

NUKLEARNA MEDICINA – DIAGNOSTIKA IN TERANOSTIKA

Asist. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

Izvleček

Nuklearna medicina ima pomembno vlogo v obravnavi številnih rakavih obolenj, trenutno predvsem pri potrditvi diagnoze in zamejitvi bolezni. Pri načrtovanju in oceni uspešnosti bolniku prilagojenega zdravljenja bo imela naraščajočo vlogo s širšo uporabo že znanih in nekaterih novih radiofarmakov ter s kompleksno analizo slikovne informacije, razširila pa se bo tudi uporaba nuklearne medicine v zdravljenju rakavih obolenj.

Uvod

Nuklearna medicina ima kot veda, ki omogoča funkcijsko oziroma presovno oceno organov in tkiv, že sedaj pomembno vlogo v obravnavi številnih malignih bolezni. Slikovna diagnostika v sklopu nuklearne medicine običajno le dopolnjuje ustaljeno radiološko in citološko oziroma patohistološko diagnostiko pri postavitvi diagnoze maligne bolezni, osrednjo vlogo pa ima v izhodiščni ali ponovljeni zamejitvi bolezni, oceni odgovora na zdravljenje in pri sumu na ponovitev bolezni; na podlagi funkcijske informacije tudi načrtujemo in prilagajamo nekatere oblike zdravljenja rakavih bolezni, kot je zunanje obsevanje. Čeprav tukaj pomislimo predvsem na pozitronske (PET – positron emission tomography; pozitronska izsevna tomografija), s fluorom-18 (^{18}F) označene radiofarmake, v prvi vrsti fluorodeoksiglukozo (^{18}F -FDG), pa vsakodnevno še vedno uporabljamo tudi enofotonske (SPECT – single photon emission computed tomography; enofotonska izsevna tomografija) radiofarmake, kot na primer s tehnejem-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) označene bisfosfonate za scintigrafijo skeleta. Zdravljenje malignih bolezni v sklopu nuklearne medicine predstavlja predvsem uporaba radioaktivnega joda pri diferenciranem raku ščitnice (jod-131, ^{131}I), bistveno manj pa je rutinske uporabe drugih radionuklidov oziroma radiofarmakov; uveljavlja se predvsem uporaba sevalcev beta (predvsem lutecij-177, ^{177}Lu) v zdravljenju nevroendokrinih tumorjev, v manjši meri uporaba sevalcev alfa (radij-223, ^{223}Ra) pri kostnih zasevkih raka prostate, radioimunoterapija limfomov z Zevalinom® (z itrijem-90 (^{90}Y), označenim anti-CD20 protitelesom/ibritumomab tiuksetan) se predvsem iz razlogov omejene dostopnosti in cene ni širše uveljavila. Vendar pa tako na področju nuklearnomedicinske slikovne diagnostike kot tudi zdravljenja pri-

čakujemo v naslednjem desetletju uporabo novih ali pa širšo uporabo znanih radiofarmakov.

Radiofarmaki

Med pozitronskimi radiofarmaki je ^{18}F -FDG, ki odraža v rakavih tkivih pogosto povišan privzem in **presnovo glukoze**, še vedno daleč najširše uporabljan pozitronski radiofarmak. Vendar pa presnova glukoze pri nekaterih rakavih boleznih, posebno pri dobro diferenciranih oblikah, pogosto ni povišana; obnem je lahko presnova glukoze povišana tudi v benignih, predvsem vnetnih procesih. Zato se v klinični praksi vse pogosteje uveljavljajo tudi drugi pozitronski radiofarmaki, ki odražajo druge, pri nekaterih rakavih boleznih bolj specifične procese.

^{18}F -fluoroholin, radiofarmak, ki odraža presnovo fosfolipidov v celični membrani, je že uveljavljen radiofarmak v obravnavi raka prostate [jadvar], večinoma dobro diferenciranega malignoma z nizkim privzedom ^{18}F -FDG. ^{18}F -flurotimidin (^{18}F -FLT), nukleotidni analog, odraža **sintezo nukleinskih kislin** in posledično proliferativno aktivnost tkiv. V primerjavi z ^{18}F -FDG bolje napove uspešnost zdravljenja že izhodiščno ali med zdravljenjem. ^{18}F -fluoroetiltirozin (^{18}F -FET) je aminokislinski analog, ki odraža proliferativno aktivnost tkiv preko privzema aminokislin in odraža **sintezo beljakovin**. Posebno uporaben je pri primarnih možganskih tumorjih (gliomih), pri katerih je pri dobro diferenciranih oblikah boleznih privzem ^{18}F -FDG nizek, možgani pa že fiziološko izdatno kopičijo glukozo kot preferenčni presnovni substrat. Predvsem je uporaben v razlikovanju strukturnih sprememb po zdravljenju od ponovitve bolezni ter pri izhodiščni opredelitvi sumljivih lezij v CZS, na podlagi dinamike privzema radiofarmaka pa je mogoče sklepati o stopnji diferenciranosti tumorja. Vedno pogosteje pa uporabljamo tudi z galijem-68 (^{68}Ga) označene radiofarmake (na primer ^{68}Ga -DOTATATE/TOC/NOC, somatostatinski analog v obravnavi neuroendokrinih tumorjev, ^{68}Ga -PSMA, peptid s specifično vezavo na za prostato specifičen membranski antigen; podrobneje sta obravnavana v poglavju o teranostiki), ki jih pripravljamo na oddelku z generatorjem germanij-galij ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$); zahtevno znanje t. i. in-house priprave radiofarmakov odtehta neodvisnost od zunanega dobavitelja in možnost označevanja vrste klinično zanimivih molekul.

Spremljevalna diagnostika (companion diagnostics)

Biološki označevalec (biomarker) je definiran kot "biološka molekula, ki jo najdemo v krvi ali drugih telesnih tekočinah ali tkivih in je znak normalnega ali patološkega procesa, stanja ali bolezni". Namen bolniku prilagojenega, ciljnega zdravljenja rakave bolezni je ugotavljanje terapevtskih tarč in posledično

uporaba zdravil, za katere je najbolj verjetno, da bodo ob tarčnem delovanju učinkovita. Sorodna potreba je možnost spremljanja učinka ciljanega zdravljenja na terapevtsko tarčo in posledične učinkovitosti. Prvim biooznačevalcem pravimo napovedni biooznačevalci (predictive biomarkers), drugim farmakodinamični biooznačevalci oziroma biooznačevalci odgovora (pharmacodynamic/response biomarkers).

Uveljavljene biooznačevalce, ki jih uporabljamo v onkologiji, običajno pridobimo z odvzemom citološkega oziroma histološkega vzorca bolezni. Odvzet vzorec zaradi heterogenosti celičnih populacij rakavih celic lahko pomanjkljivo predstavlja biološke lastnosti celotne tumorske mase, obenem pri napredovalnem stadiju zaradi števila in tehnične dostopnosti razsejanih lezij pogosto ni mogoče pridobiti celotne biološke slike bolezni. Molekularna slikovna diagnostika se zaradi svojih številnih prednosti, kot je dostopnost, neinvazivnost, ponovljivost in možnost sledenja poteka bolezni, slikanja celega telesa in ugotavljanja biološke heterogenosti bolezni, uveljavlja kot klinično uporaben napovedni biooznačevalec in biooznačevalec odgovora na zdravljenje.

Primer uporabe radiofarmaka kot napovednega biooznačevalca je ^{18}F -fluoroestradiol (^{18}F -FES) v obravnavi raka dojke. Radiofarmak se analogno z estradiolom veže na plazemske transportne beljakovine in **estrogenske receptorje (ER)**, pomembne tarče v zdravljenju raka dojke. Dokazano z imunohistokemijo kot zlatim standardom prikaže prisotnost in gostoto izraznosti ER v tarčnem tumorskem tkivu (primarnem tumorju in zasevkih); pričakovano je izraznost ER pri posamezni bolnici pogosto nehomogena. Klinično verjetno najpomembnejša je visoka negativna napovedna vrednost izraznosti ER na tarčnem tkivu glede odgovora na hormonsko zdravljenje (tako za prvo zdravljenje z namenom ozdravitve kot pri ponovitvi oz. napredovanju bolezni), manj obsežni pa so podatki, ki napovedujejo tudi možnost uporabe ^{18}F -FES kot biooznačevalca odgovora na zdravljenje, če preiskavo ponavljamo. Običajni, najpogosteje uporabljeni slikovni biooznačevalec odgovora na zdravljenje je tudi pri raku dojke sicer ^{18}F -FDG. Zgodnji povišani privzem radiofarmaka ob stimulaciji ER oziroma znižan privzem radiofarmaka ob znižanju koncentracije estrogena v plazmi napove odgovor na zdravljenje. Biološko odgovor na zdravljenje pomeni znižano proliferacijsko celično aktivnost v tumorskem tkivu, kar pomeni, da ^{18}F -FDG kot presnovni in le posredno proliferacijski biooznačevalec ne predstavlja optimalne izbire za ta namen. Radiofarmaki, ki bolj neposredno odražajo proliferacijsko aktivnost, kot na primer ^{18}F -fluorotimidin (^{18}F -FLT), nukleotidni analog (odražanje sinteze nukleinskih kislin), se zato vedno pogosteje uporabljajo.

Drug značilen primer uporabe radiofarmaka kot napovednega biooznačevalca pri istem bolezenskem procesu so radiofarmaki, ki se vežejo na **receptor tirozin kinaze HER2**, prav tako pomembne tarče v zdravljenju raka dojke. V ta namen so bili razviti tako SPECT- kot PET- radiofarmaki (^{111}In -trastuzumab oziroma ^{89}Zr -trastuzumab), za katere je zaradi farmakokinetike (protitelo kot

velika molekula in posledično dolg čas kroženja v plazmi, počasna tarčna vezava, nespecifična vezava) značilna uporaba radionuklidov z dolgo razpolovno dobo (indij-111, ^{111}In ; cirkonij-89, ^{89}Zr). To slabost so odpravili novejši radiofarmaki z manjšo molekulsko maso (primer: fragmenti protiteles – ^{68}Ga -DOTA-F(ab0)2-trastuzumab, tako imenovane affibody molekule – ^{68}Ga -DOTA[0]-Z[HER2:342-pep2] [ABY-002]). Kot v predhodno opisanem modelu tarčnega molekularnega slikanja ER so tudi pri tarči HER2 že v uporabi napovedni biooznačevalci (^{89}Zr -trastuzumab) [gaykema] in biooznačevalci odgovora na zdravljenje (^{18}F -FDG, Neo-ALTT0), v nekaterih raziskavah tudi v kombinaciji (ZEPHYR).

Molekularna slikovna spremljevalna diagnostika ima gotovo izjemen potencial za klinično uporabo. Predpogoj za slednje pa je dostopnost radiofarmakov (predvsem napovedni slikovni biooznačevalci so pogosto dostopni le v sklopu kliničnih študij), validacija radiofarmakov kot biooznačevalcev (citologija, histologija oziroma imunohistokemija kot zlati standard), validiran protokol slikanja (pridobljeni podatki o privzemu radiofarmaka v tarčnem tkivu so običajno predstavljeni v obliki semikvantitativnega indeksa – standardized uptake value, SUV; indeks mora biti za klinično uporabo robusten in ponovljiv) in validacija klinične uporabnosti radiofarmakov kot biooznačevalcev v kliničnih študijah.

Teranostika (theranostics)

Teranostika v ožjem smislu pomeni uporabo enakega vektorja za diagnostiko in terapijo. V nuklearni medicini je vektor običajno peptid, ki se v telesu razporeja glede na svoje farmakodinamične in farmakokinetične lastnosti; pogosto gre za vezavo na specifične receptorje. Na vektor je vezan radionuklid, ki je za diagnostične namene sevalec gama (SPECT; na primer ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$) ali pozitronski sevalec (PET; na primer ^{68}Ga), za terapevtske namene pa običajno sevalec beta. Z uporabo diagnostičnega radiofarmaka opredelimo prisotnost in gostoto tarč v tarčnem tkivu, na katere nato z uporabo terapevtskega radiofarmaka ciljano vplivamo. Ponovljena preiskava z diagnostičnim radiofarmakom po zdravljenju s terapevtskim radiofarmakom običajno omogoča tudi oceno učinkovitosti zdravljenja, torej lahko diagnostični radiofarmak uporabljamo v spremljevalni diagnostiki kot napovedni biooznačevalac in biooznačevalac odgovora na zdravljenje.

Najenostavnejši primer teranostike je uporaba joda-131 (^{131}I), kombiniranega sevalca beta in gama v diagnostiki in zdravljenju **diferenciranega raka ščitnice**; v diagnostične namene lahko uporabimo tudi sevalec gama jod-123 (^{123}I). Drug značilen primer je uporaba metajodobenzilguanidina ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG), strukturnega analoga noradrenalina v diagnostiki in zdravljenju nekaterih **nevroendokrinih tumorjev (NET)**, z izvorom v avtonomnem živčevju, najpogosteje nevroblastoma. Model, ki je v nuklearni medicini in medicini

nasploh teranostiko uveljavil, pa je diagnostika in zdravljenje **nevroendokrinih tumorjev** [kwekkeboom]. Peptid, somatostatinski analog – agonist, se z visoko afiniteto veže na somatostatinske receptorje, izražene na tarčnem tumorskem tkivu, in se internalizira v tumorski celici. V diagnostične namene je peptid (DOTA-TOC/TATE) označen z diagnostičnim radionuklidom (^{68}Ga), v terapevtske namene pa s sevalcem beta (itrij-90, ^{90}Y ; lutecij-177, ^{177}Lu); govorimo o idealnem teranostičnem paru (najpogosteje $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) za peptidno receptorsko radionuklidno terapijo (PRRT). Začetek PRRT sega v leto 1996 (prvi bolnik, zdravljen z ^{90}Y -DOTA-TOC). Glede na podatke iz literature je bilo skupno zdravljenih že preko 2.500 bolnikov [sabet], v zadnjem času predvsem z ^{177}Lu -DOTA-TATE kot radiofarmakom izbire (nižja nefrotoksičnost in hematotoksičnost, možnost sočasnega slikanja celega telesa za potrebe dozimetrije zaradi sočasne emisije gama); odgovor na zdravljenje opažamo pri več kot tretjini bolnikov.

Uporaba PRRT v sklopu obravnave NET je indicirana pri napredovali, razsejani, vendar dobro ali zmerno diferencirani bolezni, ki ne odgovarja (več) na zdravljenje s somatostatinskimi analogi. Preliminarni rezultati raziskave NETTER-1, pri kateri so bili bolniki z napredovalim NET randomizirani v skupino, ki je prejela visok odmerek somatostatinskega analoga, ter skupino, ki je prejela PRRT (^{177}Lu -DOTA-TATE) ob standardnem odmerku somatostatinskega analoga, bodo verjetno pomenili premik PRRT v zdravljenje izbire, saj je ob tovrstnem zdravljenju čas do napredovanja bolezni krajši in celotno preživetje pomembno višje. Uporabnost PRRT je potencialno učinkovita tudi v drugih kliničnih kontekstih, na primer kot neoadjuvantno zdravljenje ali pa po predhodni kemosenzitizaciji. Poleg zgodnejše uporabe PRRT lahko pričakujemo tudi uporabo kombinacije radionuklidov (^{177}Lu in ^{90}Y), saj je ta zaradi različnega dosega v tkivu najverjetneje učinkovitejša pri zasevkih različne velikosti. Ciljano delovanje na zasevke, ki so najpogostejši v jetih, je možno ojačati z znotrajžilno injekcijo radiofarmaka, kar pa zahteva sodelovanje interventnega radiologa. Nekoliko paradokсно je vezava na somatostatinske receptorje učinkovitejša in časovno stabilnejša z uporabo receptorskih antagonistov v nasprotju s standardno uporabljanimi agonisti kljub odsotnosti internalizacije; posledično je verjetno tudi učinkovitost antagonistov v terapevtskem kontekstu višja. Končno je možno namesto sevalcev beta uporabiti sevalce alfa (na primer bizmut-213, ^{213}Bi ; aktinij-225, ^{225}Ac ; astat-211, ^{211}At), kar pomeni uporabo bistveno višjih energij ob dosegu, ki ne presega premera celice.

Poleg širše (tudi kombinirane) in zgodnejše uporabe PRRT lahko zaradi uspešnosti modela idealnih teranostičnih parov pričakujemo prenos koncepta na druga bolezenska stanja: posebno v zadnjih letih se je uveljavil peptid z vezavo na za prostato specifičen membranski antigen (PSMA), ki je prekomerno izražen na tumorskem tkivu raka prostate. V molekularni slikovni diagnostiki se je ^{68}Ga -PSMA že uveljavil kot visoko senzitivni in specifičen radiofarmak in v ta namen izrinja ^{18}F -fluoroholin, PRRT pri napredovalem raku prostate z

uporabo ^{177}Lu -PSMA pa je bila v zadnjih nekaj letih že učinkovito uporabljena pri nekaj sto bolnikih. V literaturi že najdemo prva poročila o analogni uporabi primerljivih teranostičnih parov pri hematoloških obolenjih (na primer ^{68}Ga -pentiksafor/ ^{177}Lu -pleriksafor pri difuznem plazmocitomu). Ugodnejša kinetika manjših molekul (F'ab fragment, affibody) v primerjavi s celimi protitelesi, že opisana v prejšnjem poglavju, predstavlja privlačno možnost razvoja imunoradioterapije v smeri teranostike in spremljevalne diagnostike, saj trenutno ni v široki uporabi (Zevalin®).

Analiza teksture tkiva (texture analysis) in radiomika (radiomics)

Analiza teksture tkiva in radiomika predstavljata poskus neinvazivne ocene značilnosti rakavega tkiva glede bioloških (molekularnih, genetskih) lastnosti in sestave, predvsem področne raznolikosti (heterogenosti) z uporabo slikovne diagnostike. Postopek vključuje različne vrste matematične analize, ki iz slikovnih podatkov pridobi dodatne informacije, nevidne običajni vizualni analizi. Na področju radiološke tomografske diagnostike (računalniška tomografija, magnetna resonanca) so že na voljo analize, ki na podlagi radiomske analize dovoljujejo neinvazivno diferenciacijo med rakavim in normalnim tkivom, histološkimi podtipi ter stopnjo diferenciranosti rakavega tkiva ter oceno napovedi odgovora na zdravljenje in prognozo. Primerljive analize so nekoliko kasneje nastale tudi z uporabo nuklearnomedicinske slikovne diagnostike, predvsem PET/CT z ^{18}F -FDG. Pri različnih vrstah raka radiomske značilnosti korelirajo s patohistološko analizo kot zlatim standardom, napovedujejo odgovor na zdravljenje in morebitno odpornost, lokalno ponovitev, prognozo bolnikov. Vendar pa je uporaba analize teksture in radiomskih značilnosti kompleksna in ni standardizirana, zato v bližnji prihodnosti ni pričakovati, da bi postala del rutinske obravnave, bo pa predmet aktivne raziskovalne dejavnosti v naslednjem desetletju.

Zaključek

V prihodnjem desetletju se bo vloga nuklearne medicine kot funkcijske slikovne diagnostike okrepila z uporabo radiofarmakov, ki bodo zmožni prikazati presnovne procese, ki so pri nekaterih oblikah rakave bolezni bolj povedni (senzitivni, specifični) kot široko sprejeta presnova glukoze in ustrezni radiofarmak, ^{18}F -FDG. Trenutno uporabljamo nuklearnomedicinske preiskave predvsem v potrditvi prisotnosti bolezni in njeni zamejitvi; v prihodnosti bodo slednje imele precej bolj aktivno vlogo v načrtovanju in spremljanju uspešnosti zdravljenja, pričakujemo pa tudi, da bodo nuklearnomedicinske metode zdravljenja rakavih bolezni v bistveno širši uporabi.

Viri

1. Al-Kadi O.S., Watson D. Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2008; 55:1822- 1830.
2. Apostolova I., Wedel F., Brenner W. Imaging of Tumor Metabolism Using Positron Emission Tomography (PET). *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2016; 207: 177-205.
3. Baum R.P., Prasad V., Müller D., Schuchardt C., Orlova A., Wennborg A. et al.. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic ^{111}In - or ^{68}Ga -labeled affibody molecules. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010; 51:892- 897.
4. Beylgeril V., Morris P.G., Smith-Jones P.M., Modi S, Solit D., Hudis C.A. et al.. Pilot study of ^{68}Ga -DOTA-F(ab')₂-trastuzumab in patients with breast cancer. *Nuclear medicine communications*. 2013; 34: 1157-1165.
5. Bollineni V.R., Kramer G.M., Jansma E.P., Liu Y., Oyen WJG. A systematic review on [(18)F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2016; 55: 81-97.
6. Buvat I., Orhac F., Soussan M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56: 1642-1644.
7. Capala J., Bouchelouche K. Molecular imaging of HER2-positive breast cancer: a step toward an individualized 'image and treat' strategy. *Current opinion in oncology*. 2010; 22: 559-566.
8. Chen W., Giger M.L., Li H., Bick U., Newstead G.M. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magnetic resonance in medicine*. 2007; 58: 562-571.
9. Chicklore S., Goh V., Siddique M., Roy A., Marsden P.K., Cook GJR. Quantifying tumour heterogeneity in ^{18}F -FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013; 40: 133-140.
10. Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G., Brouwers A.H., Jager P.L., de Jong JR et al.. Biodistribution of ^{89}Zr -trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010; 87: 586-592.
11. Eary J.F., O'Sullivan F., O'Sullivan J., Conrad E.U. Spatial heterogeneity in sarcoma ^{18}F -FDG uptake as a predictor of patient outcome. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008; 49: 1973-1979.
12. El Naqa I., Grigsby P., Apte A., Kidd E., Donnelly E., Khullar D. et al..

- Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern recognition*. 2009; 42: 1162-1171.
13. Gebhart G., Gámez C., Holmes E., Robles J., Garcia C., Cortés M. et al.. ¹⁸F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013; 54: 1862-1868.
 14. Gebhart G., Lamberts L.E., Garcia C., et al. PET/CT with ⁸⁹Zr-trastuzumab and ¹⁸F-FDG to individualize treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) in metastatic HER2-positive breast cancer (mBC). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014(suppl).
 15. Ginj M., Zhang H., Waser B., Cescato R., Wild D., Wang X. et al.. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103: 16436-16441.
 16. Henriksson E., Kjellen E., Wahlberg P., Ohlsson T., Wennerberg J., Brun E. 2-Deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer research*. 2007; 27: 2155-2159.
 17. Herrmann K., Schottelius M., Lapa C., Osl T., Poschenrieder A., Hänscheid H. et al.. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; 57: 248-251.
 18. Kido S., Kuriyama K., Higashiyama M., Kasugai T., Kuroda C. Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas. *Journal of computer assisted tomography*. 2003; 27: 56-61.
 19. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F., Mier W., Apostolidis C., Boll R et al.. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014; 41: 2106-2119.
 20. Kratochwil C., López-Benítez R., Mier W., Haufe S., Isermann B., Kauczor H-U et al.. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocrine-related cancer*. 2011; 18: 595-602.
 21. Kurland B.F., Peterson L.M., Lee J.H., Linden H.M., Schubert E.K., Dunnwald L.K. et al.. Between-patient and within-patient (site-to-site) variability in estrogen receptor binding, measured in vivo by ¹⁸F-fluorestradiol PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of*

- Nuclear Medicine. 2011; 52: 1541-1549.
22. Linden H.M., Dehdashti F. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Seminars in nuclear medicine*. 2013; 43: 324-329.
 23. Lopci E., Nanni C., Castellucci P., Montini G.C., Allegri V., Rubello D. et al.. Imaging with non-FDG PET tracers: outlook for current clinical applications. *Insights into imaging*. 2010; 1: 373-385.
 24. Mankoff D.A., Edmonds C.E., Farwell M.D., Pryma D.A. Development of Companion Diagnostics. *Seminars in nuclear medicine*. 2016; 46: 47-56.
 25. Mankoff D.A., Farwell M.D., Clark A.S., Pryma D.A.. How Imaging Can Impact Clinical Trial Design: Molecular Imaging as a Biomarker for Targeted Cancer Therapy. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2015; 21: 218-224.
 26. Mintun M.A., Welch M.J., Siegel B.A., Mathias C.J., Brodack J.W., McGuire A.H. et al.. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*. 1988; 169: 45-48.
 27. Mortimer J.E., Dehdashti F., Siegel B.A., Trinkaus K., Katzenellenbogen J.A., Welch M.J.. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19: 2797-2803.
 28. NETTER-1 Phase III in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ^{177}Lu -DOTATATE: Efficacy and Safety Results. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2016; 14: 8-9.
 29. O'Connor JPB, Rose C.J., Jackson A., Watson Y., Cheung S., Maders F. et al.. DCE-MRI biomarkers of tumour heterogeneity predict CRC liver metastasis shrinkage following bevacizumab and FOLFOX-6. *British journal of cancer*. 2011; 105: 139-145.
 30. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G. et al.. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016.
 31. Peterson L.M., Kurland B.F., Schubert E.K., Link J.M., Gadi V.K., Specht J.M. et al.. A phase 2 study of 16α -[^{18}F]-fluoro- 17β -estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2014; 16: 431-440.
 32. Peterson L.M., Mankoff D.A., Lawton T., Yagle K., Schubert E.K., Stekholva S. et al.. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and ^{18}F -fluoroestradiol. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008; 49: 367-374.
 33. Pichler R., Dunzinger A., Wurm G., Pichler J., Weis S., Nussbaumer K. et al.. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions

- with unknown significance? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010; 37: 1521-1528.
34. Pöpperl G., Götz C., Rachinger W., Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. Value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004; 31: 1464-1470.
 35. Pöpperl G., Kreth F.W., Mehrkens J.H., Herms J., Seelos K., Koch W. et al.. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007; 34: 1933-1942.
 36. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M. et al.. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016; : .
 37. Tixier F., Le Rest C.C., Hatt M., Albarghach N., Pradier O., Metges J-P et al.. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline ¹⁸F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011; 52: 369-378.
 38. Vaidya M., Creach K.M., Frye J., Dehdashti F., Bradley J.D., El Naqa I. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012; 102: 239-245.
 39. van Essen M., Krenning E.P., Kam B.L., de Herder W.W., van Aken M.O., Kwekkeboom D.J. Report on short-term side effects of treatments with ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008; 35: 743-748.
 40. van Vliet E.I., van Eijck C.H., de Krijger R.R., Nieveen van Dijkum E.J., Teunissen J.J., Kam B.L. et al.. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56: 1647-1653.
 41. Villard L., Romer A., Marincek N., Brunner P., Koller M.T., Schindler C. et al.. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(¹⁷⁷)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 1100-1106.
 42. Wild D., Fani M., Fischer R., Del Pozzo L., Kaul F., Krebs S. et al.. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014; 55: 1248-1252.