



Nöroendokrin Tümörlerin Görüntüleme ve Tedavisinde Kullanılan Radyofarmasötiklerde Son Gelişmeler

Recent Developments of Radiopharmaceuticals for Neuroendocrine Tumor Imaging and Therapy

© Meltem Ocak

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nükleer tıp son yıllarda nöroendokrin neoplazi (NEN) hastalarının yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Radyoşaretli somatostatin reseptör (sstr) analogları günümüzde NEN'in görüntüleme ve tedavisi için kullanılan en gelişmiş radyofarmasötiklerdir. Sstr hedefli radyoşaretli peptitler ile klinik uygulamalarda elde edilen başarılı sonuçlar başka başka radioligand-reseptör sistemlerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu sistemlere örnek olarak iyi huylu insülinomalarda yüksek oranda bulunan glukagon benzeri peptid-1 reseptörüne (GLP-1R) hedefli radyoligandlar veya farklı tür NEN'lerde, özellikle medüler tiroid kanserinde bulunan kolesistokinin 2(CCK2)/gastrin reseptörlerine hedefli radyoligandlar, sstr negatif ve GLP-1R negatif gastrointestinal ve bronşiyal NEN'lerde bulunan glikoz bağımlı-insülinotropik polipeptit reseptörlere hedefli radyoligandlar verilebilir. Ayrıca radyoşaretli sstr agonistlerine alternatif bir yaklaşım olan radyoşaretli somatostatin antagonistleri de örnek olarak verilebilir. Bu radyofarmasötiklerin dışında bir dizi radyofarmasötik (F-18 DOPA, C-11-5-HTP, I-123 MIBG, F-18 FDG) NEN'lerin metabolik olarak görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Bu derlemede NEN'lerin görüntüleme ve tedavisinde NEN'lerde bulunan sstr dışındaki reseptörler hedefli klinikte uygulama fırsatı yakalanmış peptit bazlı radyofarmasötiklerden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin neoplazileri, somatostatin reseptör antagonistleri, minigastrin, GLP-1R, GIP, exendin-4

Abstract

Nuclear Medicine has been playing an important role in the management of patients with neuroendocrine neoplasms (NEN). Radiolabeled somatostatin receptor analogs are currently the most advanced radiopharmaceuticals used for imaging and treatment of NENs. The clinical success of somatostatin receptor targeted radiolabeled somatostatin derivatives (agonists) have paved the way for the development of new radiopharmaceuticals for other radioligand-receptor systems. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R)-radioligands, the cholecystokinin 2 (CCK2)/gastrin receptor-radioligands, glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-radioligands are the examples of these systems. In addition, radiolabeled somatostatin antagonist, which are an alternative approach to radiolabeled somatostatin receptor agonist can be given as an example. Apart from these radiopharmaceuticals, several radiopharmaceuticals (F-18 DOPA, C-11 5-HTP, I-123 MIBG, F-18 FDG) are used for metabolic imaging of NENs. In this review the aim is to present the status of the most innovative peptide-based radiopharmaceuticals (beyond sstr agonists) for the diagnosis and treatment of NENs' receptors.

Keywords: Neuroendocrine neoplasms, somatostatin receptor antagonists, minigastrin, GLP-1R, GIP, exendin-4

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Meltem Ocak, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: melocak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9214-3938

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Somatostatin Reseptör Antagonistleri

Radyoşaretli somatostatin reseptör (sstr) antagonistleri nöroendokrin neoplazilerin (NEN) görüntüleme ve tedavisi için geliştirilmiş en son yeniliklerden biridir. Günümüz klinik uygulamalarda kullanılan tüm sstr analoglarının (DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC) agonist olduğu bilinmektedir. Uzun yıllar agonistlik özellik ile internalizasyon (hücre içine alım) ve hücre içi tutulum oranında bir korelasyon olduğu ve bu durumdan dolayı yüksek konsantrasyonda ve uzun sürede radyoligandların tümör hücresinde kaldığı şeklinde değerlendirildiğinden reseptör hedefli radyoligandların her zaman agonist olması yönünde bir kanıya varılmıştır. Bu paradigma radyoşaretli somatostatin antagonistlerinin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda internalizasyon olmadan daha yüksek tümör tutulumu göstermesi ve tümör dokuda daha uzun süre kalması neticesinde sorgulanır duruma gelmiştir (1,2). Antagonistlerin agonistlere karşı sağlamış olduğu bu üstünlük hasta tümör kesitlerinde yapılan otoradyografi çalışmaları sonucu tümör yüzeyinde antagonistlerin agonistlere göre daha fazla sayıda reseptör bağlama bölgesi tanınması şeklinde açıklanmaktadır. Tablo 1’de en yaygın kullanılan sstr agonist ve antagonistlerin aminoasit dizilimleri verilmiştir (1,3). Sstr antagonistlerinin antagonist etkisi sstr agonistlerin aminoasit dizilimindeki ilk aminoasitin (Phe) D kiral özelliğinin L ile değişimi ve ikinci aminoasitin (Cys) L kiral özelliğinin D kiral ile değişmesi ile sağlandığı belirtilmiştir (3).

Radyoşaretli somatostatin antagonistlerinin NEN’lerin teşhis ve tedavisinde kullanabilir potansiyeli olduğunu ilk kez Helmut Maecke (Bazel Üniversite

Hastanesi) Jean Rivier (Salk Enstitüsü) Jean Claude Reubi (Bern Üniversitesi) ve çalışma ekipleri 2006 yılında yayımladıkları bir çalışmada göstermiştir (4). Çalışmada Bass ve ark. (5) somatostatin reseptör-2 (sstr2) ye seçicilik gösteren sstr2-ANT veya BASS ile tanımlanan antagonist ile Reubi ve ark.’nın (6) somatostatin reseptör 3’e (sstr3) seçicilik gösteren sstr3-ODN-8 antagonisti kullanılmıştır. Gerçekleşen prelinik çalışmanın *in vivo* çalışmalarında sstr2 transfekte edilmiş HEK293 hücreleri kullanılmıştır. In-111 ile radyoşaretli antagonist DOTA-BASS ile agonist DTPA-TATE birebir karşılaştırıldığında In-111 DOTA-BASS hücre içerisine internalize olmadığı ve reseptöre düşük afinite gösterdiği halde tümör tutulumu In-111 DTPA-TATE’ye göre 2 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer sonuç çıkan ve insan HEK-sstr3 ksenograftı kullanıldığında antagonist In-111 DOTA-sstr3-ODN-8 ile agonist In-111 DOTA-NOC kullanıldığında da bulunmuştur (4). Sonraki çalışmalarda NEN’lerin görüntüleme ve tedavisinde başka antagonistlerin geliştirildiği ve radyoşaretli antagonistlerin farmakolojik özelliklerini belirleyen yapısal parametrelerin belirlenmesi amaçlı çalışmaların devam ettiğini görmekteyiz. Bu çalışmaların birinde sstr2-antagonisti olan LM3 (Tablo 1) farklı radyonüklit ve şelatlar kullanılarak (Ga-68 DOTA-LM3, Ga-68 NODAGA-LM3, Cu-64 NODAGA-LM3 ve Cu-64 CB-TE2A-LM3) şelatın prelinik olarak reseptör afinitesine ve farmakokinetik özelliklerine etkisi incelenmiştir. Çalışma neticesinde Ga-68 NODAGA-LM3’ün sstr2’ye afinitesinin Ga-68 DOTA-LM3’e göre 10 kat, Cu-64 NODAGA-LM3’ün sstr2’ye afinitesinin Cu-64 CB-TE2A-LM3’e göre 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yirmi dört saat içerisinde Cu-64 NODAGA-LM3 ile Cu-64 CB-TE2A-LM3’ün tümörden wash-out’u gözlemlenmezken 24 saat içerisinde Ga-68 NODAGA-LM3’ün yaklaşık %60’ının tümörden wash-out olduğu tespit edilmiştir (7). Fani ve

Tablo 1. Somatostatin reseptör agonist ve antagonistlerin aminoasit dizilimi

Somatostatin reseptör agonistleri
OC: D-Phe ¹ -cyclo(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)
TOC: D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)
TATE: D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr
NOC: D-Phe-cyclo(Cys-1NaI-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr (ol)
Somatostatin reseptör antagonistleri
BASS: p-NO ₂ -Phe ¹ -cyclo (D-Cys ² -Tyr ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
LM3: p-Cl-Phe ¹ -cyclo(D-Cys ² -Tyr ³ -D-Aph ⁴ (CbM)-Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
JR10: p-NO ₂ -Phe ¹ -cyclo(D-Cys ² -Tyr ³ -D-Aph ⁴ (CbM)Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
JR11: p-Cl-Phe-cyclo(D-Cys ² -Aph ³ (Hor)-D-Aph ⁴ (CbM)-Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷ -D-Tyr ⁸ -NH ₂
Antagonist serisinden kırmızı ile belirtilen kısımlar agonist Oktreotid'den (OC) farkı belirtmekte

ark.'nın (8) 2012 yılında yayımladıkları çalışmalarında 3 farklı sstr-2 antagonistleri LM3, JR10 ve JR 11 (Tablo 1) DOTA ve NODAGA şelatları ile konjuge edilip farklı farklı (radyo) metaller ile [In(III), Y(III), Lu(III), Cu (II) ve Ga (III)] işaretlenmiştir. Çalışmanın amacı radyonüklitin etkisini tespit etmektir. Yapılan afinite çalışmalarında Ga-68 DOTA-antagonistlerinin diğer radyometaller ile işaretli antagonistlere (Y-90 DOTA, Lu-177 DOTA veya In-111 DOTA-antagonistleri) göre yaklaşık 60 kez daha az sstr2'ye afinite gösterdikleri tespit edilmiştir. DOTA şelatinin NODAGA ile yer değiştirmesi ile de Ga-68 NODAGA-antagonistlerinin Ga-68 DOTA-antagonistlerine göre sstr-2'ye afinitelerinin arttığı tespit edilmiştir (8). 2000 ve 2007 yıllarında yayımlanan çalışmalarda Ga-68 DOTA-agonistlerinin diğer radiometal-DOTA-agonistlerine göre sstr2'ye daha çok afinite gösterdikleri belirtilmiştir (9,10). Fani ve ark.'nın (8) 2012 yılında yayımladıkları çalışmada sstr2 antagonisti olan JR11'nin klinik çalışmalar için daha uygun olduğu tespit edilmiştir. Gerekçesi ise Ga-68 DOTA-JR11'in ve Ga-68 NODAGA-JR11'in sstr2 reseptörlerine Ga-68 DOTA-TATE'ye göre daha düşük afinite göstermiş olsalar bile tümörde sırası ile 1,3 kat ve 1,7 kat daha fazla tutulum göstermesi (8) ile farelerde gerçekleşen tedavi uygulamalarında Lu-177 DOTA-JR11 uygulanan farede Lu-177 DOTA-TATE'ye göre daha yavaş tümör büyümesi ve daha uzun süre sağkalmı gösterilmektedir (11). Literatür kayıtlarında DOTA-JR11 karşımıza OPS201 ve NODAGA-JR11 ise OPS202 olarak da çıkmaktadır.

Somatostatin Reseptör Antagonistlerinin Klinik Uygulaması

Radyoışaretli sstr-2 antagonistlerinin klinikte sstr2'yi hedefleyerek kullanılabileceğini ilk kez 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada Wild ve ark. (12) göstermiştir. Metastatik tiroid kanseri veya nöroendokrin tümörü (NET) olan 5 hasta da antagonist In-111 DOTA-BASS'ın biyodağılımı ve tümör tutulumu değerlendirilmiştir ve sonuçlar In-111 DTPA-oktreotid (Octreoscan®) ile kıyaslanmıştır. In-111 DOTA-BASS (20µg) uygulandığında herhangi bir yan etki gözlenmediği belirtilmiştir. In-111 DOTA-BASS ile 25/28 lezyon tespit edilebilirken Octreoscan® ile 17/28 lezyon dedekte edilmiştir. Ek olarak In-111 DOTA-BASS, 4. saatin sonunda Octreoscan®'a göre 4,1 kat daha fazla tümör tutulumu ve daha düşük normal organ tutulumu göstermiştir (12). Aynı çalışma grubu 2014 yılında ikinci jenerasyon antagonist olarak da tanımlayabileceğimiz DOTA-JR11'in Lu-177 ile radyoışaretlenmiş hali NET'li hastalarda ilk kez tedavi uygulamasının sonuçlarını yayımlamışlardır (13). Gerçekleştirdikleri pilot çalışmada Lu-177 DOTA-JR11

(Lu-177 OPS201) ve Lu-177 DOTA-TATE aynı dört hastada karşılaştırılmıştır. Lu-177 OPS201'in, Lu-177 DOTA-TATE'ye göre tümörde daha uzun süre kaldığı ve daha yüksek oranda tutulum gösterdiği dolayısı ile verilen tümör radyasyon dozunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yalnız ek olarak Lu-177 OPS201'in, Lu-177 DOTA-TATE'ye göre böbreklerde ve kemik iliğinde de biraz daha fazla tutulum gösterdiği bulunmuştur. Fakat Lu-177 OPS201'in tümör/böbrek ve tümör/kemik iliği oranları Lu-177 DOTA-TATE göre sırası ile 6,2 ve 7,2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (13). Lu-177 OPS201 ile sstr pozitif olan 45 NET hastasının çok merkezli Faz-I/II (NCT02592707) çalışmaları devam etmektedir. Çalışmanın birinci amacı Lu-177 OPS201'in NET hastalarında güvenli ve tolere edilebilir olup olmadığını tespit etmek ikinci amacı da Lu-177 OPS201'in biyodağılımını, dozimetrisini ve tedavi etkinliğini belirlemektir. Çalışmada 8 hafta ara ile 3 defa Lu-177 OPS201 tedavi uygulaması planlanmıştır. Gerekli görülmesi durumunda ilave 2 defa daha tedavi uygulanacaktır. Bu klinik çalışma dışında Ga-68 NODAGA-JR11 (Ga-68 OPS202) ve Lu-177 DOTA-JR11 (Lu-177 OPS201) teranostik çifti tek merkezli 20 NET hastasında değerlendirilmektedir (NCT02609737). Şu ana kadar sadece kongrelerde kısmi sonuçları yayımlanmıştır (14). Çok merkezli ve 172 hastanın dahil olduğu Lu-177 OPS201/Ga-68 OPS202'nin küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri hastalarında değerlendirildiği yeni bir FazI/II çalışması devam etmektedir (NCT03773133). Özet olarak 2006 yılında radyoışaretli sstr antagonistleri ile sstr eksprese eden tümörlerin görüntüleme ve tedavisinde kullanılabılme ilk verileri ile başlayan serüven birinci jenerasyon antagonistlerin (BASS) afinite ve farmakokinetik düzenlemeleri ile diğer antagonistlerin (OPS201 ve OPS202) geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Preklinik çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçlar klinik araştırmaların önünü açmıştır. Somatostatin antagonistlerinin agonistlere nazaran NET'lerde daha fazla sstr bağlanma noktası bulması (15,16) küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri gibi daha düşük yoğunlukta sstr içeren tümörlerin görüntülenmesi ve tedavisinde kullanılabilmesi yolunu da açmıştır. Araştırmalar bu doğrultu da devam etmektedir (17).

Kolesistokinin 2 (CCK2)/Gastrin Reseptörlerine Hedefli Radyoligandlar

Kolesistokinin 2 (CCK2) reseptörleri medüller tiroid kanseri (MTK), gastroentero-pankreatik tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri, astrositom, stromal yumurtalık kanseri, meme ve yumurtalık adenokarsinomları gibi NET'ler dışında bir çok kanser türünde eksprese edilmektedir (18,19). MTK hastalarının yönetimi

esas olarak cerrahi rezeksiyona dayanmaktadır ancak hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık tekrar nüks etmektedir (20). Radyoterapi ve sistematik tedavilerin uzun dönem yanıtları tam olarak bilinmemektedir (21). MTK nüks ve metazlarını tespit etmek için farklı anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemleri (örneğin; F-18 DOPA, F-18 FDG, Tc-99m (V)DMSA, Tc-99m MIBI, radyoşaretli somatostatin analogları) kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinde negatif sonuç veren bir çok hastada operasyon sonrası kanda kalsitonin hormon düzeyinin artması, kalsitonin değerinin ikiye katlama süresinin çok kısa olması rezekte edilemeyen akciğer ve karaciğer gibi uzak mesafe metastazların varlığı gibi durumlar görülebilmektedir (22). Otoradyografik ve ardından gelen klinik çalışmalar MTK'lerin sstr ve kolestikonin reseptör 2 (CCK2R) eksprese ettiklerini belirtmektedir. MTK'lerin sstr eksprese etme oranları (~%40) CCK2R eksprese etme oranlarına (~%90) kıyasla daha düşüktür (23). Ayrıca MTK tümör hücrelerinin farklılaşması sstr ekspresyonu ile ters orantılıdır. Bu yüzden CCK2R sintigrafisinin tümör tespitinde sstr sintigrafisine ek değer ve katkı sağladığı gösterilmiştir (23,24).

Kolesistokinin 2 (CCK2)/Gastrin'e Hedefli Radyoligandlarının Klinikte Kullanımı

Literatür kayıtlarına baktığımız zaman sülfat (s) CCK8 ve sülfatlı (ns)CCK8 veya Minigastrin türevlerinin (Tablo 2) (1) CCK2R reseptör hedeflendirilmesinde kullanıldığına dair bir çok çalışma bulunmaktadır. İlk

klinik uygulamaların 1999-2000'li yıllarda In-111 ile işaretli nsCCK8 analogu olan DTPA/DOTA-D-Asp-Tyr-Nle-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH² ile yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışma sonucunda tümör tutulum ve tümör/arka plan aktivitesi düşük bulunurken fizyolojik CCK2R pozitif mide tutulumu fazla bulunmuştur (25,26). Yine o yıllarda yapılan başka bir çalışmada In-111 ile işaretli DTPA-MG ile patolojik olarak CCK2R-pozitif lezyonlar dedekte edilebilmiştir ve çalışmada In-111 DTPA-MG (In-111 DTPA-Minigastrin) kullanımını sınırlayan kısmın fizyolojik olarak yoğun CCK2R eksprese eden mide tutulumu ile atılım gösterdiği böbrekler olmuştur (27). Başka bir çalışmada In-111 DTPA-MG'nin In-111 DTPA-OC'a göre düşük karaciğer tutulumu gösterdiği ve karaciğer lezyon görüntülemesinde üstün olduğu belirtilmiştir (28). Daha sonraki çalışmalarda In-111 DTPA-MG'nin enzimatik stabilitesini ve klinik performansını artırabilmek adına In-111 DTPA-[D-Glu¹]-MG (MG0) (Tablo 2) şeklinde modifiye edildiğine rastlamaktayız. Yapılan çalışmada In-111 DTPA-MG0'ın daha önce başka görüntüleme teknikleri ile 75 MTK hastasında tespit edilen lezyonları görüntüleyebildiği belirtilmiştir (29). Minigastrin (MG) analoglarının sCCK8'e göre CCK2 reseptörlerine yüksek afinite göstermesi ve daha düşük karaciğer, dalak tutulumu göstermesi sonraki çalışmaları MG analoglarının geliştirilmesine yönlendirmiştir. Béhé ve Behr (29) In-111 DTPA-MG0 ile görüntüleme yaptıkları çalışmada ilk kez 8 metastatik MTK hastasında Y-90 DTPA-MG0 tedavi uygulaması da gerçekleştirmiştir. Gerçekleşen ilk terapi deneyimi sonucunda ciddi böbrek

Tablo 2. (s)CCK8, (ns)CCK8 ve Minigastrin türevleri

CCK8 analogları
CCK8: D-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
sCCK8: D-Asp-Tyr(OSO ₃ H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
CCK8(Nle): D-Asp-Tyr-Nle-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂
Minigastrin analogları
MG: Leu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Glu ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Ala ⁷ -Tyr ⁸ -Gly ⁹ -Trp ¹⁰ -Met ¹¹ -Asp ¹² -Phe ¹³ -NH ₂
MG0: D-Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Glu ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Ala ⁷ -Tyr ⁸ -Gly ⁹ -Trp ¹⁰ -Met ¹¹ -Asp ¹² -Phe ¹³ -NH ₂
MG11: D-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
Demogastrin 2 (N ₄ -conjugate): N ₄ -Gly-D-Glu-(Glu) ⁵ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
H ₂ -Met, APH070: His-His-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
Cyclo-MG1 (DOTA-conjugate): DOTA-DGlu-(Ala-Tyr)-D-Lys-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂ (cycloDGlu-DLys)
MGD5 (divalent; DOTA-conjugate): DOTA-Gly-Ser-Cys-(Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂) ₂
PP-F10 (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Gln) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
PP-F11 (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Glu) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
PP-F11-N (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Glu) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂

toksitesisi ile karşılaşmışlardır (29). Sonraki yıllarda böbrek toksitesisini düşürmek amaçlı çok sayıda prelinik çalışmaların gerçekleştirilmiş olduğunu görmekteyiz. Çalışmalarda yüksek böbrek tutulumunu poli-glutamik asit veya jelofusin ko-injeksiyonu ile düşürdükleri tespit edilmiştir (30,31). Yapılan diğer çalışmalarda MG0 diziliminden böbrek tutulumunda rol alan glutamik asit dizilimleri çıkarıldığında yani MG11 (Tablo 2) dizilimi elde edildiğinde 25 kat daha az böbreklerde tutulum elde edildiği, tümör/böbrek oranında artış fakat *in vivo* stabilitesinde ise düşüş olduğu saptanmıştır (32,33). Bu durumu düzeltmek adına MG11 dizilimindeki H2Met, H2Nle ile değiştirildiğinde böbrek tutulumunda düşüş olsa da tümör tutulumu ve farmakokinetik özelliklerinde de düşüş gözlemlenmiştir. Klinikte görüntüleme amaçlı hastaya uygulandığı çalışma sonucunda tedavi uygulaması açısından yeterli bulunmadığı bildirilmiştir (34). Düşük *in vivo* stabilite sorununu çözmek adına siklik peptid dizilimi (cyclo-MG1), polyvalency (MGD5) veya peptid dizilimine farklı non-iyonik-D-aminoasiti eklenmesi (PP-F10) gibi yeni MG türevleri ile çalışılmıştır. Çalışmalar sonucunda iyonik D-aminoasit dizilimi eklenen MG türevleri (PP-F11, PP11, CP04, MG48) (Tablo 2) yük sahibi peptid dizilimlerinin böbreklerde yüksek tutulum gösterir hipotezinin tam tersi olarak yüksek *in vivo* saflık, böbreklerde düşük tutulum ve iyileştirilmiş farmakokinetik özelliği göstermiştir. Avrupa COST BM0607 aksiyonunda 12 tane MG türevi peptid alanında uzman farklı çalışma grupları ile kapsamlı olarak birbiri ile kıyaslanarak çalışılmıştır (35,36,37) ve öncesinde diğer yayımlanan prelinik yayınlarında (38,39) desteği ile DOTA-PP-F11 (CP04) CCK2R reseptörü eksprese eden MTK hastalarında kullanıma potansiyeli en yüksek MG türevi olarak seçilmiştir. 2016 yılında 75 yaşındaki MTK hastasında Ga-68 DOTA-PP-F11 (CP04) yapılan tetkik bu potansiyeli doğrulamıştır (40). Şu anda rezekte edilemeyen MTK hastalarında radyoşaretli minigastrin türevleri ile 2 tane klinik çalışma devam etmektedir. İlk çalışma çok merkezli olup TRANSCAN çağrısı ile ERA-NET proje GRANT-T-MTC başlığı ile desteklenmektedir. Çalışmada öncelikli olarak In-111 PP-F11 (CP04) ile biyodağılım ve dosimetri çalışmaları yapılacaktır. Elde edilecek sonuçlara göre Lu-177 CP04 uygulamasına geçilecektir. İkinci çalışma ise (NCT02088645) Lu-177 PP-F11N ile Faz I çalışmalarını içermektedir. Çalışmada Lu-177 PP-F11N ile metastaz görüntüleme maksimum tolere edilecek doz hesaplaması ve yan etkiler üzerine çalışılacaktır. PP-F11N'deki "N" PP-F11 de bulunan *in vivo* stabilite sorunu olan Met aminoasitinin Nle aminoasit ile yer değiştirmiş halini ifade etmektedir. Şu anda 2 çalışmaya ait sonuçlar da yayımlanmamıştır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörüne Hedefli Radyoligandlar

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörleri (GLP-1R) insülinomalar, gastrinomalar ve feokromositomalar gibi patojilerde yüksek oranda eksprese edilirler. Fizyolojik olarak da endokrin pankreas, bağırsak, akciğer, böbrek, meme ve beyinde eksprese edilirler (41,42,43). İnsülinoma pankreas beta hücrelerinden kaynaklı hiperinsülinemik hipogliseminin en yaygın sebebi olan bir neoplazidir. İnsülinomaların yaklaşık %90'ı benign, tekli, intrapancreatik ve boyutları 2 cm'nin altındadır, yaklaşık %10'u malign ve çokludur (43,44). Benign NET olmalarına rağmen düşük yoğunlukta sstr eksprese ederken yüksek yoğunlukta GLP-1R eksprese ettikleri belirtilmiştir (42,45). Malign insülinomaların ise görüntülemeye yeterli olacak yoğunlukta sstr'yi ve yok denilecek kadar az GLP-1R'yi eksprese ettikleri belirtilmiştir (46). Bununla birlikte GLP-1R'yi hedef alan SPECT-exendin-4 analoglarının (örneğin; [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-(¹¹¹In)NH₂)]exendin-4, Lys⁴⁰(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH₂-exendin-4) (47,48) pozitron emisyon tomografisi (PET)-exendin analoglarının (örn; [Lys⁴⁰(⁶⁸Ga-DOTA)]exendin-3, ⁶⁸Ga-DO3A-VS-Cys(40)-Exendin-4, ⁶⁴Cu-BaMalSar-exendin-4 and ⁶⁴Cu-Mal2Sar-(exendin-4)₂, ¹⁸F-Exendin-4) malign insülinoma görüntülemesinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (49,50,51,52). Ayrıca bu durum dolayısı ile elde edilecek negatif görüntüler maligniteyi gösterebilir. Bu nedenle insülinomaların görüntülenmesinde hem GLP-1R radyoligandları hem de sstr-2 radyoligandlarının kullanımı önerilebilir. Benign insülinomaların ilk basamak tedavisi cerrahi eksizyondur fakat çok küçük boyutta olmaları lokalizasyonlarının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. PET ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) tetkikleri küçük lezyonların görüntülenmesinde yüksek *in vivo* duyarlılığa ve çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla SPECT ve PET görüntüleme amaçlı GLP-1R'yi hedefleyen radyoligandlar ile bir çok prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörüne Hedefli Radyoligandların Klinikte Kullanımı

Klinikte GLP-1R'ye hedefli insülinoma görüntülemesini ilk kez 2008 yılında yayımlanan ve 2 hastaya uygulanan [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 radyofarmasötüğü ile görmekteyiz (53). Günümüzde bu konu hakkında çok merkezli bir çok klinik araştırma devam etmektedir. Yapılan öncelikli çalışmalarda DTPA veya DOTA ile Ahx aracılığı ile modifiye edilmiş [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-¹¹¹In)NH₂]-

exendin-4 veya [Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 radyoligandları ile daha önce geleneksel görüntüleme teknikleri ile saptanamayan insülinomaların belirgin bir şekilde saptandıkları belirtilmiştir. In-111'in fiziksel yarı-ömrününün uzun olması cerrahi operasyon sırasında gama prob ile lezyonun tespitine olanak sağlamıştır (53,54). Ek olarak 30 hastada yapılan bu çalışmalarda [Lys⁴⁰-(Ahx-DTPA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 SPECT/BT'nin, BT/manyetik rezonansa göre insülinoma lezyonlarını saptamada daha duyarlı olduğu ve endojenik hiperinsülinemik hipoglisemi hastalarının tedavi yönetiminde değişikliğe gidilmesine neden olduğu belirtilmiştir (54). [Lys⁴⁰(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH₂]-exendin-4 ile yapılan klinik çalışmalarda ise In-111'e nazaran görüntü kalitesi artmış olduğu, 11 hastada diğer klasik görüntüleme yöntemleri ile belirlenemeyen benign insülinoma lezyonlarının bulunma duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak değerlendirilmiştir (48). Devamında 40 hipoglisemili hastada yapılan [Lys⁴⁰(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH₂]-exendin-4 SPECT/BT görüntülemesinde 28 hastada lezyonlar görüntülenebilmiştir (55). Lys⁴⁰-(Ahx-DTPA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 görüntülemesindeki gibi bu çalışmada da yüksek böbrek tutulumu tespit edilmiştir. 2014 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda ciddi hipoglisemisi olan hastada bilgisayar tomografisi, ultrason, F-18 FDG PET/BT, C-11 HTP PET/BT ve Oktroskan ile kesin sonuç elde edilememiş ve Ga-68 DO3A-VS-Cys⁴⁰-exendin-4 PET/BT ile yapılan görüntüleme çoklu karaciğer metastazları ile diğer lezyonlar dedekte edilebilmiştir (50). [Nle¹⁴, Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 ve [Nle¹⁴, Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-⁶⁸Ga)NH₂]-exendin-4 endojen hiperinsülinemik hipoglisemisi olan 5 hastada karşılaştırılmıştır (56). [Nle¹⁴, Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-⁶⁸Ga)NH₂]-exendin-4 ile 4 hastada doğru şekilde lezyonlar tespit edilirken [Nle¹⁴, Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 ile 2 hastada doğru olarak lezyonları tespit etmişlerdir. Nle¹⁴, Lys⁴⁰(Ahx-DOTA-⁶⁸Ga)NH₂]-exendin-4 saklı kalmış benign insülinoma lezyonlarını dedekte edebilirlik sensitivitesi, yüksek lezyon /arka plan oranı, kısa sürede daha düşük dozda işlem olanağı sağlaması avantajlarından dolayı favori ligandlar arasındadır ve günümüzde Faz II/III çalışması devam etmektedir (NCT02127541).

Benign insülinoma lezyonlarının küçük boyutlu olması nedeni ile klinik olarak dedeksiyonu zorlu olmaktadır. Günümüzde GLP-1R'yi hedefleyen exendin-4 analogları ile çok merkezli klinik çalışmalar (NCT03189953, NCT03785275, NCT03917238, NCT03182296, NCT03785236, NCT02542059, NCT03768518) devam etmektedir. Bununla birlikte mevcut radyoligandların

böbrek tutulumunun azaltılması ve agonist olmasından kaynaklı yan etkilerin azaltılması yönünden daha çok geliştirilmeye gereksinimleri bulunmaktadır (57).

Glikoz-bağımlı İnsülinotropik Polipeptit Reseptörüne Hedefli Radyoligandlar

Son yıllarda glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptit reseptörleri (GIP-R) geniş spektrumda insan gastrointestinal ve bronşial NET'lerde eksprese edildiği tespit edilmiştir. İlginç şekilde GIP-R'nin yüksek oranda ekspresyonu sstr ve GLP-1R reseptör negatif malignitelerde bulunmuştur (58). Bu durum GIP türevi radyoligandların sstr radyoligandlarına ve GLP-1R radyoligandlarına alternatif veya tamamlayıcı rolü vermektedir. Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalar hala prelinik düzeydedir. Bu konuda en yeni çalışma 2021 yılında yayımlanmıştır. Çalışmada Ga-68 S02-GIP-T4 ile insan GIP-R hücre kültüründe afinite ve spesifite çalışmaları ile prelinik *in vivo* biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonunda Ga-68 S02-GIP-T4 NET'lerin GIP-R'yi hedefleyerek NET'lerin görüntülemesinde güvenli ve non-invazif olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Kaynaklar

1. Fani M, Peitl PK, Velikyan I. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10:30.
2. Carollo A, Papi S, Grana CM, Mansi L, Chinol M. State of the Art and Recent Developments of Radiopharmaceuticals for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Imaging. *Curr Radiopharm* 2019;12:107-125.
3. Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. *Molecules* 2020;25:4012.
4. Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16436-16441.
5. Bass RT, Buckwalter BL, Patel BP, et al. Identification and characterization of novel somatostatin antagonists. *Mol Pharmacol* 1996;50:709-715.
6. Reubi JC, Schaer JC, Wenger S, et al. SST3-selective potent peptidic somatostatin receptor antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13973-13978.
7. Fani M, Del Pozzo L, Abiraj K, et al. PET of somatostatin receptor-positive tumors using ⁶⁴Cu- and ⁶⁸Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference. *J Nucl Med* 2011;52:1110-1118.
8. Fani M, Braun F, Waser B, et al. Unexpected sensitivity of sst2 antagonists to N-terminal radiometal modifications. *J Nucl Med* 2012;53:1481-1489.

9. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:982-993.
10. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
11. Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the Therapeutic Response to Treatment with a ¹⁷⁷Lu-Labeled Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist in Preclinical Models. *J Nucl Med* 2016;57:260-265.
12. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
13. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55:1248-1252.
14. Reidy DL, Pandit-Taskar N, Krebs S, et al. Theranostic trial of well differentiated neuroendocrine tumors (NETs) with somatostatin antagonists ⁶⁸Ga-OPS202 and ¹⁷⁷Lu-OPS201. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4094.
15. Cescato R, Waser B, Fani M, Reubi JC. Evaluation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 antagonist versus ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 agonist binding in human cancers in vitro. *J Nucl Med* 2011;52:1886-1890.
16. Reubi JC, Waser B, Mäcke H, Rivier J. Highly Increased ¹²⁵I-JR11 Antagonist Binding In Vitro Reveals Novel Indications for sst2 Targeting in Human Cancers. *J Nucl Med* 2017;58:300-306.
17. Mansi R, Fani M. Design and development of the theranostic pair ¹⁷⁷Lu-OPS201/⁶⁸Ga-OPS202 for targeting somatostatin receptor expressing tumors. *J Labelled Comp Radiopharm* 2019;62:635-645.
18. Reubi JC, Schaer JC, Waser B. Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res* 1997;57:1377-1386.
19. Reubi JC, Waser B. Unexpected high incidence of cholecystokinin-B/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* 1996;67:644-647.
20. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000;135:895-901.
21. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:475-485.
22. Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1995;75:405-420.
23. Gotthardt M, Béhé MP, Beuter D, et al. Improved tumour detection by gastrin receptor scintigraphy in patients with metastasised medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1273-1279.
24. Gotthardt M, Béhé MP, Grass J, et al. Added value of gastrin receptor scintigraphy in comparison to somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoids and other neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1203-1211.
25. de Jong M, Bakker WH, Bernard BF, et al. Preclinical and initial clinical evaluation of ¹¹¹In-labeled nonsulfated CCK8 analog: a peptide for CCK-B receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med* 1999;40:2081-2087.
26. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1312-1317.
27. Behr TM, Béhé M, Angerstein C, et al. Cholecystokinin-B/gastrin receptor binding peptides: preclinical development and evaluation of their diagnostic and therapeutic potential. *Clin Cancer Res* 1999 Oct;5(10 Suppl):3124s-3138s.
28. Behr TM, Jenner N, Béhé M, et al. Radiolabeled peptides for targeting cholecystokinin-B/gastrin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 1999;40:1029-1044.
29. Béhé M, Behr TM. Cholecystokinin-B (CCK-B)/gastrin receptor targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other CCK-B receptor expressing malignancies. *Biopolymers* 2002;66:399-418.
30. Béhé M, Kluge G, Becker W, Gotthardt M, Behr TM. Use of polyglutamic acids to reduce uptake of radiometal-labeled minigastrin in the kidneys. *J Nucl Med* 2005;46:1012-1015.
31. Kolenc Peitl P, Tamma M, Kroselj M, et al. Stereochemistry of amino acid spacers determines the pharmacokinetics of (¹¹¹In)-DOTA-minigastrin analogues for targeting the CCK2/gastrin receptor. *Bioconj Chem* 2015;26:1113-1119.
32. Good S, Walter MA, Waser B, et al. Macrocyclic chelator-coupled gastrin-based radiopharmaceuticals for targeting of gastrin receptor-expressing tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1868-1877.
33. Mather SJ, McKenzie AJ, Sosabowski JK, Morris TM, Ellison D, Watson SA. Selection of radiolabeled gastrin analogs for peptide receptor-targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2007;48:615-622.
34. Fröberg AC, de Jong M, Nock BA, et al. Comparison of three radiolabelled peptide analogues for CCK-2 receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1265-1272.
35. Aloj L, Aurilio M, Rinaldi V, et al. Comparison of the binding and internalization properties of 12 DOTA-coupled and ¹¹¹In-labelled CCK2/gastrin receptor binding peptides: a collaborative project under COST Action BM0607. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1417-1425.
36. Laverman P, Joosten L, Eek A, et al. Comparative biodistribution of 12 ¹¹¹In-labelled gastrin/CCK2 receptor-targeting peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1410-1416.
37. Ocak M, Helbok A, Rangger C, et al. Comparison of biological stability and metabolism of CCK2 receptor targeting peptides,

- a collaborative project under COST BM0607. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1426-1435.
38. Konijnenberg MW, Breeman WA, de Blois E, et al. Therapeutic application of CCK2R-targeting PP-F11: influence of particle range, activity and peptide amount. *EJNMMI Res* 2014;4:47.
 39. Roosenburg S, Laverman P, Joosten L, et al. PET and SPECT imaging of a radiolabeled minigastrin analogue conjugated with DOTA, NOTA, and NODAGA and labeled with (64)Cu, (68)Ga, and (111)In. *Mol Pharm* 2014;11:3930-3937.
 40. Kunikowska J, Ziemnicka K, Pawlak D, et al. Medullary thyroid carcinoma - PET/CT imaging with 68Ga-labelled gastrin and somatostatin analogues. *Endokrynol Pol* 2016;67:68-71.
 41. Körner M, Christ E, Wild D, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:158.
 42. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007;48:736-743.
 43. de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-188.
 44. Ademoğlu E, Candan Z, Tekçe H. Diagnosis and Treatment of Insulinoma: an up-to-date Overview. *Abant Med J* 2017;6:32-37.
 45. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781-793.
 46. Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med* 2011;52:1073-1078.
 47. Wild D, Béhé M, Wicki A, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH2] exendin-4, a very promising ligand for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor targeting. *J Nucl Med* 2006;47:2025-2033.
 48. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikołajczak R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC- 99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:524-531.
 49. Brom M, Oyen WJG, Joosten L, Gotthardt M, Boerman OC. 68Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1345-1355.
 50. Eriksson O, Velikyan I, Selvaraju RK, et al. Detection of metastatic insulinoma by positron emission tomography with [(68)ga]exendin-4-a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1519-1524.
 51. Wu Z, Liu S, Nair I, et al. (64)Cu labeled sarcophagine exendin-4 for microPET imaging of glucagon like peptide-1 receptor expression. *Theranostics* 2014;4:770-777.
 52. Kiesewetter DO, Gao H, Ma Y, et al. 18F-radiolabeled analogs of exendin-4 for PET imaging of GLP-1 in insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:463-473.
 53. Wild D, Mäcke H, Christ E, Gloor B, Reubi JC. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas. *N Engl J Med* 2008;359:766-768.
 54. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:115-122.
 55. Sowa-Staszczak A, Trofimiuk-Müldner M, Stefańska A, et al. 99mTc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-Analogue (99mTc-GLP1) Scintigraphy in the Management of Patients with Occult Insulinoma. *PLoS One* 2016;11:e0160714.
 56. Christ E, Wild D, Antwi K, et al. Preoperative localization of adult nesidioblastosis using ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4-PET/CT. *Endocrine* 2015;50:821-823.
 57. Felber VB, Wester HJ. Small peptide-based GLP-1R ligands: an approach to reduce the kidney uptake of radiolabeled GLP-1R-targeting agents? *EJNMMI Radiopharm Chem* 2021;6:29.
 58. Waser B, Rehmann R, Sanchez C, Fourmy D, Reubi JC. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors in most gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:482-488.
 59. Eriksson O, Velikyan I, Haack T, et al. Drug Occupancy Assessment at the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor by Positron Emission Tomography. *Diabetes* 2021;70:842-853.