

# Nukleáris medicina az onkoterápiában

*Pávics László, Besenyi Zsuzsanna*

Szegedi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Szeged

*A szerzők a korszerű nukleáris medicina lehetőségeiről adnak áttekintést az onkológiai kezelések terén. A radioizotópos kezelések rövid történeti összefoglalását követően az alkalmazható radionuklidokkal kapcsolatos követelményeket és azok fizikai tulajdonságait elemzik. A klinikai alkalmazások sorát a differenciált pajzsmirigyrákok radiojód-kezelése nyitja. A csontmetasztázisok gyógyításának lehetőségei során különös figyelmet szentelnek az alfa-sugrázó  $^{223}\text{RaCl}_2$ -nak. A radioaktív mikroszférákkal végzett intraarteriális tumorterápia alkalmazását a máj daganatos elváltozásainak ellátásában mutatják be. Az egyre szaporodó neuroendokrin tumorok komplex kezelésében is elengedhetetlen a radiógyógyszeres gyógyítás (szomatostatinreceptorok, adrenerganalógok). A klinikai terápiai lehetőségek sorát a radioimmunoterápiák legújabb módszerei zárják. A szerzők végül a társszakmákkal történő együttműködés fontosságára hívják fel az olvasó figyelmét. Az elengedhetetlen kooperáció fontos feltétele a kezelések eredményességének és a radioaktív anyagok biztonságos alkalmazásának. Magyar Onkológia 59:193–197, 2015*

**Kulcsszavak:** nukleáris medicina, radioizotóp-terápia, onkoterápia, áttekintés

*After a brief historical overview, the basic concept of therapy with radionuclides is summarised. This is followed by a review of the physical and biological features of the different radiopharmaceuticals that are available. A clinical application of the different techniques commences with the treatment of differentiated thyroid cancer using radio-iodine. From the various bone-seeking radiopharmaceuticals, we opted for the alpha-emitting  $^{223}\text{RaCl}_2$  for treatment purposes. Due to the increasing prevalence of neuroendocrine tumors nowadays, somatostatin receptor and adrenerg analog radiotherapy are discussed. Next, one of the most promising new techniques is presented along with some radioimmunological applications. Lastly, the importance of multidisciplinary cooperation is analysed from the viewpoint of successful individual oncotherapy and safe radionuclide treatment for the benefit of patients.*

Pávics L, Besenyi Z. Nuclear medicine in oncotherapy. Hungarian Oncology 59:193–197, 2015

**Keywords:** nuclear medicine, radiotherapy, oncology, review

Levelezési cím: Prof. Dr. Pávics László,  
6720 Szeged, Korányi fasor 8., Tel.: +36 62 54 5390, e-mail: pavics.laszlo@med.u-szeged.hu

Közlésre érkezett: 2015. március 3. • Elfogadva: 2015. április 11.

## BEVEZETÉS

A nyílt radioaktív izotópok terápiás alkalmazásának lehetősége Hevesy György felismerésével egyidős (1), miszerint a biológiai szervezet nem képes különbséget tenni az elemek radioaktív és stabil formája között. Hevesy felfedezését Nobel-díjjal honorálták, hasonlóan a kiváló vegyész Seaborg (2) által radioaktív elemek transzurán vegyületekből történő izolálásaihoz. Glenn T. Seaborg édesanyja pajzsmirigy-túlműködésben szenvedett, és nagyanyja is már hyperthyreoticus krízisben halt meg. Munkássága során mintegy száz elemet izolált, köztük a jód-131 izotópot is. Orvosa tanácsára (John Lawrence, Ernest testvére) egy olyan jódelemet kerestek, aminek megfelelő szövetroncsoló hatása van, és mégsem túl hosszú az élettartama. A béta-sugárzó, 8 napos felezési idejű jód-131 megfelelő választásnak bizonyult, ami aztán Seaborg édesanyjának gyógyulásához is vezetett. Seaborg mindemellett még több, orvosi szempontból fontos izotópot izolált, köztük a mai diagnosztikában is leggyakrabban alkalmazott 99m-technéciumot, ezért méltán tartják a radioizotópok orvosi alkalmazása egyik megteremtőjének. (Emellett azonban az atombomba kifejlesztésében fontos plutónium-239 izotópot is ő izolálta.) 1999-ben bekövetkezett haláláig a nukleáris medicina szakma világszerte elismerte és nagy tisztelettel övezte, emléke pedig örök.

A pajzsmirigydaganatok kezelésében a jód-131 alkalmazása Seidlin nevéhez fűződik. 1943-ban thyreoidectomizált személyek pajzsmirigy-adenocarcinomájának metasztázisait mutatta ki és kezelte a készítménnyel (3). Talán nem véletlen, hogy számos nukleáris medicinával foglalkozó szakember kezdetben a sebészek, illetve belgyógyászok közül került ki.

A jód-131 izotóp használata egyértelműen meghatározta a nukleáris medicina további fejlődését és a teragnosztikumok (terápiára és diagnosztikára egyaránt alkalmazható) egyik ma is széles körben használt mintakészítménye. A terápiás vegyületek közül a radioizotóp elem határozza meg a radiobiológiai hatékonyságot, a hozzá kötött vegyület pedig a kezelni kívánt elváltozáshoz történő transzportot (a jelölt vegyület a radiofarmakon). A radiojód ebből a szempontból is egy optimális készítmény. Önmagában az izotóp ún. „varázslatos golyóként” (magic bullet) a szervezetbe juttatva 85%-ban a pajzsmirigy follikuláris elemeiben dúsul, illetve ha a normális pajzsmirigyszövetet előtte kiirtottuk, a jódafin follikuláris elemek veszik fel. A korszerű radioizotópos terápiában is ehhez hasonló készítményeket keresünk, illetve alkalmazunk.

## ALKALMAZOTT RADIOAKTÍV ELEMÉK (4)

A radioaktív elemek biológiai hatékonyságát sugárfizikai tulajdonságaik határozzák meg, úgymint bomlásuk típusa, energiája, illetve a sugárzás felezési ideje. A részecskesugár-

zó izotópok esetében az energiaelnyelődés igen rövid távon (béta – elektron – sugárzás esetén néhány milliméter, alfa – He-atommag – sugárzásnál 50–90 mikron) bekövetkezik, környezeti sugárterhelést inkább csak a célszervbe nem kötődő, a biológiai eliminációs mechanizmussal a szervezetből kiválasztódó izotóp okoz. A sugárzás energiája szempontjából a MeV körüli nagyságrendet részesítjük előnyben. A felezési idő tekintetében az 1-2 hetes időtartamot preferáljuk, ami elegendő a megfelelő hatás kifejtéséhez anélkül, hogy az egészséges szervek működését veszélyeztetnénk, melyre az individuálisan azért különböző sugárérzékenység miatt lehet szükség. Amennyiben részecskesugárzás mellett az adott radioizotópnak gamma-sugárzó (nagy áthatolóképességű) komponense is van, a készítmény eloszlását képalkotó berendezéssel ábrázolhatjuk, illetve egy teszt dózissal a kezeléshez szükséges aktivitásmennyiséget (dozimetria) egyénre szabottan is meghatározhatjuk. Tisztán részecskesugárzó izotópok esetén az adott elem gamma-sugárzó izotópját használjuk dozimetriára. A terápiában manapság leggyakrabban használt terápiás izotópokat és azok fizikai tulajdonságait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

**1. táblázat.** A radioizotópos terápiában használt fontosabb radionuklidok

Radio-nuklid	T 1/2	Bomlás	Energia max. (MeV)	Távolság max. (mm)
90-Y	2,67 nap	béta	2,28	12,0
188-Re	0,71 nap	béta, gamma	2,12	10,8
166-Ho	1,12 nap	béta, gamma	1,854	9,0
89-Sr	50,5 nap	béta	1,463	8,0
186-Re	3,77 nap	béta, gamma	1,07	5,0
153-Sm	1,95 nap	béta, gamma	0,81	3,0
131-I	8,04 nap	béta, gamma	0,61	2,4
67-Cu	2,58 nap	béta, gamma	0,577	2,2
177-Lu	6,70	béta, gamma	0,497	1,8
213-Bi	45,6 hónap	alfa	8,0	0,1-nél kisebb
212-Bi	60,6 hónap	alfa	6-9	0,090
211-At	0,30 nap	alfa	6,0	0,065
223-Ra	11,4 nap	alfa, gamma	6,0	0,05-0,08

A terápiás célra alkalmazott izotópok zömmel reaktortermékek, előállításuk, illetve a készítmények jelölése a felhasználás helyétől általában távol történik, ezért az ilyen radiológyszereket szabályozott körülmények között kell szállítani.

A radioaktív elemeket vagy egyszerű vegyületként (pl. NaI, SrCl<sub>2</sub>, RaCl<sub>2</sub>), vagy nagyobb molekulákhoz kötve (pl. polipeptidek) alkalmazzuk. A radiofarmakonok sajátosságait az egyes eljárások során részletezzük.

## DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOK KEZELÉSE RADIOJÓDDAL

A radiojód-kezelés jelentősége a differenciált pajzsmirigy-rákok ellátásában az elmúlt mintegy 70 évben lényegében nem változott. A pajzsmirigy-rákok kialakulásának gyakorisága azonban nem tisztázott okok miatt nő (a környezeti háttérsugárzás változásaitól bizonyítottan függetlenül), és a daganatokat a korszerű képalkotó eljárásoknak köszönhetően egyre korábban fedezzük fel. A radiojód-kezelés szükségessége a differenciált pajzsmirigy-rákok gyógyításában talán egyedül az 1 cm-nél kisebb daganatok esetében képezi mérlegelés tárgyát. Több ajánlás a mérleghatár mellett más szempontokat is figyelembe vesz az ún. low-risk csoport elkülönítésében, de az erre vonatkozó adatok ellentmondásosak, a betegek ellátásában közreműködő szakemberek együttműködése és bevált gyakorlata döntheti el a pontos terápiás stratégiát. A teljes thyreoidectomiát követően végzett radiojód-abláció egyértelműen segít a betegség kezdeti stádiumának meghatározásában és a beteg további követésében. A differenciált pajzsmirigy-rákok kedvező prognózisát (átlagos 10 éves túlélés 85%) egyértelműen a kezdeti sebészi beavatkozás és a radiojód-kezelés határozza meg. A 10–30%-ban előforduló recidíva ellátásában is alapvető a sebész és a nukleáris medicinában járatos szakember együttműködése. A betegség multidiszciplináris ellátásában utalunk az Amerikai és Európai Pajzsmirigy Szövetség (ATA, ETA) és a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ajánlásaira (5–9). A radiojódot az inaktív jóddal egyezően aktív transzporttal nátrium/jód-szimporterrel keresztül veszi fel a folliculáris sejt, ahol a thyroide-peroxidáz hatására oxidálódik, és a pajzsmirigyhormonokba épül be. A folyamatot a TSH szabályozza. Az ablációra javasolt aktivitás felnőttekben 1–5 GBq, metasztázisok esetében akár többször 3,7–7,4 GBq, de ennél nagyobb aktivitású <sup>131</sup>I izotóp beadására is sor kerülhet. A készítményt éhgyomorra, per os juttatjuk a szervezetbe. A sejtek megfelelő TSH-stimulációját (TSH nagyobb mint 30 UI/L) hormonszubsztitúció megvonásával vagy rhTSH (Thyrogen) adásával egyaránt sikeresen biztosíthatjuk. A kezelésekre a nyitott radioaktív anyagok kezelésére vonatkozó hazai és nemzetközi előírásoknak megfelelően, speciálisan erre kiképzett személyzettel ellátott fekvőbeteg-részelekben kerülhet csak sor.

## CSONTMETASZTÁZISOK RADIOIZOTÓPOS KEZELÉSE

A csontáttétek nukleáris medicinai eszközökkel végzett kezelésére az elmúlt időszakban számos készítményt alkalmaztunk. Az eljárás lényege a csontaffin izotópok, illetve polifoszfátok megfelelő radioizotópos jelölése, me-

lyek intravénás beadást követően a ledált területen dúsulnak, és fájdalomcsillapító, illetve daganatdestruáló hatást váltanak ki (10). Az alfa-sugárzó izotópok terápiás alkalmazásához a jelentős biológiai hatás miatt eddig is nagy reményeket fűztek. Az első, manapság már szélesebb körben elérhető alfa-sugárzó <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>-ot a hormonrezisztens prosztatarákok csontáttéteinek kezelésére ajánlják (11). A rádium a periódusos rendszerben a kalciummal azonos sorban szerepel, kémiai viselkedése is ahhoz hasonló. Felfedezése az ugyancsak Nobel-díjas Marie Curie nevéhez fűződik (kétszeres Nobel-díjas, a franciaországi Rádium Intézet – ma Curie Intézet – megalapítója). Kezdeti tapasztalatok alapján más daganatfélések esetében is hatékony a készítmény, de megfelelő multicentrikus vizsgálati eredmények egyelőre csak a prosztatarákok esetében állnak rendelkezésünkre. Az irodalmi adatok szerint nem csupán a palliációban alkalmazható ez a radiofarmakon, de a betegek túlélését is javítja. A klinikai felhasználásra talán szélesebb körben elérhető és olcsóbb béta-sugárzó <sup>188</sup>Re vegyületek szintén perspektivikusak, de ezeknek a vegyületeknek az elterjedése még várat magára. A kezelések, beleértve a régebb óta elérhető csontaffin terápiás készítményekkel végzetteket (<sup>153</sup>Sm-EDTMP, <sup>186</sup>Re-HEDP, <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>) ambulánsan végezhetőek.

## MÁJDAGANATOK (PRIMER ÉS METASZTATIKUS) ARTÉRIÁS RADIOIZOTÓPOS EMBOLIZÁCIÓJA – SIRT (SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY) (12)

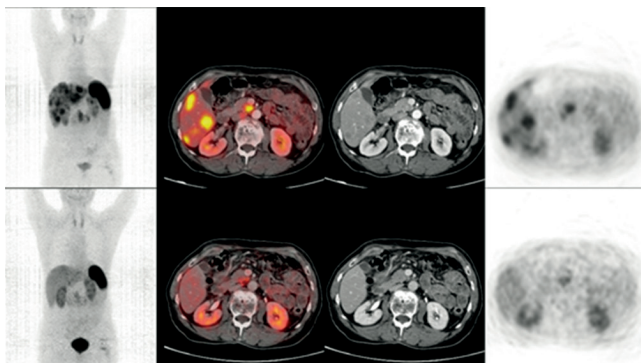
A nukleáris medicina és a daganatkezelés multidiszciplináris megközelítésének talán legszebb példája ez az eljárás, melynek lényege, hogy a daganatot ellátó artéria szelektív katéterezésével az eret radioaktív mikroszférákkal embolizálják. A terápiás hatás kettős: az embolizáció és a sugárzás szövetkárosító hatású. A terápia nem operábilis, szoliter primer vagy szekunder májtumorokban alkalmazható. A betegek kiválasztása, a megfelelő diagnosztikus tájékozódás a beavatkozás megtervezéséhez és végül a gyakorlott intervenciós radiológus és a nukleáris medicinai szakember együttműködése a siker záloga. Az alkalmazott készítmények közül a leginkább eredményesek jelenleg a <sup>90</sup>Y izotóppal jelzett mikroszférák (gyanta vagy üveg, részecskeméret: 20–60 μm). A kezelt beteg megfelelő májrezervje és jó funkcionális állapota feltétele a sikeres kezelésnek. A hepato-pulmonális és hepato-gasztrointesztinális shunt nagyságát <sup>99m</sup>Tc-MAA (albumin-makroaggregátum) intraartériás beadásával és SPECT (SPECT/CT) leképezéssel határozzuk meg. A dozimetria individuálisan történik a tumor nagysága és a készítmény shunttöltődése szerint. Májmetasztázisok esetén

az onkológiai státusz felmérésében és a kezelést követően a terápia kimenetelének megítélésében az FDG PET/CT van segítségünkre. A 90-Y-mal szerzett kedvező tapasztalatok mellett 188-Re, ill. 166-Ho izotópok alkalmazhatóságát is vizsgálják.

## NEUROENDOKRIN TUMOROK RADIOIZOTÓPOS KEZELÉSE

A neuroendokrin tumorok nem tartoznak a leggyakoribb rosszindulatú betegségek közé, de előfordulásuk az utóbbi időben végzett felmérések szerint nő. A szomatostatinreceptorok nem csupán a neuroendokrin tumorokban expresszálódnak, de ezekben a daganatokban mindenképpen gyakrabban. A terápiás eljárás lényege, hogy az intravénásan a szervezetbe juttatott izotóphoz kötött szomatostatinanalóg a szomatostatint fokozottan expresszáló tumoros elváltozásokban dúsul, és itt fejt ki szövetdestruáló hatását. A kezelés itt is komplex, amiben a jelzett szomatostatinanalógokkal végzett diagnosztikus vizsgálatoknak és a terápiának egyre nagyobb a jelentősége. Jelenleg 5-féle szomatostatinreceptort különböztünk meg. A radioaktív izotópokkal jelzett peptidkészítmények (DTPAOC, DOTATOC, DOTALAN, DOTABOC, DOTANOC, DOTATATE) (13, 14) affinitása is különbözik az egyes receptorokhoz. A leggyakoribb az sst2, sst3 és sst5 receptorokhoz a kötődés. Az affinitás az egyes receptorokhoz az egymástól eltérő daganattípusok esetében különböző radiofarmakkal végzett kezelés lehetőségét is felveti. A radioizotópos kezelést megelőzően a betegek szomatostatinanalógokkal végzett kezelését fel kell függeszteni, mivel ezek a radioaktív készítmények receptorkötődését blokkolják. Az alkalmazott terápiás jelölő izotópok a béta-sugárzó 90-Y és a 177-Lu. A beavatkozással izotópterápiás osztályon végezhető (1. ábra).

**1. ábra.** FDG PET/CT-vizsgálat eredményképei. PRRT (peptidreceptor radionuklid terápia) előtt – felső sor – és utána – alsó sor



## MIBG-TERÁPIA

A neuroektodermális tumorok kezelése 131I-MIBG-vel az 1980-as évektől ismert eljárás. A metajód-benzilguanidin (MIBG) egy noradrenalinanalóg. Felvétele és tárolása a neuroszekretoros idegvégződésekből azonos az adrenerg vegyületekével, de a sejten belül nem metabolizálódik, így jótékony terápiás hatását specifikusan fejt ki. A kezelések indikációi: inoperábilis phaeochromocytoma, paraganglioma, carcinoid, neuroblastoma III-as vagy IV-es stádiumban, illetve kiújuló vagy metasztatizált medulláris pajzsmirigyák (15). A daganatok MIBG-felvételéről először diagnosztikus teszt dózissal bizonyosodunk meg. A kezelések előtt meg kell győződni a veseműködés és a csontvelő kielégítő állapotáról. A radiofarmakonfelvételt befolyásoló gyógyszereket 1–3 nappal a kezelés előtt ki kell hagyni, és 10–15 nappal a kezelés után lehet a gyógyszerelésbe ismét bevezetni. A kezelés eredményességét képalkotó eljárásokkal ellenőrizzük. Tekintettel arra, hogy az indikációs listában szereplő daganatok sokszor szomatostatinreceptorokat is expresszálnak, a további kezelési stratégiában az ilyen analógokkal végzett radioterápiák tovább növelik a klinikai hatékonyságot. Az eljárás fekvőbetegosztályon végezhető.

## RADIOIMMUNTERÁPIÁK

A radioaktív izotóppal jelölt tumorspecifikus ellenanyagokkal végzett kísérletek viszonylag hosszú múltra tekintenek vissza. A daganatterápiás hatás eléréséhez szükséges olyan tumorspecifikus antigének megtalálása, melyek vagy csupán a tumorban, de mindenképpen a tumorban nagyobb arányban expresszálódnak, mint a normális szövetekben. A következő lépés olyan ellenanyag kifejlesztése, ami specifikus módon és nagy aktivitással alkalmas a radioizotóp célbajuttatására. A megfelelő jelölő izotóppal szemben stabil kötődés és megfelelő terápiás sugárzási karakterisztika az elvárás. Annak elenére, hogy a legkülönbözőbb daganatok kezelésére sikerült megfelelő immunterápiás készítményt előállítani, a tumorspecifikus antigének változékonysága miatt ez a megközelítés csak szelektív (4). Az ilyen kezelésekre specializálódott intézmények az alkalmas betegeket ilyen szempontból kénytelenek voltak jelentősen megszűrni, ami ahhoz is vezetett, hogy a tudományos világ a kedvező eredményeket csak nehezen hitte el. Az első komerciálisan is elérhető terápia a non-Hodgkin-lymphomák CD20+ eseteiben valósult meg. A 90-Y-ibrítumomab tiuxetan (Európában Zevalin) az inaktív készítménnyel együtt adva hatékonynak bizonyult (16). Az irodalom 80–100% ORR-ről (overall response rate) számol be. Az

eljárás azonban nem egyszerű, a betegek megfelelő előválogatására itt is szükség van, az ismételt kontrollok, a csontvelő-depressziótól való félelem sok szakembert visszatart a kezelésektől. Autológ őssejt-transzplantáció előtt mieloablációra is használható a készítmény, de ennek alkalmazásához a szükséges protokollok még hiányoznak.

A radioimmunoterápiák egy másik, a szélesebb körű klinikai bevezetéshez talán legközelebb álló alkalmazása a posztatarákok kezeléséhez kapcsolódik (17, 18). A prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) a prosztata epiteliális sejtjei expresszálják. A komplex molekulának intracelluláris, transzmembrán és extracelluláris része egyaránt van. A diagnosztikus és terápiás célra megfelelő antitestek közül az intra- és extracelluláris antigénrészhez kötődő radiofarmakonokat fejlesztettek ki. A kezdeti eredmények igen reménykeltőek. Jelenleg multicentrikus vizsgálatok folynak néhány készítménnyel, így hamarosan kiderül, melyik vegyület lesz alkalmas a prosztatarákok hatékony kezelésére.

## A NUKLEÁRIS MEDICINA EGYÜTTMŰKÖDÉSE A TÁRSSZAKMÁKKAL

A radioizotópok orvosi felhasználása, kezelése, az aktív hulladék megfelelő eltávolítása speciális ismereteket igényel. A terápiás felhasználás nem csupán a radioaktív anyagokkal kapcsolatos eljárások általános ismeretét, hanem a diagnosztikán túlmenő klinikai ismereteket is megkövetel. A szerteágazó felhasználás, a mellékhatások felismerése, a betegek követése és kezelése több szakterületen belül is szükségessé teszi a megfelelő tájékozottságot (onkológia, urológia, endokrinológia, hepatológia, hematológia, sebészet, intervenció radiológia stb.). A beavatkozások indokoltságához a klinikummal a szoros együttműködés elengedhetetlen. A radiojód-kezelést leszámítva a radioizotópos terápiákat általában későn, mint végső lehetőséget alkalmazzák, helytelenül, a toxikus onkológiai gyógyszeres kezelések így megelőzik a nukleáris medicina terápiás beavatkozásait. A mellékhatások ilyenkor jelentősebbek, a szervek, elváltozások sugárérzékenysége már kisebb. A daganatok sugárérzékenységének növelésére a megfelelő gyógyszerelés csak az alapbetegségek fegyelmbevételével történhet. Nagymértékben befolyásolja tehát a radioaktív kezelés eredményességét az eljárás kezelési stratégiába történő időbeli elhelyezése. A terápiát kísérő esetleges szövődmények elhárításában is sokszor a társszakmák közös fellépése indokolt. Az együttműködés

tehát elengedhetetlen. A korszerű ellátás érdekében a nukleáris medicina szakembereinek bevonása az onkoteamek munkájába alapfeltétel.

## IRODALOM

1. Levi H. George de Hevesy, Life and Work. Hilde Levi/Rhodos, Copenhagen, 1985
2. Glenn T. Seaborg. [https://en.wikipedia.org/wiki/Glenn\\_T.\\_Seaborg](https://en.wikipedia.org/wiki/Glenn_T._Seaborg)
3. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy, effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA* 132:838–847, 1945
4. Aktolun C, Goldsmith SJ (eds). *Nuclear Medicine Therapy*. Springer, New York, Heidelberg, Dordrecht, London 2013
5. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. [http://eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_ther\\_259\\_883.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_ther_259_883.pdf), 2008
6. Freeman LM, Blafox D (eds). Controversies and changing concepts in thyroid cancer management. *Semin Nucl Med* 41:81–148, 2011
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1214, 2009
8. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803, 2006
9. Tuttle RM. Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology, thyroid cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf), 2010
10. Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. [http://eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_treatment.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_treatment.pdf), 2008
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223, 2013
12. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. [http://eanm.org/publications/guidelines/EANM\\_liver\\_treatment\\_guidelines\\_2012.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/EANM_liver_treatment_guidelines_2012.pdf), 2011
13. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:5–19, 2015
14. Bodei L, Kidd M, Baum RP, et al. PRRT: Defining the paradigm shift to achieve standardization and individualization. *J Nucl Med* 55:1753–1756, 2014
15. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1039–1047, 2008
16. Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, et al. EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with <sup>90</sup>Y-radio-labelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). [http://eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_ther\\_radioimmun.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_ther_radioimmun.pdf), 2006
17. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (<sup>124</sup>I)/(<sup>131</sup>I)-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1280–1292, 2014
18. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 19:5182–5191, 2013