



**ASSOCIAZIONE ITALIANA DI
MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA**

**Raccomandazioni procedurali AIMN per terapia con
radioligandi (RLT) con Lutathera® nei tumori
neuroendocrini del sistema gastroenteropancreatico
(GEP-NET)**

Estensori

Riccardo Laudicella, Matteo Bauckneht, Domenico Albano, Luca Urso, Marco Maccauro

Revisori

Angelina Filice, Mirco Bartolomei, Annibale Versari, Sergio Baldari

Versione 1, anno 2023

Scopo del lavoro	Lo scopo di questo lavoro non è quello di sostituire il materiale informativo ufficiale del radiofarmaco Lutathera®, ma di condensarne e semplificarne i contenuti per evidenziare e rendere più accessibili le informazioni, sia teoriche che pratiche, ritenute essenziali per chi si appresta (e non solo...) a erogare questa tipologia di terapia medico nucleare. Gli autori, per la stesura del presente documento, hanno considerato tre fonti di informazioni: quelle esplicitate nell’RCP di Lutathera® ([¹⁷⁷Lu]Lu-Oxodotreotide, Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto) [1], da qui in poi Lutathera, che sono state in alcune parti qui fedelmente riproposte; quelle derivanti da una profonda revisione della letteratura scientifica sul tema; infine, quelle accumulate dall’esperienza clinica di alcuni Centri italiani che, già durante il ventennio che ha preceduto lo studio di fase III denominato NETTER-1 (e la conseguente immissione in commercio di Lutathera), ha trattato centinaia di pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina con radiofarmaci sperimentali, nell’ambito di studi clinici di fase I e II. Il documento include una prima sezione teorica che ripercorre le tappe fondamentali della RLT con analoghi radiomarcanti della somatostatina nei tumori neuroendocrini attraverso l’esame della letteratura. La seconda sezione, pratico-gestionale, è stata pensata e sviluppata come la descrizione cronologica di tutti gli <i>step</i> diagnostico/terapeutici che vedono protagonista il paziente candidato a RLT con Lutathera, e contestualizza, al tempo stesso, il ruolo delle varie figure sanitarie e i principi normativi che regolano l’utilizzo di radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico.
Sezione teorica	
Preambolo	Al momento della stesura del presente documento, in Italia esistono nove centri di riferimento per la diagnosi ed il trattamento dei tumori neuroendocrini (NET), certificati dalla Società Europea dei NET (ENETS) (https://www.enets.org/list-of-coes.html) ed esiste una “Rete Tumori Rari” a cui gli specialisti coinvolti nel percorso diagnostico/terapeutico del paziente affetto da NET possono rivolgersi. Ciò consente una centralizzazione della casistica, ad oggi fondamentale nella gestione di un gruppo di patologie rare e dotate di grande eterogeneità clinica e biologica. Un ruolo importante lo svolgono anche l’associazione scientifica ItaNet (https://www.ita-net.org) e le associazioni dei pazienti. Tuttavia, il percorso diagnostico/terapeutico del paziente con sospetto NET è talora condizionato dalle decisioni del singolo medico che prende in carico il paziente o dalla scelta del paziente di richiedere pareri altrove. Su queste basi, negli ultimi anni, le principali società scientifiche afferenti alle varie aree coinvolte nel percorso diagnostico e terapeutico dei NET hanno prodotto linee guida, documenti e raccomandazioni volti a promuovere la diffusione di un percorso univoco, condiviso e validato che

	dovrebbe essere garantito su tutto il territorio nazionale, indipendentemente dall'esperienza del singolo medico o del singolo centro. Sebbene la terapia con radioligandi (RLT) sia stata impiegata per più di 20 anni nell'ambito di studi clinici, solo nel 2019 (dopo la pubblicazione dello studio di fase III NETTER-1 [2]) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'immissione in commercio del Lutathera per i pazienti affetti da tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP-NET). Le raccomandazioni procedurali sull'impiego del Lutathera della Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), sono state pertanto ideate nell'intento di standardizzare ed uniformare l'impiego di questo radiofarmaco nella RLT dei GEP-NET.
Generalità sui GEP-NET	I NET rappresentano un gruppo di neoplasie rare la cui incidenza complessiva è inferiore a sei nuovi casi per anno per 100.000 individui [3]. Originando dal sistema neuroendocrino diffuso, i NET possono svilupparsi in qualsiasi distretto corporeo, ma in due terzi dei casi insorgono nel tratto gastroenteropancreatico (GEP-NET). I GEP-NET sono classificabili in base alla sede di insorgenza, al grado di differenziazione, al grado di malignità, allo stadio di malattia alla diagnosi (TNM) e ad alcune variabili cliniche come la produzione di ormoni. Tra tutti i casi con malattia avanzata, i NET del pancreas (22%) e quelli del piccolo intestino (25%) rappresentano le forme GEP-NET più frequenti. La maggior parte dei GEP-NET sono asintomatici, scoperti casualmente e spesso già metastatici alla diagnosi. La diagnosi istologica dei GEP-NET condiziona fortemente il successivo iter diagnostico-terapeutico ed è guidata dalle indicazioni OMS del 2022 [4]. I GEP-NET mostrano generalmente un pattern "organoide", con rarissime atipie e vengono classificati in tre categorie prognostiche in base al <i>grading</i> (G1-G3, definito sulla base della conta mitotica, sulla morfologia cellulare e/o sulla valutazione del valore percentuale di espressione immunoistochimica del ki-67). In presenza di un pattern di crescita diffusa, con estese aree di necrosi e numerose atipie citologiche viene invece impiegata la definizione di carcinoma neuroendocrino (GEP-NEC), ulteriormente classificabile in NEC a piccole e grandi cellule. La diagnostica di laboratorio trova indicazione in presenza di una sindrome clinica (es. sindrome da carcinoide, sindrome di Zollinger Ellison associata a gastrinoma, iperinsulinismo, iperglucagonemia). La stadiazione nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico segue lo schema della recente classificazione TNM della WHO [5] e da ENETS [6,7]. Le tecniche di imaging raccomandate nella stadiazione sono la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM), entrambe con mezzo di contrasto. Inoltre è indicato l'impiego delle tecniche di medicina nucleare atte a verificare l'espressione di recettori per la somatostatina (in particolare di tipo 2, SSTR2) come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con gli analoghi della somatostatina marcati (^{68}Ga]Ga-DOTA-peptidi) [8] o, se non disponibile e per tumori con dimensioni ben rappresentate, la scintigrafia con [^{111}In]pentetreotide o [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]HynicTOC (Tectrotyd©).

	Nelle fasi successive di malattia, l'imaging anatomico e funzionale viene impiegato anche a scopo ristadiativo [8]. Inoltre, l'imaging dell'espressione recettoriale ha un ruolo centrale per la selezione del paziente e la pianificazione della RLT. A tal proposito, le linee guida congiunte dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM) e di quella Americana (SNMMI), indicano la PET/TC con [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-peptidi come l'imaging di prima scelta nella selezione del paziente candidato a RLT [8]. Infine, è possibile in casi selezionati (NET scarsamente differenziati o borderline o presenza di sincronismo) ricorrere all'impiego di radiofarmaci metabolici, quali il [¹⁸F]FDG e la [¹⁸F]FDOPA. In particolare, la [¹⁸F]FDG PET/TC è indicata nelle forme scarsamente differenziate (carcinomi neuroendocrini, NEC) e nei NET G3 e G2 in particolare per i pazienti che devono essere candidati a RLT per escludere lesioni mismatch (ovvero lesioni [¹⁸F]FDG-avide non captanti il tracciante recettoriale). Inoltre è dimostrato da numerosi studi il significato prognostico della [¹⁸F]FDG PET/TC [9]. In accordo alle linee guida internazionali (ENETS, ESMO, NCCN) e nazionali (AIOM/ItaNet) il trattamento di prima scelta nei pazienti con GEP-NET operabile è la chirurgia con intento radicale, in assenza di evidenze a supporto dell'utilità di terapie mediche neoadiuvanti o adiuvanti [10,11]. Pertanto, i pazienti sottoposti a chirurgia con intento radicale per GEP-NET non funzionante, che non mostrano evidenza macroscopica di malattia residua, vengono sottoposti a controlli clinico-strumentali periodici. Per quanto riguarda le terapie mediche per GEP-NET, in Italia al momento sono prescrivibili come opzione di prima scelta in pazienti con forme avanzate di NET non funzionanti, metastatici o localmente non operabili, non rapidamente progressivi, con basso Ki-67 e dotati di elevata espressione recettoriale, oppure per il controllo della sindrome clinica ormonale associata alle forme funzionanti.
Evidenze a supporto dell'uso del Lutathera nei GEP-NET	Il Lutathera ha un'alta affinità per gli SSTR2. Sebbene alla concentrazione utilizzata (circa 10 µg/mL in totale, sia per la forma libera sia per quella marcata), il peptide Oxodotreotide non eserciti alcun effetto farmacodinamico clinicamente rilevante, esso si lega alle cellule che sovraesprimono i recettori SSTR2. Il Lutezio-177 [¹⁷⁷Lu] è un radionuclide a emissione β- con profondità massima di penetrazione nel tessuto di 2,2 mm (profondità media di penetrazione 0,7 mm), sufficiente per danneggiare le cellule tumorali target con limitato effetto sulle cellule normali vicine. Sono stati pubblicati numerosi studi che hanno testato l'impiego del Lutathera in pazienti affetti da GEP-NET; tuttavia, sono stati lo studio NETTER-1 [2] ed un ampio studio olandese di sicurezza ed efficacia [12] (entrambi pubblicati nel 2017) che hanno fornito le basi per l'approvazione del trattamento con Lutathera da parte di FDA, EMA e AIFA. Il NETTER-1 [2] è uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, nel quale sono stati reclutati pazienti con NET del piccolo intestino G1 o G2 metastatici o localmente avanzati, non operabili ed in progressione dopo

terapia di prima linea con Octreotide a lunga durata (long acting) d'azione (20-30 mg), con elevata espressione di SSTR2. I 229 pazienti reclutati sono stati trattati con Lutathera in 4 somministrazioni ogni 8 settimane (dose cumulativa: 29.6 GBq) in aggiunta a long-acting Octreotide 30 mg per il controllo dei sintomi (n = 117) vs. long-acting Octreotide 60 mg ogni 4 settimane (n = 114). Nello studio, la risposta alla terapia è stata valutata ogni 12 settimane secondo i criteri Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 con Progression-Free Survival (PFS) come endpoint primario. Sono stati definiti inoltre alcuni endpoint secondari quali frequenza di risposta obiettiva (Objective Response Rate, ORR), sopravvivenza globale (Overall, Survival, OS), sicurezza e profilo di tossicità. La percentuale di PFS a 20 mesi è stata del 65.2% nel braccio sperimentale vs. 10.8% nel braccio di controllo (95%CI: 50-76.8), con una PFS mediana non raggiunta nel braccio sperimentale (95%CI: 5.8-9.1) vs. 8.4 mesi nel braccio di controllo (HR: 0.21; 95%CI: 0.13-0.33). La riduzione del rischio di progressione o morte nel braccio sperimentale è stato del 79% rispetto al braccio di controllo. Il tasso di ORR è stato del 18% nel braccio sperimentale vs. 3% nel braccio di controllo. Da notare che i pazienti con un più esteso carico tumorale epatico non hanno ottenuto lo stesso beneficio in termini di PFS [12].

Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati simili nei due gruppi; tuttavia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia transitorie di grado 3 o 4 sono state riportate rispettivamente nell'1%, 2% e 9% dei pazienti nel gruppo sperimentale rispetto a nessun paziente nel gruppo controllo. Non c'è stata, infine, nessuna evidenza di tossicità renale. Un paziente (0,9%) che aveva una storia di gammopatia monoclonale ha sviluppato citopenia e la successiva biopsia ha rilevato cambiamenti istologici coerenti con sindrome mielodisplastica possibilmente correlata alla terapia sperimentale.

Allo studio NETTER-1 sono state mosse alcune critiche, tra cui l'inclusione nel braccio di controllo di uno schema terapeutico con analogo della somatostatina a dose superiore rispetto a quella approvata (necessario, tuttavia, per evitare che i pazienti allocati nel braccio di controllo ricevessero la medesima terapia esitata in progressione). Lo studio non fornisce inoltre dati circa il numero di pazienti con sindrome clinica associata alla neoplasia e dati relativi all'impatto della RLT con Lutathera in pazienti affetti da NET di grado elevato.

I risultati dell'analisi finale dello studio NETTER-1, condotta dopo 5 anni dal reclutamento dell'ultimo paziente [13], hanno dimostrato una OS mediana nel braccio sperimentale pari a 48 mesi (95%CI: 37.4-55.2) vs. 36.3 nel braccio di controllo (95%CI: 25.9-51.7) (HR: 0.84, p = 0.30). Sebbene tale differenza non sia risultata statisticamente significativa, questo risultato potrebbe essere stato inficiato da un'elevata percentuale di cross-over. Infatti, 41/114 pazienti (36%) inizialmente allocati nel braccio di controllo hanno ricevuto il trattamento con Lutathera durante il follow-up, in seguito a progressione. Il calcolo della sopravvivenza globale mediana, corretta tenendo conto del cross-over è risultata pari a 30.9 mesi nel gruppo di controllo. Nonostante questi risultati non statisticamente significativi, c'è stata una differenza tra i due gruppi di trattamento

con un miglioramento della OS mediana di 11.7 mesi in favore del Lutathera, dato da considerarsi clinicamente rilevante. Infine, non sono stati segnalati nuovi eventi avversi gravi correlati al trattamento durante il follow-up a lungo termine a 5 anni rispetto ai dati della pubblicazione iniziale.

Le analisi dell'impatto sulla qualità della vita hanno dimostrato un vantaggio della RLT con Lutathera vs. long-acting Octreotide 60 mg nel ritardo del deterioramento dello stato di salute globale, del *physical* e del *role functioning*, nonché dei sintomi specifici della malattia tra cui affaticamento, diarrea e dolore [14].

Lo studio di Brabander e colleghi [12] è stato condotto su una casistica mista di 610 pazienti NET che hanno ricevuto un trattamento con Lutathera. Sono stati inclusi nell'analisi di efficacia i pazienti che hanno ricevuto almeno 3 cicli di Lutathera (n = 443). La PFS mediana in questo gruppo di pazienti è risultata pari a 28 mesi, il tempo di progressione mediano pari a 36 mesi e l'OS mediana pari a 63 mesi. Il tasso di risposta obiettiva è risultato del 39% mentre la stabilità di malattia è stata raggiunta nel 43% dei pazienti. Nel sottogruppo di pazienti sottoposto a RLT dopo progressione di malattia in corso di trattamento con analogo freddo (54% della coorte di efficacia), la PFS mediana è risultata pari a 30 mesi, il tempo di progressione mediano pari a 36 mesi e l'OS mediana 58 mesi. Dalle analisi di sicurezza, la mielosoppressione di grado 3/4 è stata riscontrata nel 10% dei casi. Il 5% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4, il 5% ha manifestato leucopenia di grado 3/4 mentre il 4% ha manifestato anemia di grado 3. Sindrome mielodisplastica e leucemia acuta si sono verificate rispettivamente nell'1.5% e nello 0.7% dei pazienti. Solo lo 0.4% dei pazienti ha manifestato nefrotossicità di grado 3/4. Sebbene nel NETTER-1 siano stati inclusi solo pazienti midgut, l'approvazione di Lutathera è stata estesa anche ai NET pancreatici (panNETs) anche in virtù dei risultati di questo studio, che ha reclutato una casistica mista, comprendente anche pazienti affetti da panNETs [12].

Per quanto riguarda i GEP-NET di alto grado, una recente revisione della letteratura [15] ha raccolto i quattro studi attualmente disponibili in cui > 10 pazienti affetti da NET G3 o NEC dotati di elevata espressione recettoriale sono stati trattati con Lutathera prevalentemente come terapia di seconda/terza linea. Tre studi hanno mostrato risultati simili con tassi di risposta (31-41%) e tassi di controllo della malattia (69-78%) promettenti. PFS (11-16 mesi) e OS (22-46 mesi) hanno raggiunto i risultati migliori nei pazienti con Ki-67 < 55%. In particolare, la PFS è risultata pari a 19 mesi in NET G3, 11 mesi nei NEC con basso Ki-67 ($\leq 55\%$) e 4 mesi nei NEC ad alto Ki-67 ($> 55\%$).

Sulla base di tali risultati, le linee guida ENETS [16] raccomandano di considerare la RLT con Lutathera nei pazienti con NET G3 ben differenziati e nei pazienti con NEC ad elevata espressione recettoriale. Per contro, le linee guida North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [17] non raccomandano l'impiego della RLT in questo sottogruppo di pazienti in relazione alle ancora limitate evidenze disponibili.

Risultati più robusti saranno disponibili con la pubblicazione di nuovi studi prospettici di fase III come il NETTER-2 (confronto tra analogo ad alta dose vs.

	Lutathera in prima linea in pazienti con GEP-NET G2-G3 con Ki67 ≥ 10 e $\leq 55\%$ [NCT03972488]) ed il COMPETE (confronto tra Everolimus e [^{177}Lu]Lu-DOTATATOC in pazienti con GEP-NET, inoperabili, in progressione e positivi ai recettori per la somatostatina [NCT03049189]). In relazione ai differenti criteri di inclusione e al differente disegno rispetto al NETTER-1 [2], la pubblicazione di tali risultati potrebbe esitare in un'estensione all'indicazione e alle modalità di impiego del Lutathera nella pratica clinica nei prossimi anni. In particolare, lo studio NETTER-2 prevede l'impiego del Lutathera come trattamento di prima linea nei GEP-NET G2-G3, l'inclusione di pazienti di età ≥ 15 anni e la possibilità del ritrattamento con 2-4 cicli dopo progressione radiologica dopo i primi 4 cicli di Lutathera [NCT03972488]. Tuttavia, al momento della stesura del presente documento, l'impiego clinico del Lutathera in Italia è autorizzato esclusivamente in pazienti con caratteristiche cliniche definite dai criteri di inclusione dello studio registrativo NETTER-1 [2], pertanto quanto riportato nelle sezioni successive si riferisce unicamente a questo setting clinico.
Sezione pratico-gestionale	
Il radiofarmaco Lutathera: generalità e attuali indicazioni d'uso in ambito nazionale	In Italia, il Lutathera è attualmente approvato per il trattamento di pazienti adulti con GEP-NET metastatico o inoperabile dotato di elevata espressione di SSTR2, in progressione di malattia dopo analogo della somatostatina. I candidati ideali per la RLT con Lutathera sono i pazienti affetti da NET ben differenziati definiti di grado 1 o 2 secondo la classificazione dell'OMS 2022 [18]. Si rammenta, tuttavia, che le linee guida congiunte IAEA, European Association of Nuclear Medicine (EANM) e Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), indicano come potenziali candidati a RLT anche pazienti affetti da NET bronchiale o con feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma o carcinoma midollare della tiroide [19], attualmente trattabili solo in ambito di protocolli sperimentali. 1. Monitoraggio del prodotto da parte di AIFA La segnalazione di eventuali reazioni avverse che potrebbero verificarsi durante il trattamento con Lutathera è di fondamentale importanza in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Come già avviene per altri trattamenti innovativi, agli operatori sanitari coinvolti è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa certa o sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione AIFA. Inoltre, anche il dato relativo all'eleggibilità o alla non eleggibilità di un paziente al trattamento con Lutathera è ottenibile attraverso la compilazione dello specifico registro AIFA (vedi paragrafo dedicato) 2. Distribuzione La distribuzione di Lutathera avviene previa richiesta nominale formulata dal medico nucleare e autorizzata dalla Farmacia del Centro. Il kit contenente il radiofarmaco giunge, con opportuna taratura, al Centro richiedente alla data e all'ora previste per la ricezione e successiva

somministrazione. È attualmente disponibile un sito internet denominato “ROME” messo a disposizione dell’azienda produttrice mediante il quale, dopo registrazione, si possono effettuare gli ordini *on line*.
<https://rome.adacap.com/login/it>

3. Confezionamento

Nelle figure seguenti è illustrata la modalità di confezionamento del radiofarmaco utilizzato dall’azienda produttrice per distribuire il prodotto. Dall’esterno all’interno (figura 1): una box esterna in materiale plastico è provvista di sigillo e di etichette illustranti le caratteristiche del contenuto (a); un involucro in polistirolo (b) è internamente suddiviso in nicchie refrigerate (c) nelle quali sono alloggiati i contenitori in piombo che contengono i flaconi in vetro tipo I, trasparenti e incolore, chiusi con un tappo in gomma bromobutilica e ghiera in alluminio (e). Il flacone in vetro contiene un volume che varia da 20,5 a 25,0 mL di soluzione, corrispondente a un’attività di 7400 MBq calcolata in base alla data e all’ora di infusione.



Figura 1. Confezionamento Lutathera

4. Stoccaggio, conservazione e misura dell’attività

È necessario conservare il kit a temperatura inferiore a 25°C. La conservazione del radiofarmaco deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi. Il flacone contenente il radiofarmaco può essere trasferito e conservato in un contenitore in polimetilmetacrilato (PMMA) che facilita l’ispezione visiva diretta del flacone, o lasciato nel contenitore di piombo con il quale viene fornito il prodotto. In ogni caso, prima dell’uso, deve essere condotta una ispezione visiva del flacone e del suo contenuto all’interno di una cella di manipolazione, per verificare eventuali danni al recipiente e/o contaminazioni particellari che, qualora presenti, ne escluderanno l’utilizzo. Si precisa, inoltre, che il flacone deve rimanere integro in tutte le sue componenti, non deve essere aperto e, per la somministrazione, il contenuto non deve essere trasferito in altri contenitori o flaconi.

Il tempo di validità del radiofarmaco è di 72 ore dalla data e ora di calibrazione.

Prima dell’infusione deve essere misurata la quantità di radioattività nel flacone utilizzando un adeguato sistema di calibrazione per confermare quanto dichiarato sul certificato di produzione e sulle etichette di confezionamento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Selezione del paziente candidato a RLT con Lutathera	1. Il ruolo del gruppo multidisciplinare, le linee guida e performance status I pazienti adulti GEP NET ben differenziati (G1 e G2), in progressione documentata all'imaging morfologico TC o RM, non operabili o metastatici, potenziali candidati alla terapia con Lutathera devono essere valutati da un <i>gruppo multidisciplinare dedicato</i> alla patologia che ne delinei il più appropriato iter diagnostico-terapeutico. Le linee guida ENETS [16] ed il consensus statement tra le società NANETS/SNMMI sulla selezione del paziente arruolabile a terapia con Lutathera [17], indicano che i pazienti candidabili devono avere un adeguato performance status (PS). 2. Gli esami strumentali I pazienti dovranno sottoporsi preventivamente ad esame medico nucleare recettoriale [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-peptide PET/TC (o, se non disponibile e nel caso di lesioni > 1 cm, ad esame scintigrafico con ^{99m}Tc o ¹¹¹In-peptide) per documentare un'adeguata espressione di SSTR da parte delle localizzazioni di malattia [20]. Il livello minimo di espressione recettoriale per supportare la candidatura alla RLT è stato stabilito sulla base delle immagini scintigrafiche con [¹¹¹In]pentetreotide ed è tradizionalmente rappresentato da una captazione da parte delle lesioni pari o superiore alla normale captazione epatica [21]. Non è stato definito un chiaro <i>cut-off</i> relativo alla captazione PET con [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-peptide, sebbene la captazione epatica di fondo rappresenti anche in questo caso un potenziale riferimento per quantificare l'espressione recettoriale. Tuttavia, uno studio ha dimostrato una più favorevole risposta alla terapia in pazienti con lesioni dotate di intensità di captazione (Standardized Uptake Value maximum, SUV_{max}) doppia rispetto a quella epatica [22]. La [¹⁸F]FDG PET/TC non fa parte del protocollo standard di selezione del paziente prima della RLT, ma ci sono evidenze che il suo impiego possa svolgere un ruolo importante nei pazienti GEP-NET G2 candidati a RLT per escludere eventuali lesioni mismatch per le quali è necessario pensare a trattamenti combinati [23]. 3. Gli esami di laboratorio Il paziente arruolabile a terapia con Lutathera deve avere una adeguata riserva midollare confermata da esami ematochimici completi da ripetersi due volte: 1) poco prima che venga effettuato l'ordine del radiofarmaco per il trattamento, generalmente 2-4 due settimane prima di ogni ciclo e 2) il più vicino possibile alla data del trattamento. Questi esami devono includere emocromo (emoglobina, globuli bianchi con formula leucocitaria, piastrine), funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), funzionalità epatica (alanina aminotransferasi - ALT - aspartato aminotransferasi - AST - albumina sierica, bilirubina totale), fosfatasi alcalina e ulteriori esami di laboratorio qualora ritenuto clinicamente utile. In accordo alle linee guida procedurali congiunte NANETS/SNMMI [24], i valori
---	---

soglia indicati nella **Tabella 1** possono essere tenuti in considerazione come indicazioni di ammissibilità alla terapia.

Tabella 1. Valori sierici arruolamento RLT (riadattata dalle linee guida procedurali congiunte NANETS/SNMMI [24]).

Esame di laboratorio	Valore soglia raccomandato per il primo ciclo di RLT
Emoglobina (Hb)	> 8 g/dL
Globuli bianchi totali (WBC)	> 2 K/mm ³
Piastrine (PLT)	> 70 K/mm ³
Velocità di filtrazione glomerulare (eGFR)	> 50 mL/min
Bilirubina totale	≤ 3 x ULN
Albumina sierica	> 3.0 g/dl

4. La formalizzazione della eleggibilità al trattamento attraverso il Sistema Registri di Monitoraggio di AIFA e le prescrizioni dei singoli cicli di trattamento

La terapia con Lutathera necessita della formalizzazione della eleggibilità al trattamento attraverso il Sistema Registri Monitoraggio AIFA, da effettuarsi online al seguente link: <https://registri.aifa.gov.it/registri/>. Prima di iniziare il trattamento, occorre registrare il paziente compilando i dati anagrafici e clinici richiesti. Il sistema dovrà confermare la eleggibilità del paziente. Inoltre, sul medesimo sito dovrà essere registrato ognuno dei quattro cicli previsti, in accordo con gli intervalli prescritti e, infine, notificato il termine del trattamento. Questo ultimo atto è di estrema rilevanza poiché la mancata chiusura della pratica relativa al Lutathera non consentirà ad altri specialisti di prescrivere al paziente in oggetto ulteriori trattamenti con farmaci sottoposti a monitoraggio.

5. Controindicazioni alla RLT

Assolute

- 1) Gravidanza.
- 2) Concomitanti comorbilità acute gravi.
- 3) Concomitanti comorbilità psichiatriche gravi.
- 4) Età < 18 anni

Relative

- 1) Allattamento al seno (se non interrotto).
- 2) Severa disfunzione renale. Per RLT con Lutathera possono essere presi in considerazione per il trattamento pazienti con disfunzione renale di grado

da lieve a moderato (es. creatinina $\leq 1,7$ mg/dl). La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e la velocità di estrazione tubulare devono essere almeno il 60% dei valori normali medi corretti per l'età.

- 3) Ridotta riserva midollare: prima della RLT deve essere presente una riserva ematologica non compromessa. I valori di riferimento suggeriti sono riportati nella **Tabella 1**.
- 4) Malattia bulky mesenterica, carcinomatosi peritoneale, malattia epatica pre-trattata. Le linee guida NANETS indicano questi sottogruppi di pazienti come a rischio potenzialmente più elevato, se trattati con Lutathera, mentre le linee guida ENETS non affrontano questo aspetto. In particolare, nei casi di carcinomatosi peritoneale l'irradiazione potrebbe indurre una mesenterite e potenzialmente esacerbare il rischio di ostruzione intestinale. La premedicazione con steroidi a basso dosaggio iniziata dopo la RLT e proseguita per 2-4 settimane potrebbe avere un ruolo nel prevenire tali complicanze. Uno studio ha recentemente riportato un tasso di ostruzione intestinale del 5% tra i pazienti con malattia mesenterica o peritoneale al basale [25]; in un altro, si è verificata ostruzione intestinale o ascite nel 28% dei pazienti con carcinomatosi peritoneale diffusa trattati con Lutathera [26]; uno studio retrospettivo ha riscontrato tassi di tossicità epatica più elevati in una popolazione di pazienti che erano stati sottoposti ad una precedente embolizzazione epatica [27]. Infine, il carico de novo della malattia epatica prima dell'inizio della RLT non sembra essere associato ad un aumentato rischio di tossicità epatica, sebbene siano riportati casi di insufficienza epatica in presenza di malattia epatica bulky [13].

6. Informazioni specifiche per pazienti in età fertile candidati a RLT

Qualora sia prevista la RLT in una paziente in età fertile, il trattamento verrà effettuato solo alla negatività di un test ematico di gravidanza. Solo dopo aver escluso lo stato di gravidanza, sarà possibile procedere con la somministrazione del radiofarmaco. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante tutto il periodo di trattamento ed evitare la gravidanza per almeno 6 mesi dopo RLT. Durante RLT bisogna evitare l'allattamento con latte materno; se la terapia con Lutathera durante l'allattamento con latte materno è necessaria, il bambino dovrà essere svezzato prima. A causa di una possibile temporanea compromissione della fertilità i pazienti dovrebbero considerare l'utilizzo della crioconservazione degli ovociti e dello sperma prima di sottoporsi a RLT.

E', inoltre, consigliabile l'utilizzo di una "guida del paziente" che dovrà contenere: A) Una breve introduzione al trattamento e alla procedura di somministrazione; B) Informazioni sulle precauzioni che il paziente deve adottare prima, durante e dopo la somministrazione, in ospedale e a casa, per ridurre/limitare ogni esposizione alle radiazioni verso sé stessi o terzi; C) Informazioni relative a possibili gravi effetti collaterali da segnalare al medico.

La presa in carico del paziente durante la RLT con Lutathera	1. Il ruolo del medico nucleare Dal momento della visita di pre-trattamento, la gestione clinica del paziente indirizzato a terapia con Lutathera è di pertinenza del medico nucleare. Spesso il paziente afferisce alla visita pre-trattamento medico nucleare su indicazione clinica dello specialista che lo ha in carico (generalmente endocrinologo o oncologo medico). E', tuttavia, auspicabile che la scelta di indirizzare un paziente a RLT sia sempre più frequentemente effettuata in ambito multidisciplinare, dopo una valutazione completa delle caratteristiche cliniche del paziente e delle caratteristiche biologiche della malattia. Al medico nucleare spetta, in ogni caso, la decisione ultima circa la prescrivibilità o meno del trattamento con Lutathera. <i>Durante la visita pre-trattamento il medico nucleare dovrà:</i> ● effettuare l'esame clinico del paziente ● valutare la documentazione clinica (incluso l'imaging strumentale morfologico e funzionale e i parametri di laboratorio) ● illustrare il razionale della terapia ● illustrare i possibili effetti collaterali (a breve-medio-lungo termine) ● illustrare la potenzialità della terapia in termini di risposta ● illustrare la preparazione alla terapia ● illustrare le norme di radioprotezione ● illustrare gli aspetti legati alla procreazione ● consegnare la modulistica informativa prevista ● raccogliere il consenso informato ● comunicare la scelta terapeutica al medico di medicina generale ● programmare l'intero trattamento valutando il regime di ricovero o di accesso breve (Day Hospital, Day Service, Accesso Ambulatoriale) sulla base delle necessità di assistenza clinica del paziente e delle opzioni di accoglienza disponibili del singolo Centro) <i>Durante il periodo di trattamento il medico nucleare dovrà:</i> ● valutare l'andamento clinico generale del paziente fornendo aggiornamenti periodici nell'ambito del gruppo multidisciplinare ● monitorare i parametri bioumorali in relazioni ad eventuali segni di tossicità ● comunicare prescrizioni e/o raccomandazioni al medico di medicina generale mediante la redazione di un referto o lettera di dimissione, dopo ogni ciclo terapeutico <i>Alla fine del trattamento il medico nucleare dovrà:</i> ● fissare la data del primo follow up specificando le tempistiche degli esami di rivalutazione strumentali morfologico-funzionali e di laboratorio ● riproporre alla discussione del gruppo multidisciplinare il paziente trattato e rivalutato nell'ambito del primo follow up. 2. Il ruolo dell'infermiere È auspicabile che in tutti i centri l'infermiere possa svolgere un ruolo cruciale nella gestione attiva del paziente in terapia con Lutathera. All'infermiere è affidato, infatti, il compito di fare da tramite tra paziente
--	--

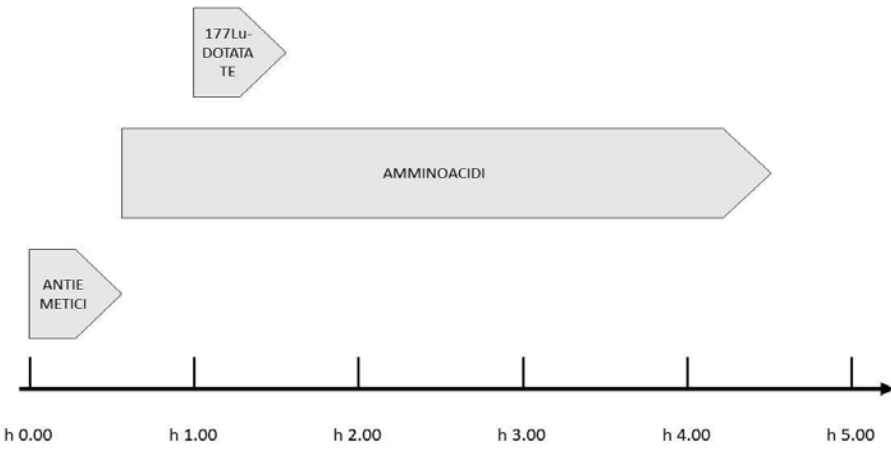
	e medico soprattutto nelle settimane che intercorrono tra un ciclo di RLT e il successivo. L'infermiere dovrà infatti comunicare telefonicamente con il paziente per rispondere a quesiti pratici e ricordargli l'eventuale sospensione dell'analogo "freddo" tra un ciclo di terapia e la successiva. Ogni criticità che possa suscitare allarme durante i contatti tra infermiere e paziente dovrà essere riferita al medico. Durante lo svolgimento dell'intero ciclo terapeutico, l'infermiere monitora lo stato di salute del paziente e l'insorgenza di eventuali effetti collaterali acuti. In particolare: ● controlla i parametri prima dell'inizio del trattamento, durante e dopo se necessario ● gestisce l'idratazione con la soluzione di aminoacidi ● gestisce eventuali pre-medicaioni con altri altri farmaci prescritti all'occorrenza ● può avvalersi di un monitoraggio continuo del paziente utilizzando un monitor multiparametrico 3. Il ruolo del TSRM e del Radiochimico/Radiofarmacista Le fasi di stoccaggio, conservazione e misura dell'attività, prima e dopo la somministrazione del radiofarmaco Lutathera, sono svolte da figure diverse nei diversi centri. Il TSRM o il Radiochimico/Radiofarmacista hanno un ruolo importante nell'ambito del trattamento con Lutathera. Oltre a farsi carico di quanto soprariportato dovranno, infatti: ● segnalare al medico di riferimento eventuali non conformità circa del prodotto ricevuto. 4. Il ruolo del TSRM Al termine di ogni somministrazione terapeutica, nei tempi stabiliti, dovrà eseguire l'imaging scintigrafico post-terapico attraverso: ● acquisizioni planari whole body ● acquisizioni tomografiche delle regioni corporee di interesse da utilizzare a scopo clinico e/o dosimetrico 5. Il ruolo del fisico medico Il fisico medico è il responsabile della radioprotezione del paziente, del personale e degli ambienti di lavoro, in ottemperanza alle vigenti normative di legge. In particolare, nell'ambito della terapia con Lutathera il fisico medico: ● gestisce la detenzione del radiofarmaco, facendo riferimento ai documenti autorizzativi specifici del Centro ● esegue, con apposita strumentazione, il monitoraggio radiometrico durante la somministrazione del radiofarmaco ● sorveglia su eventuali contaminazioni (a carico del paziente, del personale e degli ambienti) che si possono verificare durante la procedura di somministrazione del radiofarmaco ● ha un ruolo decisivo sulla dimissibilità del paziente dopo il trattamento ● coordina lo smaltimento dei rifiuti radioattivi
--	--

	● sovrintende la valutazione dosimetrica del paziente mediante studio predittivo personalizzato 6. Il ruolo dei caregivers: stabilire una comunicazione continua con i parenti Nell'ambito del trattamento con Lutathera di pazienti fragili, anziani, o con comorbidità tali da rendere più complessa un'adeguata comprensione dell'iter e delle modalità di terapia, può essere opportuno che il personale sanitario si interfacci con un caregiver. Il caregiver può fungere da aiuto per permettere al paziente di affrontare al meglio la terapia con Lutathera, agevolando i suoi spostamenti, la sua relazione col personale medico e paramedico e fornendo eventuale supporto per le necessità quotidiane, in particolare dopo la dimissione. Per ottenere l'auspicato esito terapeutico, con il consenso del paziente, è pertanto fondamentale che il personale trasmetta anche ad eventuali caregiver tutte le comunicazioni, indicazioni e prescrizioni, nelle varie fasi del periodo terapeutico e post-terapeutico.
Modalità di erogazione della RLT con Lutathera	1. Regime ambulatoriale e di ricovero: scelto a priori da parte del medico nucleare valutando caso per caso La RLT può essere effettuata in regime di ricovero o ambulatoriale (direttiva europea 59/13 Euratom, DL 101/20) all'interno di un reparto con personale ben addestrato sulle norme di sicurezza e sulle precauzioni necessarie richieste durante la somministrazione terapeutica di radiofarmaci. Se viene adottato un approccio combinato (ad es. il paziente viene trasportato tra reparti diversi per le varie fasi di trattamento) è richiesta un'ulteriore cautela per quanto riguarda la radioprotezione. In caso di trattamento in regime ambulatoriale, il paziente dovrà essere avvisato della possibilità di un pernottamento in ospedale in caso di complicanze quali crisi da rilascio ormonale, emesi importante, algie addominali, ecc. [28]. 2. Ambienti e suppellettili dedicati allo svolgimento delle procedure terapeutiche I fluidi corporei (principalmente l'urina) del paziente dopo somministrazione di Lutathera sono radioattivi. Pertanto, la preparazione della stanza di somministrazione/degenza è essenziale per ridurre al minimo il rischio di ogni potenziale contaminazione. In tal senso, le barelle dei pazienti, le sedie, i pavimenti andrebbero rivestiti con una copertura protettiva come carta assorbente. L'ideale sarebbe quello di avere una stanza dedicata al trattamento/degenza con annessa toilette riservata al paziente; avere una toilette dedicata nelle vicinanze è comunque accettabile in quanto il paziente al termine della somministrazione di Lutathera dovrà svuotare frequentemente la vescica. È inoltre fondamentale prevedere l'eventuale necessità di assistenza dedicata per ciascun paziente. Le precauzioni universali da parte del personale (ad esempio, utilizzo di guanti, camici, copriscarpe) devono essere utilizzate per evitare il contatto con i fluidi corporei dei pazienti. Se sono necessari campioni di sangue o di urina per i test di

laboratorio, il personale infermieristico deve essere avvisato di raccogliere la quantità minima necessaria per i test. In caso di esami con dispositivi medici o altri strumenti di contatto con la cute (ad es., ECG), si consiglia di monitorare il livello di radioattività dell'apparecchiatura dopo l'uso. Il personale infermieristico deve essere dotato di dosimetro e il personale addetto alla radioprotezione dovrebbe partecipare alla preparazione della stanza del paziente (letto, pavimento e bagno) in modo da minimizzare ogni potenziale contaminazione radioattiva da fluidi corporei. Le linee guida istituzionali sulla radioprotezione dovrebbero essere sviluppate tenendo conto dell'assistenza infermieristica dei pazienti ricoverati, compresi gli approcci alle emergenze mediche o ai decessi. I medici responsabili del trattamento devono avere una conoscenza generale della fisiopatologia e della storia naturale della patologia, essere a conoscenza delle alternative di terapia e collaborare strettamente con altri medici coinvolti nella gestione dei pazienti. Tutto il personale sanitario deve limitare il tempo di stretta vicinanza con pazienti trattati con Lutathera ed è consigliabile utilizzare sistemi monitor per controllare i pazienti. Sarà compito dell'ufficio di radioprotezione locale assicurare il rispetto della regolamentazione relativa alla raccolta/smaltimento dei materiali di scarto radioattivi.

3. Informazioni e norme comportamentali per i pazienti

Nei primi 3 giorni successivi alla RLT vi saranno elevati livelli di radioattività nelle urine. Nel giorno dell'infusione e in quello seguente, allo scopo di facilitare l'eliminazione del radiopeptide, i pazienti devono essere sollecitati a bere notevoli quantità di acqua (1 bicchiere ogni ora) e a defecare ogni giorno (ove necessario, aiutarsi con lassativi). L'urina e le feci devono essere smaltite conformemente alle norme nazionali. I pazienti devono essere istruiti circa l'osservanza di un'igiene rigorosa per evitare di contaminare le persone che utilizzano gli stessi servizi igienici. Si raccomanda di tirare due volte lo sciacquone dopo la minzione che dovrebbe avvenire in posizione seduta per ambo i sessi. I pazienti dovrebbero lavarsi le mani con particolare cura dopo la minzione e in caso di contaminazione dovranno usare abbondante acqua fredda evitando forti sfregamenti. Una volta dimessi e per una settimana dopo RLT, i pazienti devono evitare di sporcare la biancheria intima e le aree intorno alla toilette. Gli indumenti contaminati dovranno essere lavati separatamente. In caso di incontinenza urinaria, si raccomanda l'utilizzo di intimo monouso. Il catetere vescicale è da evitare ma in caso di necessità (incontinenza) si consiglia l'utilizzo di catetere Foley con schermatura acrilica della sacca urinaria da rimuovere 2 giorni dopo RLT. Le sacche di urina devono essere svuotate frequentemente e il personale a contatto dovrà utilizzare guanti e indumenti protettivi.

Trattamento con Lutathera	Il Lutathera viene somministrato con un'attività di 7,4 GBq (200 mCi) per 4 cicli per un totale di 29.6 GBq. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane, estendibile fino a 16 settimane in caso di tossicità; se la tossicità persiste oltre la 16° settimana, la RLT dovrà essere sospesa. Se la tossicità rientra prima della 16° settimana, il paziente potrà essere trattato con metà dose. Se in seguito non ricompare tossicità, il trattamento successivo potrà essere effettuato a dose piena; qualora dovesse ricomparire nuovamente tossicità, il trattamento dovrà essere interrotto. Il Lutathera viene somministrato in combinazione con infusioni profilattiche di amminoacidi e antiemetici. La soluzione di amminoacidi viene somministrata per via endovenosa per 4 ore a partire da 30 minuti prima dell'avvio dell'infusione di Lutathera, preceduta da infusione di antiemetici. La Figura 2 riassume la timeline di somministrazione (adattato da Hope TA et al. [24]).  Figura 2. Timeline di somministrazione del Lutathera
La gestione della terapia con analogo freddo e degli altri farmaci assunti dal paziente	La terapia con analogo freddo della somatostatina è usata frequentemente nei pazienti NET tramite formulazioni a breve (soprattutto in pazienti sintomatici) o lunga durata d'azione con somministrazione depot ogni 4 settimane. A causa di potenziale interferenza recettoriale, è opportuno che tale terapia venga interrotta in prossimità del ciclo di RLT: la durata dell'interruzione dipende dall'emivita dell'analogo utilizzato con periodi di sospensione di almeno 8-24 ore per le formulazioni a breve durata d'azione e di 4 settimane per quelle a lunga durata d'azione [16]. La terapia con analogo freddo della somatostatina può comunque essere ripresa già alcune ore dopo la RLT. Se necessario, in pazienti sintomatici che assumono formulazioni a lunga durata d'azione, possono essere co-somministrate formulazioni a breve durata d'azione nei primi 7-10 giorni di riassunzione di somatostatina a lunga durata d'azione. Durante i vari cicli e dopo

	il completamento della RLT, è generalmente accettato che sia pazienti sindromici che pazienti con NET non funzionale proseguano la terapia con analogo freddo della somatostatina indipendentemente dalla progressione prima della RLT [29]. A tal proposito, nello studio registrativo NETTER-1 tutti i pazienti hanno proseguito la terapia con octreotide a lento rilascio nonostante la precedente progressione [2] e il foglietto illustrativo del Lutathera suggerisce altresì che i pazienti dovrebbero continuare la terapia con analogo freddo fino a 18 mesi dopo il trattamento [28]. La terapia con Lutathera è attualmente prevista in monoterapia, pertanto è necessario interrompere eventuali altre terapie oncologiche in corso ad eccezione della terapia con analogo freddo come appena descritto. In letteratura sono stati pubblicati risultati di trial in cui il Lutathera è stato associato ad altre terapie oncologiche, come ad esempio capecitabina/temozolomide [30], o Everolimus [31]. Nonostante i risultati incoraggianti, tali approcci terapeutici non sono attualmente approvati e restano pertanto confinati ad esperienze relative a studi sperimentali.
Posizionamento di catetere/i venoso/i periferico/i (CVP) per le procedure di infusione endovenosa	La posizione ideale da utilizzare come accesso venoso per la somministrazione è la fossa antecubitale, preferibilmente bilaterale, da utilizzare per la somministrazione del Lutathera e della soluzione amminoacidica (controlaterale al radiofarmaco). In caso di impossibilità di reperimento di due accessi venosi, il radiofarmaco e gli amminoacidi possono essere infusi attraverso la stessa via (ad es., usando un rubinetto a più vie). In caso di difficile reperimento di accesso venoso periferico, possono essere utilizzati anche degli accessi venosi centrali ma solo per la somministrazione di premedicazione e soluzione amminoacidica, poiché per il Lutathera non ci sono abbastanza evidenze scientifiche. Il funzionamento del CVP, l'aspetto del circostante tessuto cutaneo e la regolarità del flusso della sostanze somministrate, devono essere attentamente monitorati durante tutte le fasi di somministrazione endovenosa: durante la 1) somministrazione di aminoacidi per prevenire possibili reazioni locali causate dall'elevata osmolarità della soluzione ma, soprattutto, durante la 2) somministrazione di Lutathera per prevenire o limitare eventuali stravasi di radiofarmaco che possono indurre necrosi tissutale.
Idratazione e somministrazione di soluzione di aminoacidi	Soluzione amminoacidica Insieme al midollo osseo (organo critico), i reni sono gli organi da salvaguardare in termini di radioesposizione durante RLT. Il riassorbimento tubulare prossimale del radiopeptide e la successiva ritenzione nell'interstizio provocano infatti un'eccessiva irradiazione renale che può essere aggravata da preesistenti fattori di rischio quali ipertensione o diabete mellito [32]. Pertanto, la somministrazione di una soluzione di aminoacidi carichi positivamente con appropriata

concentrazione di lisina e arginina (in **tabella 2** le caratteristiche richieste per la soluzione amminoacidica) prima, durante e dopo infusione di Lutathera è necessaria per diminuire significativamente (fino al 65%) il riassorbimento del radiofarmaco attraverso i tubuli renali prossimali e quindi la dose di radiazione ai reni [33,34].

Tabella 2. Caratteristiche della soluzione amminoacidica

Componente	Range
L-Arginina cloridrato	18-25 g
L-Lisina cloridrato	18-25 g
Volume	1-2 L
Osmolalità	< 1.200 mOsmol/kg

L'infusione di amminoacidi dovrebbe essere iniziata 30 min prima della somministrazione del radiopeptide e mantenuta per 4 ore; lisina e arginina devono essere diluite adeguatamente in grandi volumi di soluzione fisiologica (una diluizione appropriata è 25 g di amminoacido in 1 L di soluzione fisiologica normale) per idratare il paziente. La velocità ideale di infusione delle soluzioni commerciali amminoacidiche dovrebbe essere di 320-400 mL/h, mantenuta durante somministrazione del radiopeptide fino a completa somministrazione amminoacidica. Il Lutathera non dovrebbe generalmente essere somministrato fino a quando questa velocità di infusione è stata raggiunta o fino a quando un ottavo del volume totale della soluzione di amminoacidi è stato infuso. Iniziare ad una velocità di somministrazione contenuta (100 mL/h) e aumentare lentamente (ad esempio, di 20-50 mL/h ogni 15-20 min) ha dimostrato un certo successo nel ridurre gli effetti collaterali relativi a nausea o vomito. La formulazione amminoacidica maggiormente utilizzata prevede 25 g di lisina e 25 g di arginina diluiti in 1 L di soluzione fisiologica [19]. Tale soluzione composta da 2 amminoacidi appare più tollerabile (meno emetogena) e può essere infusa in un periodo di tempo più breve (250 mL/h per 4 ore, iniziando 30 minuti prima della somministrazione del radiofarmaco). Pertanto, l'uso di formulazioni composte solo da arginina e lisina appare preferibile ma non sempre disponibile in molti centri, a causa dei requisiti di licenza e dei regolamenti di composizione. Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (es. patologia valvolare da carcinoide) e nefrolitiasi, un sovraccarico di volume potrebbe causare insufficienza/scompenso cardiaco acuto o mobilitazione dei calcoli. Pertanto, devono essere scelte formulazioni con quantità inferiori di amminoacidi e volumi ridotti come ad esempio 25 g di lisina o arginina diluiti in un massimo di 1 L di soluzione fisiologica. In ogni caso, si raccomanda in queste eventualità di seguire uno stretto monitoraggio con eventuale coinvolgimento di un cardiologo. In caso di flebite nel sito di iniezione

associata all'iperosmolarità della soluzione amminoacidica si possono utilizzare creme vasoprotettive. Particolare attenzione dovrà essere rivolta a evitare possibili squilibri elettrolitici e conseguenti acidosi metabolica, nausea e vomito [35]. L'infusione di amminoacidi può infatti essere associata a iperkaliemia/ipernatriemia (insorgenza di dispnea, debolezza, intorpidimento, dolore toracico e manifestazioni cardiache); appare pertanto prudente correggere eventuali squilibri elettrolitici prima della RLT o, in pazienti con potassiemia/natriemia nella parte superiore del range di normalità, aumentare l'escrezione renale elettrolitica utilizzando un diuretico (ad es. in caso di iperkaliemia utilizzare un diuretico dell'ansa). In caso di episodio acuto bisognerà idratare il paziente con soluzione fisiologica normale ed eventualmente somministrare corticosteroidi e/o antiemetici.

Ulteriori formulazioni amminoacidiche

A) 50 g per un giorno

Una soluzione contenente 25 g di lisina e 25 g di arginina diluita in 2 L di soluzione fisiologica normale infusa per 4 ore, a partire da 30-60 min prima della RLT.

B) 25 g per tre giorni

Giorno 1 (terapia): soluzione di 25 g di lisina diluita in 1 L di soluzione fisiologica e infusa per 4 ore, iniziando 30-60 min prima della RLT. Giorno 2 e 3 (post RLT): soluzione di 12,5 g di lisina in 500 ml di soluzione fisiologica infusa per 3 ore due volte al giorno. Questo protocollo è volto a massimizzare la protezione renale minimizzando gli effetti collaterali dell'infusione amminoacidica.

C) 50 g per tre giorni

Giorno 1: soluzione di 25 g di lisina e 25 g di arginina diluita in 2 L di soluzione fisiologica infusa per 4 ore durante il primo giorno iniziando 30-60 min prima della RLT. Giorno 2 e 3 (post RLT): 12,5 g di lisina diluita in 500 ml di soluzione fisiologica infusa per 3 ore due volte al giorno.

D) 50 g + Gelofusina per un giorno

La gelofusina (una molecola di gelatina bovina succinilata comunemente usata come espansore di plasma) può essere somministrata per ridurre ulteriormente la dose di radiazioni assorbite dal rene (di circa il 45%) attraverso la sua interazione con il sistema di assorbimento renale [36]. Tale sostanza può tuttavia causare reazioni allergiche lievi nella maggior parte dei casi, con gravi reazioni anafilattoidi descritte nello 0,05% [37]. Il protocollo consiste in una formulazione di 25 g di lisina + 25 g di arginina diluiti in 2 L di soluzione fisiologica normale infusa per 4 ore a partire da 30-60 minuti prima della terapia, e infusione di Gelofusina in bolo (1 ml/kg di peso corporeo) nei 10 minuti precedenti la RLT,

	seguita da infusione di Gelofusina a 0,02 ml/kg/min per 3 ore dopo RLT. A causa di segnalate reazioni avverse immunogeniche, i parametri vitali devono essere monitorati durante l'infusione di Gelofusina comunque in presenza di farmaci antistaminici, corticosteroidi o epinefrina.
Premedicazioni	-Farmaci antiemetici Almeno 30 minuti prima di iniziare l'infusione amminoacidica è necessario prevenire eventuale nausea e vomito somministrando una premedicazione endovenosa composta da un antagonista 5-HT3 (ad esempio, granisetron, ondansetron o palonosetron) sufficiente per soluzioni esclusivamente a base di arginina e lisina. Tale premedicazione può essere ripetuta anche utilizzando farmaci alternativi quali antagonisti del recettore NK1 (ad esempio, fosaprepitant) e antagonisti del recettore H2 (ad esempio, famotidina). Quando si aumenta la velocità di somministrazione della soluzione amminoacidica fino a 320-400 mL/h, possono essere necessarie dosi aggiuntive di antagonista 5-HT3 in associazione a un antagonista del recettore D2 (ad esempio, proclorperazina). In caso di nausea e vomito “anticipatori” (condizionati, appresi o psicologici) possono anche essere utilizzati farmaci benzodiazepinici [38]. Non sono note interazioni tra corticosteroidi usati in modo intermittente per prevenire nausea e vomito durante la somministrazione del radiopeptide; pertanto, l'uso di corticosteroidi come trattamento antiemetico preventivo deve essere evitato. Tali farmaci (ad esempio, desametasone), possono tuttavia essere somministrati 1 ora dopo infusione di Lutathera. Ulteriore supporto contro nausea e vomito è rappresentato da strategie di aiuto pressorio (ad esempio, evitare piegamenti in avanti) e di raffreddamento dell'ambiente. In questo scenario, appare fondamentale istruire e preparare adeguatamente il paziente prima di iniziare la procedura, assicurandosi che capisca l'importanza di evitare l'insorgenza di tali sintomi e l'eventuale contenimento degli stessi. La somministrazione del radiofarmaco Prima di ogni somministrazione è necessario effettuare e controllare la normalità dei seguenti test di laboratorio minimi: ● Emocromo (emoglobina, conta leucocitaria, conta piastrinica) ● Funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina) ● Funzionalità epatica (ALT, AST, albumina sierica, bilirubina) Il Lutathera deve essere somministrato nell'arco di 30 minuti e non in bolo. Indipendentemente dal metodo di somministrazione (gravità o tramite utilizzo di pompa infusiva) si deve usare un'adeguata schermatura contro le radiazioni e una tecnica asettica di preparazione e somministrazione del radiopeptide. È necessario utilizzare adeguati dispositivi di protezione per il personale e ricorrere all'utilizzo di adeguate pinze quando si maneggia il flacone contenente Lutathera per ridurre al minimo la radioesposizione. Prima della somministrazione, sarà inoltre

fondamentale quantificare con un calibratore di dose la radioattività del flacone contenente il radiopeptide; altresì importante sarà l'ispezione visiva del prodotto attraverso una adeguata schermatura per rilevare eventuale presenza di particolato e/o scolorimento (il flacone deve essere chiuso e non dovrebbe essere utilizzato se sono presenti particolato o scolorimento). Il Lutathera deve essere somministrato tramite catetere stabile per garantire una somministrazione sicura e prevenire ogni eventuale extravasazione/infiltrazione perivascolare. Il radiopeptide sarà co-infuso nel corso della somministrazione di soluzione aminoacidica (controlaterale al radiofarmaco) preferibilmente utilizzando un rubinetto a più vie. La via relativa al Lutathera dovrà essere lavata con soluzione salina a seguito del completamento dell'infusione (passaggi principali, figura 3). Al termine di ciascun trattamento RLT si consiglia di effettuare imaging whole-body di biodistribuzione per documentare la corretta distribuzione del radiofarmaco e valutare/monitorare la risposta funzionale nel tempo.

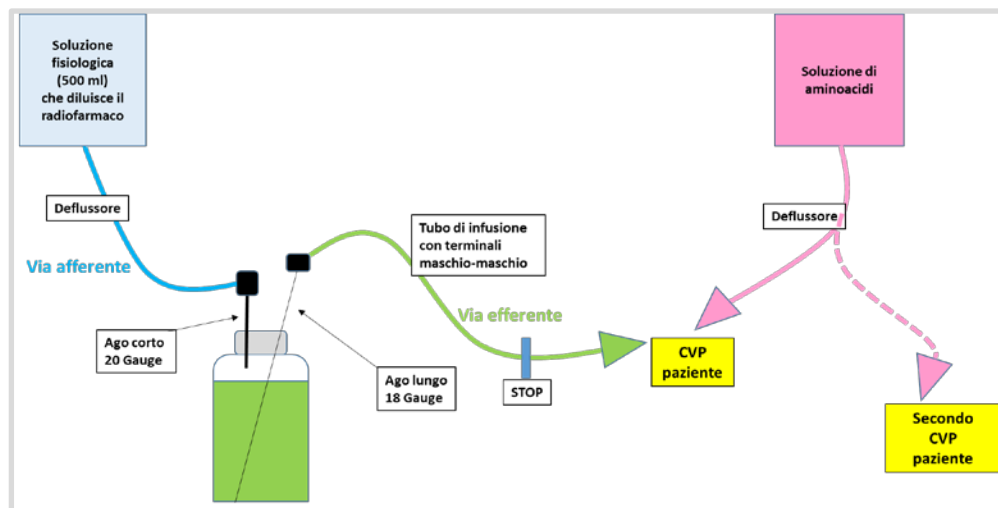


Figura 3. Illustrazione della somministrazione per gravità

PRE-SOMMINISTRAZIONE

Una volta che il paziente sia coricato, supino, in posizione comoda e con vescica repleta, controllare:

- 1) che il paziente abbia ricevuto le premedicazioni prescritte
- 2) che il paziente abbia ricevuto/stia ricevendo la quantità prescritta di soluzione con aminoacidi
- 3) che il/i CVP siano ben posizionati e che il flusso sia libero
- 4) la corretta preparazione e tenuta dei dispositivi che compongono la **via afferente**, la quale dovrà essere completamente riempita di soluzione fisiologica e chiusa (morsetto)

- 5) la corretta preparazione e tenuta dei dispositivi che compongono la **via efferente**, la quale dovrà essere completamente riempita di soluzione fisiologica. Uno STOP (morsetto o clamp) posizionato lungo il tubo di infusione impedirà alla soluzione fisiologica di fuoriuscire dalle due estremità
- 6) l'integrità del flacone contenente il radiofarmaco e la sua appropriata schermatura
- 7) che tutti i materiali cui sopra siano collocati su un apposito carrello (protetto da materiale impermeabile, assorbente e adeguatamente schermato) posto di fianco al paziente

SOMMINISTRAZIONE (in figura 4 i momenti salienti)

- A) collegare la *via efferente* pre-riempita di soluzione fisiologica, **senza rimuovere lo STOP**, al CVP del paziente
- B) preparare la *via afferente* alla sacca di 250/500 mL di fisiologica riempiendola con la stessa e chiudere il morsetto
- C) inserire un ago corto da 20 gauge nel setto in gomma del flacone di radiopeptide facendo attenzione che non tocchi/raggiunga il farmaco (peschi costantemente nello strato d'aria sovrastante)
- D) collegare l'ago corto alla *via afferente* preparata al **punto B** mantenendo il **morsetto chiuso**
- E) collegare un **ago lungo** da 18 gauge alla *via efferente* e inserirlo nel setto in gomma del flacone contenente il radiofarmaco fino a toccare il fondo del recipiente facendo attenzione **che sia ben distanziato dall'ago corto già posizionato** (manteniamo la chiusura del morsetto ricordando che questo è sempre pre-riempito di soluzione fisiologica e collegato al paziente tramite CVP come descritto al **punto A**).
- F) una volta posizionate entrambe le vie, aprire il morsetto della *via efferente* e raggiunto l'equilibrio aprire il morsetto della *via afferente*
- G) Regolare il flusso della soluzione fisiologica attraverso l'ago corto nel flacone di radiopeptide ad un flusso compreso tra 50 e 100 ml/hr per 5-10 minuti e tra 200 e 400 ml/hr per altri 25-30 minuti (la soluzione fisiologica che entra nel flacone attraverso l'ago corto porterà il radiopeptide dal flacone al paziente attraverso il catetere collegato all'ago lungo per una durata complessiva di 30-40 minuti).
- H) Durante l'infusione assicurarsi che la fluidità del radiopeptide e il livello della soluzione nel flaconcino rimangano costanti.
- I) Poco dopo l'inizio dell'infusione verificare la presenza di Lutathera nel flusso sanguigno tramite misurazione della radioattività sul torace del paziente con contatore Geiger. I successivi controlli dell'emissione di radioattività devono essere eseguiti ogni 5 minuti circa a livello del torace e del flaconcino del paziente. Durante l'infusione, l'emissione di radioattività dal torace del paziente deve aumentare costantemente, viceversa quella del flaconcino di Lutathera deve diminuire.
- J) Una volta che il livello di radioattività emesso dal flacone è stabile per almeno cinque minuti (o dopo 2 misurazioni consecutive), scollegare il flacone dall'ago lungo e clampare la via collegata alla soluzione salina (collegata all'ago corto). N.B. il volume di soluzione salina necessaria al completamento dell'infusione può variare. Le misurazioni devono essere condotte con un sistema di rilevamento calibrato; l'attività totale

somministrata sarà equivalente all'attività nel flaconcino prima dell'infusione meno quella residua presente nel flaconcino dopo l'infusione.

K) Concludere la procedura con un lavaggio endovenoso del catetere del paziente con 2 ml di soluzione fisiologica.

Ulteriori indicazioni sulla somministrazione per gravità sono disponibili alle pagine 8-10 di [39]. Ulteriori tipologie di somministrazione tramite pompe infusive sono disponibili nel materiale supplementare di [24].

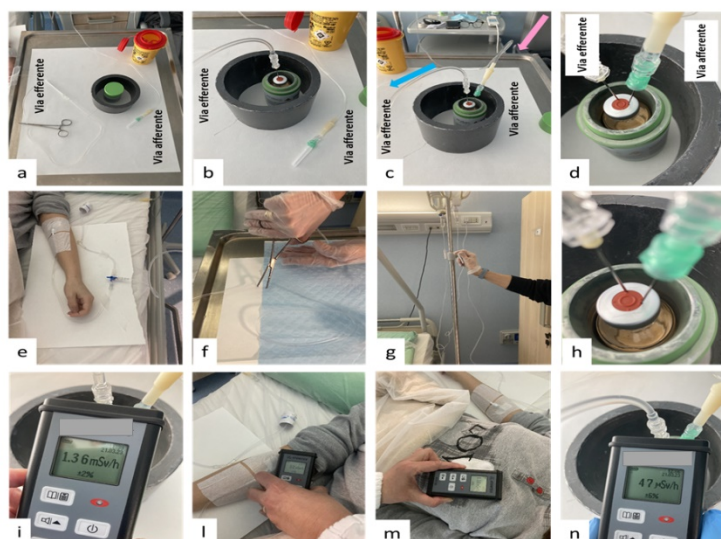


Figura 4. Momenti salienti della somministrazione del Lutathera

Effetti collaterali del Lutathera e loro gestione

La tossicità acuta e subacuta

Il rischio di tossicità nei pazienti sottoposti a RLT è di solito molto basso, soprattutto se vengono prese tutte le precauzioni del caso. Gli effetti collaterali possono essere sia che acuti, che subacuti e cronici. La tossicità acuta è generalmente legata alla somministrazione degli amminoacidi o del radiofarmaco stesso. Gli effetti collaterali acuti più comuni nonostante la premedicazione con antiemetico sono nausea, cefalea e vomito e sono dovuti all'acidosi metabolica indotta dalla somministrazione degli amminoacidi (Jamar e Rolleman) [35]. In questo caso è consigliabile sospendere momentaneamente l'infusione per fornire al paziente le cure mediche necessarie e, quindi, riprendere l'infusione del radiofarmaco non appena superata la fase critica. Il medico può valutare la somministrazione addizionale di altri farmaci antiemetici, per esempio quelli ad azione rapida. Particolare attenzione deve essere rivolta ad evitare un possibile squilibrio elettrolitico (iperkalemia, ipernatremia), spesso dovuto ad una condizione di disidratazione del paziente.

	Legato invece al trattamento RLT, vi è il rischio di sviluppare tossicità midollare acuta reversibile. Nel caso di pazienti che sviluppano neutro/trombocitopenia superiore al grado 1 (incidenza inferiore al 5% [12]) si può ritardare il trattamento successivo (con annesse eventuali considerazioni dosimetriche), permettendo un recupero di funzionalità midollare, oppure somministrare un'attività dimezzata (3.7 GBq = 100 mCi [40]) o interrompere definitivamente la terapia. La tossicità renale ed epatica (bilirubina, albumina, AST, ALT, gamma gt, fosfatasi alcalina) sono eventualità meno frequenti in corso di RLT, ma se i pazienti sviluppano una tossicità che è attribuibile al Lutathera (ad esempio, bilirubina elevata o riduzione della funzionalità renale), la terapia deve essere sospesa fino a completa risoluzione. Pertanto, appare preferibile lo slittamento tra i trattamenti. In caso di adattamento della dose di Lutathera, non è raccomandata una riduzione della quantità di amminoacidi somministrati. In caso di riduzione dei valori ematologici (emoglobina, piastrine, globuli bianchi) si consiglia: valutazione specialistica ematologica; emotrasfusione o utilizzo di concentrati piastrinici; utilizzo di fattori di crescita (stimolanti granulociti o eritropoietina e derivati) a partire da 10 giorni dopo la RLT; in pazienti con riserva midollare compromessa prima dell'inizio della RLT, considerare prelievo preventivo di cellule staminali periferiche ed eventuale reinfusione post-RLT. In caso di riduzione della funzionalità renale (valutata con creatininemia e clearance della creatinina) si consiglia: Valutazione specialistica nefrologica; importante idratazione pre-RLT (2-3 L di liquidi, se clinicamente appropriato); utilizzo di diuretici (ad esempio, furosemide) in caso di dilatazione della pelvi renale o deflusso urinario ritardato. In caso di neoplasia peritoneale e mesenterica, la RLT potrebbe aggravare la sintomatologia (reazione desmoplastica) o causare potenziali occlusioni intestinali (in caso di carcinomatosi). Pertanto in tali pazienti potrebbe essere utile l'assunzione di farmaci corticosteroidi post-RLT [24]. In generale, nei pazienti affetti da note disfunzioni renali, epatiche o del midollo osseo o in quelli che sviluppano tossicità durante il trattamento, si può considerare una diminuzione dell'attività somministrata o l'utilizzo di intervalli temporali maggiori tra le somministrazioni di Lutathera [28].
Sindromi cliniche correlate a neoplasia neuroendocrina	Durante la somministrazione del radiopeptide, il medico deve rimanere nelle vicinanze del paziente, in prossimità di un carrello d'emergenza e di un team addestrato. A causa di potenziale, improvviso e massivo rilascio ormonale in seguito a RLT possono infatti verificarsi delle crisi funzionali (sindromi da carcinoide), la cui manifestazione clinica principale dipenderà dall'ormone specifico coinvolto (ipoglicemia, ipergastrinemia, ipo/ipertensione, sindrome

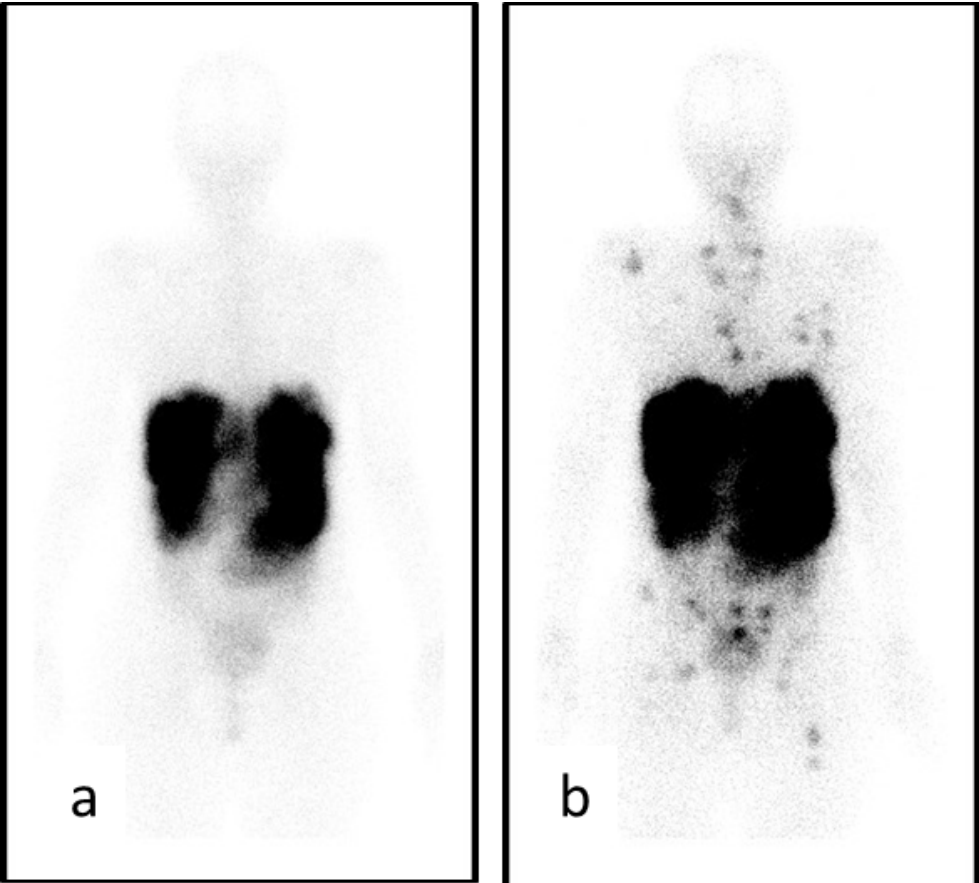
	WDHA, squilibri elettrolitici). In pazienti notoriamente sintomatici, si raccomanda pertanto monitoraggio dei parametri vitali (almeno pressione sanguigna e frequenza cardiaca) prima e dopo infusione della RLT. Il personale dovrà quindi essere preparato (anche in termini di radioesposizione) a queste evenienze e intraprendere precisi e pronti interventi terapeutici tenendo in considerazione che la radioesposizione a Lutathera è significativamente inferiore a quella con ¹³¹I, grazie a ridotte energie e percentuali di emissioni gamma. In caso di emergenza medica, le preoccupazioni del personale per l'esposizione alle radiazioni non devono ostacolare la pronta fornitura di appropriate cure mediche al paziente. - Crisi da carcinoide Le crisi ormonali neuroendocrine dovute a un eccessivo rilascio di ormoni o di sostanze bioattive si sviluppano nell'1% dei pazienti e si verificano tipicamente durante o entro 2 giorni dal trattamento [1]. Le manifestazioni cliniche tipiche comprendono rash cutaneo, diarrea, broncospasmo e crisi ipertensive. Le crisi ormonali possono essere trattate con analogo freddo della somatostatina ad alte dosi per via endovenosa, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione dei disturbi elettrolitici in caso di diarrea/vomito. È stato inoltre suggerito di pretrattare i pazienti ad alto rischio di insorgenza di crisi da carcinoide [41].
Gestione dello stravasamento di radiofarmaco	La prevenzione di tale evenienza è fondamentale e comprende la verifica della pervietà della via endovenosa prima della somministrazione del radiofarmaco, l'osservazione diretta del sito durante la somministrazione e un intervento rapido in caso di gonfiore o dolore. In caso di infiltrazione/extravasazione, la rimozione del radiopeptide dal sito di somministrazione può essere facilitata tramite aspirazione di stravasamento, iniezione di lavaggio, impacchi caldi (vasodilatazione), compressione ed elevazione del sito per aumentare il flusso sanguigno [24]. Per continuare l'infusione del radiopeptide, sarà obbligatorio utilizzare un nuovo accesso, eventualmente controlaterale. L'area di stravasamento deve essere delimitata con una penna indelebile e, se possibile, fotografata. Inoltre, si raccomanda di registrare il tempo e il volume stimato dello stravasamento. L'infiltrazione/extravasazione deve essere segnalata al responsabile della radioprotezione per il monitoraggio e il calcolo della dose cutanea e, in base alla gravità, segnalata come evento avverso.
La tossicità cronica	Nonostante l'utilizzo di soluzioni amminoacidiche nefro-protettive, la RLT può raramente determinare una riduzione della funzionalità renale con perdita di clearance della creatinina (inferiore al 4% annuale; incidenza grado 3-4 inferiore al 5%) soprattutto in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione arteriosa di lunga durata e mal controllata e diabete mellito [42]). Come detto in precedenza, la tossicità midollare acuta è per lo più reversibile e abbastanza rara; tuttavia, sono stati riportati in letteratura casi sporadici di sindrome mielodisplastica o leucemia

mieloide acuta in meno del 3% di pazienti a distanza mediana di circa 2 e 4 anni, rispettivamente, dal termine della RLT [43]. Nonostante la presenza di recettori della somatostatina nelle normali ghiandole pituitarie, tiroidea, surrenaliche e nelle cellule di Langerhans, non sono state riportate alterazioni significative a lungo termine della funzionalità endocrina [44]. In tabella 3 sono riassunte le potenziali tossicità del Lutathera.

Tabella 3. Tabella riassuntiva potenziali tossicità Lutathera

	Molto comune	Comune	Non comune
Sistema emopoietico	Trombocitopenia, linfopenia, anemia, pancitopenia	Leucopenia, neutropenia	Citopenia refrattaria con displasia unilineare, anemia nefrogenica, insufficienza midollare, porpora trombocitopenica
Sistema gastrointestinale	Nausea, vomito	Distensione addominale, diarrea, dolore addominale, costipazione, dispepsia, gastrite	Tosse secca, meteorismo, ascite, dolore gastrointestinale, stomatite, ematochezia, blocco intestinale, colite, pancreatite acuta
Patologie oncologiche		Sindrome mielodisplastica	Leucemia mieloide acuta, leucemia acuta
Sistema epatobiliare		Iperbilirubinemia	
Sistema muscoloscheletrico e connettivo		Dolore muscolare, spasmo muscolare	
Sistema Nervoso		Vertigini, disgeusia, cefalea, letargia, sincope, insonnia	Formicolio, encefalopatia epatica, parestesie, parosmia, sonnolenza, ansia,

				allucinazioni, disorientamento
	Sistema endocrino		Ipotiroidismo	Diabete mellito, crisi carcinoide, iperparatiroidismo
	Sistema cardiovascolare		Allungamento intervallo QT, ipertensione, arrossamento cutaneo, vampate di calore, ipotensione	Fibrillazione atriale, palpitazioni, infarto miocardico, angina pectoris, shock cardiogeno, pallore, estremità fredde, flebite
	Sistema respiratorio		Dispnea	Versamento pleurico, aumento dell'espettorato
	Sistema nefro-urinario		Insufficienza renale acuta, ematuria, danno renale, proteinuria	Leucocituria, incontinenza urinaria, riduzione dell VFG, insufficienza renale
	Sistema cutaneo-sottocutaneo		Alopecia	Eruzione cutanea, secchezza, gonfiore, iperidrosi, prurito
	Infezioni			Congiuntivite, cistite, polmonite, Herpes Zoster, Influenza
	Occhio e Orecchio			Vertigine, disturbi oculari
	Sistema Immunitario			Ipersensibilità
Imaging scintigrafico di biodistribuzione	Dopo 24 ore dalla somministrazione di RLT, è opportuno eseguire un esame scintigrafico planare total body in proiezione anteriore e posteriore. Ove possibile sarebbe il caso di integrare la scintigrafia con un'acquisizione SPECT/TC delle regioni interessate dalla malattia. Il fine principale di questo imaging è quello di			

one dopo Lutathera: modalità e timing	valutare la biodistribuzione del tracciante (confermando la corretta somministrazione del radiofarmaco) anche a carico delle lesioni, evidenziando eventuali/sospette progressioni di malattia. Inoltre, tale acquisizione scintigrafica è importante per permettere una stima dosimetrica della dose assorbita agli organi sani ed alle lesioni patologiche (in figura 5 un esempio di progressione tra un ciclo e un altro; in figura 6 un esempio di acquisizione SPECT/TC indicativo di risposta a terapia).  Figura 5. Le immagini scintigrafiche whole body, in proiezione anteriore, sono state ottenute dopo circa 16 ore dalla somministrazione del secondo (a) e terzo (b) ciclo di Lutathera. Il confronto delle immagini pone in evidenza la comparsa di numerose aree di patologica fissazione del radiofarmaco che si proiettano a livello scheletrico. La comparsa di lesioni scheletriche, da riferire a progressione di malattia, durante il trattamento con Lutathera dovrà essere considerata e discussa in ambito multidisciplinare, per decidere se sia più vantaggioso per il paziente continuare con il trattamento in corso o cambiare strategia terapeutica.
--	--

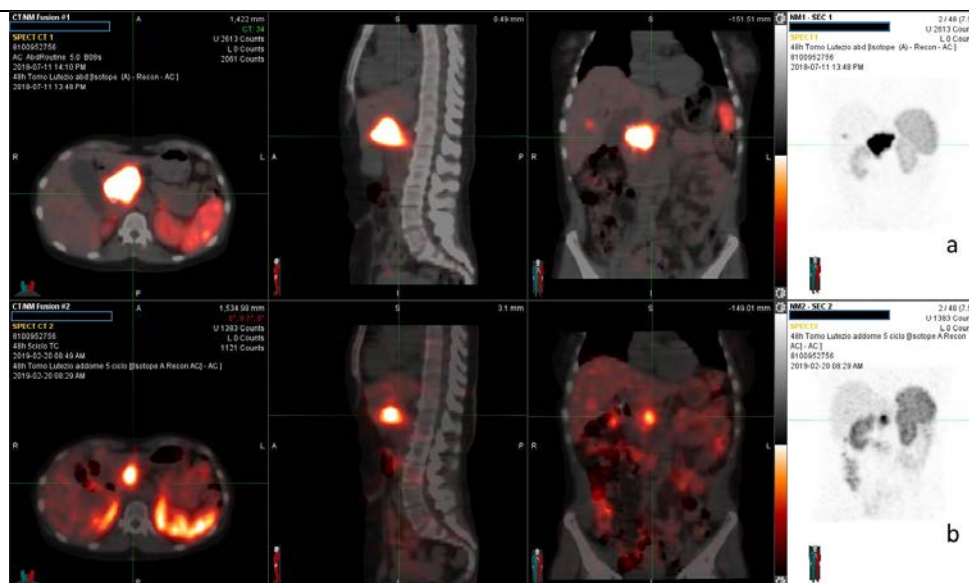


Figura 6. Le immagini tomografiche della regione addominale sono state ottenute dopo circa 16 ore dalla somministrazione del primo (a) e quarto (b) ciclo di Lutathera. Il confronto delle immagini pone in evidenza la riduzione della patologica fissazione del radiofarmaco a livello della testa del pancreas e a carico della lesione a livello epatica. La riduzione per dimensioni e per intensità di captazione delle lesioni che esprimono i recettori della somatostatina, a livello delle sedi descritte, depone per una buona risposta al trattamento con Lutathera. Tale risposta dovrà comunque essere confermata con le valutazioni strumentali diagnostiche morfologiche e funzionali.

Per una più precisa e accurata stima dosimetrica sarebbe opportuno eseguire più acquisizioni seriate nel tempo, il cui timing va deciso in base alle caratteristiche del centro (tipologia di ricovero, disponibilità diagnostica, ecc.) e del paziente. Un possibile schema potrebbe essere eseguire una seconda acquisizione a 48 ore dalla somministrazione del radiofarmaco ed un'altra a 96-120 ore.

Le immagini scintigrafiche planari sono fondamentali per la stima della biocinetica nel tempo, mentre le immagini SPECT/TC forniscono informazioni circa la distribuzione tridimensionale della radioattività all'interno dell'organo specifico. Chiaramente l'acquisizione di una SPECT/TC comporta un allungamento dei tempi di durata dell'esame e un aumento della radioesposizione del paziente.

Valutazione dosimetrica in corso di RLT con Lutathera

La direttiva 2013/59/EURATOM ed il decreto legislativo 101/2020 regolano le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti. In queste norme viene specificato come lo specialista in fisica medica, a seconda della pratica medico-radiologica, sia responsabile della dosimetria, che include le misurazioni fisiche per la valutazione della dose somministrata al paziente e ad altre persone soggette all'esposizione medica, fornisca pareri sulle attrezzature medico-radiologiche e contribuisca in

particolare a ottimizzare la protezione dalle radiazioni di pazienti e di altri individui sottoposti a esposizioni mediche (articolo 83 2013/59/EURATOM).

D'altro lato la terapia RLT con Lutathera è stata approvata senza obbligo di dosimetria anche perché è una terapia ad attività e numero di cicli standard. Infatti, la dosimetria non viene routinariamente eseguita e ciò è dovuto al fatto che è indubbiamente una procedura time-consuming, costosa e che prevede un impegno significativo sia per il personale ospedaliero che per il paziente. Nonostante la lunga storia della RLT, l'implementazione della dosimetria nella medicina nucleare non è ben studiata; vi è infatti una carenza di dati solidi in letteratura ed una mancanza di ottimizzazione, con protocolli diversi da centro a centro.

Tuttavia, ogni paese europeo ha già adottato o dovrà adottare la Direttiva del Consiglio Europeo 2013/59/EURATOM che all'articolo 56 impone l'uso della pianificazione del trattamento basata sulla dosimetria e la verifica delle dosi assorbite erogate. Alla luce di questa direttiva vi è la possibilità di aumentare/migliorare la fattibilità della dosimetria a beneficio del paziente e ciò implica di poter disporre di metodi di dosimetria più pratici, robusti e standardizzati per una più ampia applicazione clinica.

Detto ciò, sicuramente lo studio dosimetrico nei pazienti sottoposti a RLT è da considerarsi un approccio consigliabile ed utile, soprattutto in quei pazienti che vengono considerati "fragili".

La stima dosimetrica ha il fine di ottimizzare e massimizzare la dose assorbita nelle lesioni patologiche risparmiando i tessuti sani, tra cui soprattutto midollo osseo (organo critico) e reni. In tabella 4 sono riportate le dosi assorbite per organo dopo terapia con Lutathera.

Tabella 4. Dosi assorbite per organo dopo trattamento con Lutathera

Organo	Lutathera Dose assorbita media (Gy/GBq)
Midollo osseo	0.02-0.07
Reni	0.32-1.67
Fegato	0.13-0.21

I radiopeptidi hanno la peculiarità di avere una clearance plasmatica molto veloce ed una rapida eliminazione renale, per cui la raccolta di campioni a fini dosimetrici deve essere fatta immediatamente dopo la somministrazione della terapia. Come detto in precedenza, esistono diversi protocolli per la stima della dosimetria, più o meno sofisticati, la cui scelta dipende da fattori legati alle caratteristiche del paziente ed all'organizzazione del reparto. Tali approcci dosimetrici vengono solitamente eseguiti durante i primi cicli di trattamento eseguendo prelievi ematici, raccolta di urine e scintigrafia total-body di biodistribuzione sfruttando l'emissione di fotoni γ che consentano inoltre di documentare la corretta distribuzione del

	radiofarmaco e valutare/monitorare la risposta funzionale nel tempo. Verranno acquisite immagini scintigrafiche seriate eventualmente integrate da immagini SPECT/TC segmentarie a diversi time points dopo la somministrazione. Lo schema di dosimetria interna MIRD (Medical Internal Radiation Dose) è uno dei più utilizzati e la stima dosimetrica viene applicata utilizzando la formula: $D = \tilde{A} \times S = A_0 \times \tau \times S$ dove $\tilde{A}$ sta per l'attività integrale dell'organo; A_0 sta per l'attività iniziale nell'organo; τ sta per il tempo di residenza corrispondente al numero totale di decadimenti che si verificano nell'organo diviso per A_0; S sta per il fattore di conversione della dose dipendente dalle proprietà del radionuclide e dal bersaglio (dipendente dal volume e della massa dell'organo). Per questi calcoli vengono utilizzati software specifici, come per esempio OLINDA/EXM [45]. Una volta analizzati i dati grezzi per la stima delle dosi assorbite, l'attività negli organi sani e patologici verrà convertita in curve tempo-attività. Il recente documento intersocietario AIFM-AIMN consiglia acquisizione SPECT/TC 18-24 ore dopo la somministrazione, seguita possibilmente da ulteriori SPECT/TC fino ad almeno 66-72 ore; l'esecuzione dell'ultima scansione a 90-96 ore risulterebbe ottimale per il rene, mentre scansioni ancora più tardive (7° giorno) permetterebbero di definire meglio l'andamento della curva attività tempo relativa alle lesioni [46]. Nonostante tutti gli sforzi, non è stato tuttavia possibile identificare una soglia certa per il rischio di sviluppare nefrotossicità o ematotossicità. Come dosi limite, una soglia di 23 Gy derivata dalla radioterapia viene utilizzata per i reni e una soglia di 2 Gy adattata dalla terapia con radioiodio viene utilizzata per il midollo osseo, ma non vi è chiara evidenza che queste soglie siano utili per la RLT. Una recente survey condotta nei centri europei che eseguono terapie con radionuclidi ha dimostrato che la dosimetria è poco o mai utilizzata in oltre la metà di tutti i centri; anche in quei centri dove viene utilizzata, la sua utilità è contenuta e non influenza il trattamento stesso. Possiamo quindi concludere che la valutazione dosimetrica non fa parte del protocollo standard di fattibilità della RLT con Lutathera; tuttavia, sarebbe consigliabile effettuarla, in particolar modo nei pazienti "fragili" ma non solo. Sarebbe ideale effettuarla in tutti i pazienti per poter raccogliere dati, sia pure gravati da incertezze, sulle dosi erogate agli organi maggiormente a rischio e alle lesioni e anche e soprattutto perché la direttiva europea sopra descritta impone un approccio personalizzato anche per la RLT.
Dimissioni del paziente dopo RLT	

con Lutathera	
Prescrizioni cliniche e radioprotezi onistiche	Il medico nucleare, coadiuvato dall'esperto di fisica sanitaria, dovrà stabilire quando il paziente potrà lasciare l'area controllata dell'Ospedale, vale a dire il momento in cui l'esposizione alle radiazioni di terze parti non superi le soglie regolamentari. Il livello di radiazioni emesse dalla RLT con Lutathera è generalmente contenuto (soprattutto se confrontato con altri radiofarmaci terapeutici come il ^{131}I) approssimandosi a circa 2 mR/h (20 $\mu\text{Sv/h}$) ad un metro di distanza, per diminuire dopo 24 ore a circa 1 mR/h (10 $\mu\text{Sv/h}$) ad un metro di distanza. In caso di morte del paziente durante il ricovero o nei giorni immediatamente successivi, bisogna informare l'esperto qualificato del proprio reparto che dovrà adempiere all'iter burocratico secondo le norme vigenti (direttiva europea 59/13 EURATOM, DL 101/20).
Monitoraggi o durante RLT con Lutathera e follow up durante la RLT	Il monitoraggio del paziente sottoposto a RLT deve avere come obiettivo quello di valutare l'efficacia della terapia nel tempo, controllando lo stato di malattia al fine di riconoscere precocemente eventuali progressioni o recidive, monitorare i possibili effetti collaterali e l'eventuale tossicità a lungo termine garantendo una accettabile qualità di vita. Per questo motivo è opportuno eseguire determinati esami di laboratorio e/o strumentali sia dopo ogni ciclo che alla fine dei quattro cicli e nel successivo follow-up. Nel corso dei trattamenti non è obbligatoriamente prevista l'esecuzione di indagini strumentali (morfologiche e/o funzionali) salvo sospetta progressione clinica, sospetta progressione all'imaging di biodistribuzione o altre ragioni cliniche da valutare caso per caso. A discrezione dell'oncologo e/o del medico nucleare l'eventuale esecuzione di tali esami strumentali. Ad esempio, potrebbe essere auspicabile la verifica intermedia dello stato di malattia tramite TC o RM ad un mese di distanza dalla fine del secondo ciclo al fine di scongiurare progressione di malattia ed evitare successivi trattamenti [47]. In caso di evidenza di progressione strumentale di malattia o quadri di non univoca interpretazione, è raccomandato eseguire anche un imaging medico nucleare PET con DOTA-peptidi ed eventualmente [^{18}F]FDG [20].
Gli esami di laboratorio	Emocromo, Funzionalità epatica, Funzionalità renale, Elettroliti sierici Dopo ogni ciclo di RLT e prima del successivo, bisogna eseguire un esame emocromocitometrico completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), test di funzionalità renale (creatinina e clearance della creatinina), epatica (AST, ALT, Bil Tot, Alb) ed elettroliti sierici. I pazienti con valori ematici inferiori ai limiti indicati dopo il primo ciclo di RLT, dovrebbero ricevere un'attività inferiore al ciclo successivo e/o una dilazione dell'intervallo al successivo ciclo. Nei casi più

gravi si potrebbe prendere in considerazione l'interruzione della RLT, previa opportuna valutazione clinica multidisciplinare.

Markers aspecifici o specifici

Non ci sono raccomandazioni chiare per la misurazione dei marcatori tumorali (cromogranina A, acido 5-idrossiindolacetico, proinsulina, gastrina, NSE,) dopo RLT. Le linee guida NCCN NET raccomandano di eseguire un controllo dei marker tumorali (se clinicamente applicabili) ogni 3-12 mesi circa [48,49]. Il valore della cromogranina A deve essere monitorato con cautela perché oltre a un'accuratezza limitata, sono note cause di falsi positivi quali assunzione di farmaci inibitori di pompa protonica, presenza di atrofia gastrica, riduzione della funzionalità renale ed epatica.

Eventuali altri test

Nei pazienti con fattori di rischio pre-esistenti per tossicità renale, va considerata l'ipotesi di eseguire una scintigrafia renale sequenziale con misurazione della clearance o del GFR prima e dopo i quattro cicli, valutando eventuali variazioni.

Follow-up successivi

Gli esami di laboratorio

Essendo i reni ed il midollo osseo (organo critico) gli organi sani che ricevono la dose assorbita più alta e quindi più a rischio di tossicità anche a lungo termine, appare fondamentale monitorare la funzionalità renale (creatinina sierica e clearance della creatinina) e l'emocromo anche al termine dei quattro cicli di RLT. Appare opportuna una valutazione clinica comprensiva di esame obiettivo del paziente entro un mese dalla fine dei quattro cicli e poi con cadenza trimestrale o semestrale a seconda dei casi. Bisognerà prestare particolare attenzione a segni e sintomi che potrebbero riflettere una eventuale progressione di malattia. Si raccomanda inoltre il monitoraggio degli esami di laboratorio (markers ematici, renali ed epatici) ogni 4 settimane per almeno 3 mesi dall'ultima infusione di RLT e successivamente ogni 6 mesi per poter rilevare eventuali reazioni avverse tardive. I valori ematochimici dovranno essere sempre monitorati durante il follow up oncologico standard e, in caso di presenza di valori ematici alterati, si raccomanda un monitoraggio più frequente. I pazienti con insufficienza renale lieve-moderata dopo RLT necessitano di un monitoraggio più attento con misurazioni frequenti della creatinina sierica. I pazienti con insufficienza renale grave o con peggioramento della funzionalità renale necessitano di un consulto specialistico nefrologico.

Gli esami strumentali

	È indicato ristadiare il paziente dopo la fine dei quattro cicli di terapia, momento nel quale inizia il follow-up. Nella maggior parte dei casi, la diagnostica per immagini deve essere eseguita a 3, 6 e 12 mesi dopo il completamento di tutti i cicli di RLT, e poi con tempistiche diverse a seconda delle caratteristiche di malattia del singolo paziente. Per la valutazione dell'efficacia della RLT, gli esami gold standard sono la TC e la RM, ai fini di applicare i criteri RECIST 1.1 [50,51]. La scelta della tipologia di esame da utilizzare dipenderà dalla sede di malattia e dalle caratteristiche della stessa come indicato da diverse linee guida. In particolare, le linee guida NCCN [52] raccomandano di eseguire TC addome-pelvi con mezzo di contrasto o RM con mezzo di contrasto e TC del torace con o senza contrasto (se clinicamente indicato) ogni 3-12 mesi. La RM del fegato con gadoxetato di sodio dovrebbe essere considerata come prima scelta nei casi di malattia epatica nota [53]. A causa della elevata eterogeneità tipica dei NET, appare utile ristadiare il paziente anche con esami di imaging medico-nucleare (PET con DOTA-peptidi) per avere anche un follow-up funzionale [54] tenendo conto della eventualità (circa il 10%) di una pseudoprogressione dopo il primo ciclo, dovuto all'aumento transitorio di volume del tumore secondario ad edema da radiazioni e necrosi [55]. Nel caso di una sospetta franca progressione e/o possibile perdita della differenziazione di malattia, appare opportuno anche eseguire uno studio PET/TC metabolico con [¹⁸F]FDG utile ad individuare eventuali lesioni mismatch ovvero lesioni sdifferenziate che captano solo l' [¹⁸F]FDG e non il tracciante recettoriale, assumendo un importante valore prognostico.
Riferimenti bibliografici	[1] De Keizer B, Van Aken MO, Feelders RA, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr 3]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2008 [cited 2023 Jun 19];35:749–755. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-007-0691-z. [2] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376:125–135. [3] Alexandraki KI, Kaltsas G. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: New insights in the diagnosis and therapy. Endocrine [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 19];41:40–52. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-011-9562-2. [4] Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Endocr Pathol 2022 331 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 22];33:115–154. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-022-09708-2. [5] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 19]. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/13072015_TNM Classification.pdf. [6] Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas.

	Neuroendocrinology [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 19];95:135–156. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000335629 .
[7]	Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 19];95:157–176. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000335597 .
[8]	Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 19];64:204–210. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/64/2/204 .
[9]	Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-D OTATATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:490–499.
[10]	Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. Neuroendocrinology. S. Karger AG; 2016. p. 125–138.
[11]	Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. England; 2020. p. 844–860.
[12]	Brabander T, Van Der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2017;23:4617–4624.
[13]	Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, et al. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with 177Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:2372–2382.
[14]	Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with 177 lu-dotatate in the phase III netter-1 trial. J Clin Oncol. 2018;36:2578–2584.
[15]	Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). Endocr Relat Cancer [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 19];27:R67–R77. Available from: https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/27/3/ERC-19-0400.xml .
[16]	Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 19];105:295–309. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000475526 .
[17]	Hope TA, Bodei L, Chan JA, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. J Nucl Med [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 19];61:222–227. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/61/2/222 .
[18]	Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. Blackwell Publishing

	Ltd; 2020. p. 182–188. [19] Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2013 405 [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 20];40:800–816. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-012-2330-6. [20] Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. <i>J Nucl Med</i> [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];59:66–74. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/59/1/66. [21] Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177 Lu-DOTA 0 ,Tyr 3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. <i>J Clin Oncol</i> [Internet]. 2008 [cited 2021 Jul 22];26:2124–2130. Available from: www.jco.org. [22] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 19];41:2106–2119. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-014-2857-9. [23] Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. <i>Eur. J. Cancer</i>. Elsevier Ltd; 2021. p. 56–73. [24] Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI procedure standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE. <i>J Nucl Med</i>. 2019;60:937–943. [25] Strosberg JR, Al-Toubah T, Pellè E, et al. Risk of Bowel Obstruction in Patients with Mesenteric or Peritoneal Disease Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy. <i>J Nucl Med</i> [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 19];62:69–72. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/62/1/69. [26] Merola E, Prasad V, Pascher A, et al. Peritoneal Carcinomatosis in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Impact and Effectiveness of the Available Therapeutic Options. <i>Neuroendocrinology</i> [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 19];110:517–524. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000503144. [27] Riff BP, Yang YX, Soulen MC, et al. Peptide receptor radionuclide therapy-induced hepatotoxicity in patients with metastatic neuroendocrine tumors. <i>Clin Nucl Med</i> [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 19];40:845–850. Available from: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2015/11000/Peptide_Receptor_Radionuclide_Therapy_Induced.1.aspx. [28] Lutathera [Package Insert]. New York (NY): Advanced Accelerator Applications; 2018. [29] Pignata SA, Ferrantelli A, Baldari S. Peptide receptor radionuclide therapy plus somatostatin analogues for a neuroendocrine tumour combined and maintenance treatment. <i>Clin Transl Imaging</i> [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 19];7:373–376. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40336-019-00342-3. [30] Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of 177Lu-DOTATATE and metronomic capecitabine (Lu-X) in FDG-positive
--	--

	gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. [cited 2022 May 17]; Available from: https://doi.org/10.1007/s00259-021-05236-z .
[31]	Aljubran A, Badran A, Alrowaily M, et al. Efficacy of Everolimus Combined with 177Lu-Dotatate in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. https://home.liebertpub.com/cbr [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 19]; Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cbr.2022.0043 .
[32]	Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90 Y-DOTATOC and 177 Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2008 3510 [Internet]. 2008 [cited 2021 Jul 23];35:1847–1856. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-008-0778-1 .
[33]	Jong M de, Krenning E. New Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. <i>J Nucl Med</i> . 2002;43.
[34]	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. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2004 317 [Internet]. 2004 [cited 2021 Jul 23];31:1038–1046. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-004-1571-4 .
[35]	Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, et al. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 19];38:1675–1682. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-011-1826-9 .
[36]	Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 19];37:1018–1031. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-009-1282-y .
[37]	Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, et al. Results of Individual Patient Dosimetry in Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> [Internet]. 2007 [cited 2023 Jun 19];22:406–416. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cbr.2006.325 .
[38]	Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, et al. Anticipatory nausea and vomiting. <i>Support Care Cancer</i> [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 19];19:1533–1538. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-010-0980-0 .
[39]	CHMP. ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.
[40]	Asti M, D'Ambrosio L, Di Iorio V, et al. Methods for preparation and administration of lutetium-177 oxodotreotide 3.7 GBq: proceedings from an Italian advisory board. <i>Clin Transl Imaging</i> [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 19];9:277–280. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40336-021-00431-2 .
[41]	Tapia Rico G, Li M, Pavlakis N, et al. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): Literature review and case series from two Australian tertiary medical institutions. <i>Cancer Treat Rev</i> [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];66:1–6. Available

	from: http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S030573721830029X/fulltext.
[42]	Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-Term Follow-Up of Renal Function After Peptide Receptor Radiation Therapy with ⁹⁰ Y-DOTA0,Tyr3-Octreotide and ¹⁷⁷ Lu-DOTA0, Tyr3-Octreotate. <i>J Nucl Med</i> . 2005;46.
[43]	Bergsma H, Van Lom K, Raaijmakers MHGP, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. <i>J Nucl Med</i> [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];59:452–458. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/59/3/452 .
[44]	Teunissen JJM, Krenning EP, De Jong FH, et al. Effects of therapy with [¹⁷⁷ Lu-DOTA0,Tyr 3]octreotate on endocrine function. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 19];36:1758–1766. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-009-1151-8 .
[45]	Michael G. Stabin RBS and EC. OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . <i>J Nucl Med</i> [Internet]. 2005 [cited 2023 Jun 19];46:1023–1027. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/46/6/1023.long .
[46]	Chiesa C, Pacilio M, Strigari L, et al. DOCUMENTO DI CONSENSUS INTERSOCIETARIO A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI FISICA MEDICA E ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE TERAPIA MEDICO NUCLEARE: OTTIMIZZAZIONE SU BASE DOSIMETRICA AI SENSI DELLA DIRETTIVA EUROPEA 2013/59/EURATOM AUTORI.
[47]	Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE. <i>Am J Roentgenol</i> [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];211:278–285. Available from: https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.18.19953 .
[48]	Kulke MH, Shah MH, Benson AB, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015. <i>J Natl Compr Cancer Netw</i> [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 19];13:78–108. Available from: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/13/1/article-p78.xml .
[49]	Pape UF, Maasberg S, Jann H, et al. Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias. <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab</i> . 2016;30:129–140.
[50]	Schwartz LH, Litière S, De Vries E, et al. RECIST 1.1 - Update and clarification: From the RECIST committee. <i>Eur J Cancer</i> [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 19];62:132–137. Available from: http://www.ejccancer.com/article/S0959804916320433/fulltext .
[51]	Garcia-Carbonero R, Garcia-Figueiras R, Carmona-Bayonas A, et al. Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): current perspectives and future trends of an exciting field in development. <i>Cancer Metastasis Rev</i> [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 19];34:823–842. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-015-9598-5 .
[52]	Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal

	Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 19];19:839–868. Available from: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/7/article-p839.xml. [53] Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. Abdom Radiol [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 19];43:2329–2339. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-018-1496-1. [54] Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. Neuroendocrinology [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 19];105:212–244. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000471879. [55] Brabander T, Van Der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate. Endocr Relat Cancer. 2017;24:243–251.
--	--