivite eğrisi üstel fonksiyonun $t=0$ zamanından sonsuza integrale edilmesi ile kümülatif aktivite elde edilir. Mevcut veri noktası yani görüntüleme sayısı ne kadar fazla olursa çizilen eğri gerçek eğriye daha yakın olur. Mevcut veri son çekim ile sonlansa da eğrinin son çekim süresinin altında kalan alana kadar alınması sonucun hatalı olmasına sebep olabilir. Bu nedenle son çekim süresinden sonra Lu-177 için sadece fiziksel yarılanmanın olduğu varsayılarak sonsuza integrale edilerek daha doğru sonuç elde edildiği çalışmalar ile desteklenmektedir. Yeterli veri noktası mevcut olduğunda, en küçük kare yöntemi ile uygun bir hesaplama mümkün olur. Hesaplamaların tek bir örnekleme ile yapılması

yetersizdir ve hataya yola açar. Kullanılan zaman aralıkları hesaplama sonuçlarını direkt olarak etkileyeceğinden doğru zamanlama yapılması önemlidir. Özellikle son çekim süresinin zamanlaması hesaplamaların doğruluğu açısından önem arz etmektedir. Her durumda, radyofarmasötik birikimi ve atılımı amacıyla elde edilecek ilk görüntüleme ve son görüntüleme zamanları grafiği karakterize etmektedir.

Rastgele ve sistematik hatalar da zaman aktivite integrasyon tahmininin doğruluğunu etkileyecektir. Analitik fonksiyonların verilere uydurulması, elde edilen veri noktalarının sayısının artırılarak daha da azaltılabilen rastgele hatalardan daha az etkilenmesine sebep olacaktır. Uygun zaman aktivite eğrisinin belirlenmesi ve analitik olarak işlenmesi için biyolojik sistemin temeli ile uyumlu biçimde seçilmelidir. Uyum parametrelerindeki belirsizliği belirleme yöntemleri ve zaman aktivite integrasyonu, EANM kılavuzunda açıklanmıştır (51).

Radyobiolojik Yanıtı Değiştiren Faktörler

Bir doku veya organdaki aktivite tutulumu (uptake) ve atılım oranları farklı olsa da oluşturdukları soğurulan doz miktarları benzer olabilir. EBRT ve brakiterapide soğurulmuş doz hızı, radyasyona maruz kalma sırasında hücrel onarım nedeniyle, radyobiolojik etkiler için modifiye edici bir faktördür. Lu-177 SSRT veya Lu-177 PSMA tedavileri, diğer birçok radyoterapi tekniğiyle kıyaslandığında düşük soğurulmuş hızına sahiptir. Fraksiyonasyon, özellikle geç yanıt veren dokular için hücrel onarım ve doku iyileşmesi ile ilgili başka bir faktördür. Tekrarlanan fraksiyonlar ile yapılan Lu-177 SSRT, Lu-177 PSMA tedavilerde göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer etki eden faktör radyasyon ışınlamasının homojen olmamasıdır. Lu-177 elektron menzillerinin kısa olması bu terapilerin özelliğidir.

BED, farklı soğurulan dozların radyobiolojik etkisini hesaplamak için Lineer Kuadratik (LQ) model ile tanımlanmıştır (52,53). BED toplam soğurulan dozu (D), doz hızını, doku onarımını ve fraksiyonasyonun etkilerini hesaba katar. BED doku tipine ve LQ-model parametresi β/α 'nın tanımlandığı radyobiolojik sonlanım noktasına bağlıdır. Tek bir radyonüklid tedavi uygulaması ve mono-eksponansiyel bir azalım varsayılırsa, BED aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$BED = D \cdot \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right) \quad (9)$$

Burada λ , dokudaki radyofarmasötik etkin yarı ömrüne bağlı hız sabitidir ($\lambda = \ln 2 / T_{eff}$). μ , tek bir eksponansiyel azalan onarım oranını varsayan onarım sabitidir. BED ifadesi MIRD şemasına genişletilmiş ve kırmızı ilik ve böbrekler gibi riskli organlara uygulanmıştır (20,54). Fraksiyone tedaviler için BED, aktivitenin efektif yarı ömrüne göre uzun zaman aralıklarına ayrılan fraksiyonlar için, her fraksiyondan elde edilen BED'lerin toplamıdır (55,56).

Mevcut Dozimetri Verilerinin Özeti

Muhtemelen böbrekler, Lu-177 tedavisi için en iyi incelenen organdır. Hem Lu-177 SSRT hem de Lu-177 PSMA tedavileri için renal geçiş vardır. Ayrıca, Lu-177 SSRT için renal akümülyasyon, böbrekleri tedaviyi sınırlayan bir organ haline getirir. Lu-177 SSRT ve Lu-177 PSMA tedavilerinde böbreklerdeki soğurulan doz seviyeleri benzer büyüklüktedir. Literatür verilerine göre ortalama soğurulan dozlar; Lu-177 SSRT için 0,54 ila 1,00 Gy/GBq (57,58), Lu-177 PSMA için 0,4 ila 0,8 Gy/GBq (59) arasında değişir.

Kemik iliğinin radyosensitivitesi kırmızı kemik iliği hücreleri ile ilişkilidir ve bu nedenle kemik iliği dozimetrisinde hedef bölge olarak kabul edilir. Lu-177 tedavilerinde kırmızı iliğin radyasyona maruziyeti, kemik iliği, kemik, yüksek aktivite tutulumlu diğer organlar ve tüm vücuttaki aktiviteden kaynaklanır. Kırmızı ilik için dozimetri, Lu-177 tedavilerinde rutin olarak yapılmaz. Bununla birlikte, Lu-177 SSRT için kırmızı kemik iliğinde soğurulan medyan doz değeri 50 mGy/GBq (aralık: 2-150 mGy/GBq) olarak ortaya çıkmaktadır (5,37,60,61,62,63,64,65). Lu-177 PSMA için soğurulan medyan doz 44 mGy/GBq (aralık: 10-340 mGy/GBq) olarak bildirilmiştir (32,66,67,68,69,70,71).

Lu-177 PSMA tedavilerinde tükürük bezleri için absorbe dozlar literatürde 0,5 ile 1,9 Gy/GBq arasında değişir (66,68). Gözyaşı bezleri için ise bu değerler 0,4 ile 2,8 Gy/GBq arasında değişir. Gözyaşı bezleri, Lu-177 PSMA ile tedavide potansiyel olarak risk altındaki ana organ olarak kabul edilebilir, ancak şu anda önemli bir kseroformalmi endişesi bildirilmemiştir (68). Hipofiz Bezi, yüksek bir SSR ekspresyonuna sahiptir. Lu-177 SSRT tedavisini takiben hipofiz bezinde soğurulan dozlar ortalama 0,89 Gy/GBq (aralık: 0,46-1,80 Gy/GBq aralığı) olarak raporlanmıştır (72).

Lu-177 SSRT tedavileri için tümör dozları 0,1 ila 32,0 Gy/GBq aralığında rapor edilmiştir (37,63,73,74,75,76).

Dozimetri içeren çalışmalarda, tümörün absorbe ettiği dozların döngüler arasında giderek azaldığı belirlenmiştir (31,37). Lu-177 PSMA tedavilerinde ise tümörde soğurulan doz kemik metastazları için daha yüksek olup, yaklaşık olarak 1,0 ile 8,0 Gy/GBq aralığındadır (32,66,68,71,77). Ortalama değer ile benzer büyüklükte rapor edilen standart sapmalar, hastalar, tümörler ve sikluslar arasında büyük bir varyasyonlar olduğunu göstermektedir. Yine tedavi sikluslarında azalan tümör dozları gözlenmiştir (68).

Organ ve dokulara özgü dozimetri strateji ve önerilerle ilgili detaylı bilgiye EANM kılavuzundan (1) ulaşılabilir.

Sonuç

Lu-177 ile işaretlenmiş bileşikler kullanılarak yapılan tedavilerde, Lu-177 SSRT ve Lu-177 PSMA uygulamalarına ilişkin organlar ve tümörler üzerindeki absorbe edilen dozlara dair giderek artan bir veri birikimi mevcuttur. Bu veriler bir araya getirildiğinde, söz konusu tedavilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve uzun vadede dozimetri rehberliğinde tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilecek potansiyel bir temel oluşturmaktadır. Bu kılavuzda sunulan yöntemler bağlayıcı nitelikte olmayıp, farklı merkezler arasında veri toplama süreçlerinin uyumlu hale getirilmesini amaçlamaktadır. Böylece elde edilen verilerin karşılaştırılabilir olması hedeflenmektedir. Önerilen yöntemler, Lu-177 ile işaretlenmiş bileşikler kullanarak tedavi sunan tüm onkoloji merkezlerinin erişebileceği bir çerçevede tasarlanmıştır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of Lu-177-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1778-1809.
- Kondev FG. Nuclear data sheets for A=177. *Nuclear Data Sheets*. 2019;159:147-149.
- Berger MJH, Seltzer JH, Chang SM, et al. Photon cross section database (version 1.5). Available link: <http://physics.nist.gov/xcom> National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD; 2010.
- de Jong M, Bakker WH, Krenning EP, et al. Yttrium-90 and indium-111 labeling, receptor binding and biodistribution of [DOTA0, d-Phe1, Tyr3]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:368-371.
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. [177Lu-DOTA0Tyr3] octreotate: comparison with [111In-DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1319-1325.
- Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:800-816.
- Carter R, Feldman A, Coyle J. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:749-753.
- Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, O'Keefe DS, Bacich DJ, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen: much more than a prostate cancer marker. *Mol Urol*. 1999;3:313-320.
- Grant CL, Caromile LA, Ho V, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) regulates angiogenesis independently of VEGF during ocular neovascularization. *PLoS One*. 2012;7:e41285.
- Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. (177)Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:81-91.
- Garske-Roman U, Sandstrom M, Fross Baron K, et al. Prospective observational study of (177) Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:970-988.
- Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1405-1412.
- Reidy-Lagunes D, Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, et al. Phase I trial of well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) with radiolabeled somatostatin antagonist (177)Lu-satoreotide tetraxetan. *Clin Cancer Res*. 2019;25:6939-6947.
- Vegt E, de Jong M, Wetzels JF, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51:1049-1058.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
- Lenain R, Hamroun A, Lion G, et al. Description of a transient proximal tubulopathy induced by amino acids perfusion in peptide receptor radionuclide therapy: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18478.
- Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised 177 Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1480-1489.
- Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S108-S115.

19. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA] 0 -Tyr 3 -octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1038-1046.
20. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (^{90}Y)-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*. 2005;46:99S-106S.
21. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)]octreotate. *Endocr-Relat Cancer*. 2017;24:243-251.
22. Pichard A, Marcatili S, Karam J, et al. The therapeutic effectiveness of (177)Lu- lilotomab in B-cell non-Hodgkin lymphoma involves modulation of G2/M cell cycle arrest. *Leukemia*. 2020;34:1315-1328.
23. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S94-S100.
24. Valstar MH, de Bakker BS, Steenbakkers R, et al. The tubarial salivary glands: a potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2021;154:292-298.
25. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S58-S63.
26. Paganelli G, Sarnelli A, Severi S, et al. Dosimetry and safety of (177)Lu PSMA-617 along with polyglutamate parotid gland protector: preliminary results in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:3008-3017.
27. Klein Nulent TJW, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiologic distribution of PSMA- ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125:478-486.
28. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted alpha-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with (225)Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med*. 2017;58:1624-1631.
29. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European particle therapy network consensus. *Radiother Oncol*. 2018;128:26-36.
30. Pauwels S, Barone R, Walrand S, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (^{90}Y)-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(Suppl 1):92S-98S.
31. Jahn U, Ilan E, Sandström M, Lubberink M, Garske-Roman U, Sundin A. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with (177)Lu-DOTATATE; differences in tumor dosimetry, vascularity and lesion metrics in pancreatic and small intestinal neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021;13:962.
32. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med*. 2019;60:517-523.
33. Loevinger R, Berman M. A formalism for calculation of absorbed dose from radionuclides. *Phys Med Biol*. 1968;13:205-217.
34. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations. New York, NY: Society of Nuclear Medicine; 1991.
35. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50:477-484.
36. Saldarriaga Vargas C, Bauwens M, Pooters INA, et al. An international multi-center investigation on the accuracy of radionuclide calibrators in nuclear medicine theragnostics. *EJNMMI Phys*. 2020;7:69.
37. Garkavij M, Nickel M, Sjogreen-Gleisner K, et al. 177Lu-[DOTA 0 , Tyr 3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(4 Suppl):1084-1092.
38. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, et al. MIRD pamphlet no. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012;53:1310-1325.
39. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjogreen-Gleisner K. MIRD pamphlet no. 26: joint EANM/MIRD guidelines for quantitative Lu-177 SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2016;57:151-162.
40. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Zhao W, Tanguay J, Celler A. Deadtime effects in quantification of (177)Lu activity for radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5:2.
41. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, et al. Feasibility of simplifying renal dosimetry in (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5:19.
42. Finocchiaro D, Berenato S, Grassi E, et al. Partial volume effect of SPECT images in PRRT with 177Lu labelled somatostatin analogues: a practical solution. *Phys Med*. 2019;57:153-159.
43. Tran-Gia J, Lassmann M. Optimizing image quantification for (177)Lu SPECT/CT based on a 3D printed 2-compartment kidney phantom. *J Nucl Med*. 2018;59:616-624.
44. Wevrett J, Fenwick A, Scufham J, et al. Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177 ((177)Lu) in European hospitals. *EJNMMI Phys*. 2018;5:17.
45. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 1999;40:375-61S.
46. Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, et al. The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in 223Ra therapy of bone metastases: calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Med*. 2016;32:1731-1737.
47. Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wangberg B, Ahlman H, Forsell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with 177Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res*. 2012;2:49.

48. Buijs WC, Siegel JA, Boerman OC, Corstens FH. Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction. *J Nucl Med.* 1998;39:2167-2172.
49. Koral KF, Zasadny KR, Kessler ML, et al. CT-SPECT fusion plus conjugate views for determining dosimetry in iodine-131-monoclonal antibody therapy of lymphoma patients. *J Nucl Med.* 1994;35:1714-1720.
50. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res.* 2018;8:89.
51. Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2456-2474.
52. Bentzen SM, Dorr W, Gahbauer R, et al. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology—terminology, quantities and units. *Radiother Oncol.* 2012;105:266-268.
53. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62:679-694.
54. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response—implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2008;49:1884-1899.
55. Minguez P, Gustafsson J, Flux G, Gleisner KS. Biologically effective dose in fractionated molecular radiotherapy-application to treatment of neuroblastoma with (131)I-mIBG. *Phys Med Biol.* 2016;61:2532-2551.
56. Gustafsson J, Nilsson P, Gleisner KS. On the biologically effective dose (BED)-using convolution for calculating the effects of repair: II. Numerical considerations. *Phys Med Biol.* 2013;58:1529-1548.
57. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, et al. Correlation of dose with toxicity and tumour response to (90)Y- and (177)Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2426-2441.
58. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, et al. A dosimetry procedure for organs-at-risk in (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med.* 2018;56:41-49.
59. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands ((177)Lu-PSMARLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:2536-2544.
60. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:453-463.
61. Denoyer D, Lobachevsky P, Jackson P, Thompson M, Martin OA, Hicks RJ. Analysis of (177)Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2015;56:505-511.
62. Sandström M, Garske-Roman U, Granberg D, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing (177)Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med.* 2013;54:33-41.
63. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu DOTA-TATE and (177)Lu DOTANOC. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22:406-416.
64. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0), Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1138-1146.
65. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu- DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:2125-2135.
66. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:42-51.
67. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26:62-68.
68. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for (177)Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med.* 2017;58:445-450.
69. Sarnelli A, Belli ML, Di Iorio V, et al. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 after mannitol infusion and glutamate tablet administration: preliminary results of EUDRACT/RSO 2016-002732-32 IRST Protocol. *Molecules.* 2019;24:621.
70. Gosewisch A, Ilhan H, Tattenberg S, et al. 3D Monte Carlo bone marrow dosimetry for Lu-177-PSMA therapy with guidance of non-invasive 3D localization of active bone marrow via Tc-99m-anti-granulocyte antibody SPECT/CT. *EJNMMI Res.* 2019;9:76.
71. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The 68 Ga/177 Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV max values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:788-800.
72. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Tennvall J, et al. Pituitary function after high-dose (177)Lu- DOTATATE therapy and long-term follow-up. *Neuroendocrinology.* 2021;111:344-353.
73. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, et al. Personalized (177)Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:728-742.
74. Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using (177)Lu-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2015;56:177-182.
75. Jackson PA, Beauregard JM, Hofman MS, Kron T, Hogg A, Hicks RJ. An automated voxelized dosimetry tool for radionuclide therapy based on serial quantitative SPECT/CT imaging. *Med Phys.* 2013;40:112503.
76. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS One.* 2017;12:e0187570.
77. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. (177)Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med.* 2016;57:1006-1013.