

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**Ústav radiologických metod**

Kryštof Balajka

**Terapie otevřenými zářiči**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Martin Doležilek

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 19.dubna 2024

Kryštof Balajka

Děkuji MUDr. Martinu Doležálkovi za vstřícnost při vedení bakalářské práce a za poskytnutí informací k tématu bakalářské práce. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Jaroslavu Ptáčkovi Ph.D. za poznatky k aplikaci Lutathery na lůžkovém oddělení Kliniky nukleární medicíny ve Fakultní nemocnici Olomouc.

## ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce  
**Téma práce:** Terapie otevřenými zářiči  
**Název práce:** Využití Lu 177 v terapii  
**Název práce v AJ:** Use of Lu 177 in therapy  
**Datum zadání:** 2023.11.30  
**Datum odevzdání** 2024.04.19

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci  
Fakulta zdravotnických věd  
Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Balajka Kryštof  
**Vedoucí práce:** MUDr. Martin Doležílek  
**Oponent práce:** MUDr. Jana Páterová

**Abstrakt v ČJ:** Tato bakalářská práce pojednává o terapii otevřenými zářiči v nukleární medicíně. Obsahem se zaměřuje především na léčbu neuroendokrinních nádorů, konkrétně pomocí  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. Popisuje obecné dělení neuroendokrinních nádorů a jejich diagnostiku a léčbu. Dále se věnuje  $^{177}\text{Lu}$  a jeho využití v nukleární medicíně a velkou částí se zaměřuje na samotnou aplikaci  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE a postup léčby gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů, včetně východisek vedlejších účinků. Presentované informace byly dohledány v odborné literatuře a elektronických vědeckých databázích.

**Abstrakt v AJ:**

This bachelor's thesis deals with unsealed radioactive sources in nuclear medicine. Content aims primarily on treatment of neuroendocrine tumors, specifically with use of  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. In general, this thesis describes classification of neuroendocrine tumors their diagnostics and treatment. Further this thesis looks on  $^{177}\text{Lu}$  and its use in nuclear medicine and focuses on its application during treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, including ways out of side effects. Presented information were obtained from academic literature and electronic scientific databases.

**Klíčová slova v ČJ:**

Terapie otevřenými zářiči, nukleární medicína, neuroendokrinní nádory,  $^{177}\text{Lu}$ , Lutathera, PRRT

**Klíčová slova v AJ:**

Unsealed sources therapy, nuclear medicine, neuroendocrine tumors,  $^{177}\text{Lu}$ , Lutathera, PRRT

**Rozsah:**

44 stran

# Obsah

Obsah.....	6
Úvod.....	8
Popis rešeršní činnosti.....	11
1 Terapie otevřenými zářiči.....	12
1.1 Historie.....	12
1.2 Mechanismus účinku.....	13
1.3 Používaná radiofarmaka v terapii otevřenými zářiči.....	14
2 Neuroendokrinní tumory.....	16
2.1 Karcinoidový syndrom.....	17
2.2 Epidemiologie neuroendokrinních nádorů.....	17
2.3 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory.....	18
2.3.1 Neuroendokrinní nádor appendixu.....	18
2.3.2 Neuroendokrinní nádory žaludku.....	18
2.3.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu.....	18
2.3.4 Plicní neuroendokrinní nádory.....	19
2.4 Diagnostika neuroendokrinních nádorů.....	19
2.4.1 Diagnostika neuroendokrinních nádorů biomarkery.....	19
2.4.2 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí rentgenového vyšetření.....	20
2.4.3 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí magnetické rezonance.....	20
2.4.4 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí endoskopie.....	20
2.4.5 Diagnostika neuroendokrinních nádorů metodami nukleární medicíny.....	21
2.5 Léčba neuroendokrinních nádorů.....	21
2.5.1 Chirurgická léčba.....	21
2.5.2 Somatostatinové analogy (SSAs).....	22
2.5.3 Radioterapie cílená na peptidové receptory (PRRT).....	22
3 Lutetium.....	24
3.1 Lutetium 177 v nukleární medicíně.....	24
4 Terapie NEN pomocí 177Lu.....	26
5 Aplikace Lutathery.....	28
5.1 Radiační ochrana po propuštění pacienta.....	30
5.2 Nežádoucí účinky.....	31
5.3 Terapie nejčastějších nežádoucích účinků.....	32

6	Další využití $^{177}\text{Lu}$ .....	34
7	Závěr.....	36
8	Referenční seznam zdrojů.....	38
9	Seznam zkratek.....	42
10	Seznam tabulek.....	44
11	Seznam obrázků.....	44

## Úvod

Jak uvádí Kupka et al. (2015, s. 13), nukleární medicínu lze definovat „jako lékařský obor zabývající se diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů, které jsou ve formě radiofarmak (farmak značených radionuklidy) aplikovány pacientům.“ Otevřené zářiče mohou být v rozličných skupenstvích (tuhá látka, kapalina a aerosol či plyn). Dále se využívá metod in vivo a in vitro. Metodou in vivo probíhá aplikace radioaktivní látky přímo do těla pacienta, obvykle intravenózně či inhalačně. In vitro je radioimunoanalytická metoda určená ke stanovení koncentrace látky v těle. Obvykle se pracuje se vzorkem plazmy a pacient tak do styku s radiofarmakem nepřichází. (Koranda et al., 2017) Zobrazování metodami nukleární medicíny nazýváme scintigrafie a tu lze dále rozdělit na planární (statické a dynamické) a tomografické (SPECT a PET). Narůstající požadavky po zvýšení současného diagnostického zobrazení struktur a funkce vedly v posledních letech k rozvoji hybridního zobrazení. Jedná se tak o spojení radiodiagnostických metod se zobrazovacími metodami nukleární medicíny. V praxi se pak nejčastěji setkáváme s kombinací SPECT a CT a spojením PET a CT. V některých zařízeních se pak využívá spojení SPECT a PET s MR. (Kupka et al., 2015) Lékařský obor nukleární medicíny by nemohl existovat bez velmi úzké mezioborové spolupráce. V diagnostice se jedná především o onkologii, endokrinologii, kardiologii a urologii. Při terapii otevřenými zářiči pak v první řadě o onkologii, revmatologii, endokrinologii a ortopedii. (Koranda et al., 2017)

Radionuklid je signální částí molekuly radiofarmaka. Tato molekula je složena ze dvou částí: cílové nebo vazebné části (chemická sloučenina, farmakum), která se následně navazuje na určitou tkáň či buněčnou strukturu a je součástí určitých chemických reakcí a na radionuklid. (Kupka et al., 2015) Dle Korandy et al. (2017, s. 7) radionuklidy užívané při scintigrafickém vyšetření „emitují při své přeměně fotony elektromagnetického záření (záření gama, charakteristické rentgenové záření nebo záření vznikající při anihilaci pozitronů). Jelikož se jedná o záření pronikavé, které se v těle absorbuje jen částečně, lze ho registrovat pomocí vnějších detektorů.“ Scintigrafií se hodnotí patofyziologické a v lepším případě fyziologické procesy v těle pacienta a poskytuje tak informace o rozložení a aktivitě patologických ložisek. (Koranda et al., 2017)

Teranostikou se rozumí kombinace terapie a diagnostiky. Spojuje tak diagnostické zobrazování a terapii s využitím stejných či velmi podobných molekul, které se odlišují

velikostí dávky a vazebným radionuklidem. (Kupka et al., 2015) Využití nachází Teranostika především v detekci potencionálních cílových míst terapie a může tak předpovědět, zda-li bude případná léčba u pacienta s významným léčebným efektem či nikoliv. Dále může Teranostika pomoci odhadnout potencionální reakci a tak i případnou toxicitu. Teranostiku lze použít i během již probíhající léčby pro sledování průběhu a kontrolu efektivity léčby. (Yordanova et al., 2017)

Radiační ochrana pacientů vyšetřovaných či léčených metodami nukleární medicíny vyplývá z principů regulace lékařského ozáření, kterými jsou zdůvodnění a optimalizace. Koranda et al. (2017, s. 46) udává každému, kdo provádí činnost vedoucí k ozáření „aby toto jeho jednání bylo odůvodněno přínosem který převáží rizika, jež při těchto činnostech vznikají nebo mohou vzniknout.“ Princip optimalizace definuje Kupka et al (2015, s. 23) jako „dodržení takové úrovně radiační ochrany, aby riziko škodlivých účinků ionizujícího záření bylo optimálně nízké, jak lze rozumně dosáhnout z hlediska technických a ekonomických hledisek.“ Radiační ochranu na pracovištích nukleární medicíny a limity pro pracovníky a pacienty dále definuje vyhláška č. 422/2016 Sb. O radiační ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje, prováděná předpisem 263/2016 Sb. Atomového zákona.

**Pro tvorbu bakalářské práce byly položeny následující otázky:**

1. Co je to terapie otevřenými zářiči?
2. Co jsou neuroendokrinní nádory, jak se dělí, diagnostikují a léčí?
3. Co je Lutetium a k čemu se využívá?
4. Jak se využívá  $^{177}\text{Lu}$  v terapii neuroendokrinních nádorů?
5. Jak probíhá aplikace  $^{177}\text{Lu}$  při terapii gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů?

**Na základě výše uvedených otázek byly stanoveny následující cíle:**

1. Sumarizovat dohledané poznatky o terapii otevřenými zářiči.
2. Sumarizovat dohledané poznatky o neuroendokrinních nádorech, jejich dělení, diagnostice a léčbě.
3. Sumarizovat dohledané poznatky o Lutetiu a jeho využití.

4. Sumarizovat dohledané poznatky o využití  $^{177}\text{Lu}$  v terapii neuroendokrinních nádorů.
5. Sumarizovat dohledané poznatky o aplikaci  $^{177}\text{Lu}$  při terapii gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů.

**Za účelem této bakalářské práce byla prostudována následující vstupní literatura:**

1. Koranda, P. (2014). Nukleární Medicína. Univerzita Palackého v Olomouci.
2. Kupka, K., Šámal, M., Kubinyi, J. (2015). *Nukleární medicína* (2. vyd.) P3K
3. Vogel, W. V., van der Marck, S. C., & Versleijen, M. W. (2021). Challenges and future options for the production of lutetium-177. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(8), 2329–2335. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05392-2>
4. Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., Iravani, A., Kong, G., Ravi Kumar, A., Murphy, D. G., Eu, P., Jackson, P., Scalzo, M., Williams, S. G., & Sandhu, S. (2018). [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 19(6), 825–833. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
5. Dash, A., Pillai, M. R., & Knapp, F. F., Jr (2015). Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 49(2), 85–107. <https://doi.org/10.1007/s13139-014-031>

## Popis rešeršní činnosti

### Vyhledávací kritéria

**Klíčová slova v ČJ:** terapie otevřenými zářiči, nukleární medicína, neuroendokrinní nádory, <sup>177</sup>Lu, Lutathera

**Klíčová slova v AJ:** unsealed sources therapy, nuclear medicine, neuroendocrine tumours, <sup>177</sup>Lu, Lutathera

**Jazyk:** český, anglický

**Vyhledávací období:** 2013-2023

**Další kritéria:** recenzovaná periodika, dostupný plný text, jazyk

**Vyřazující kritéria:** duplicitní články, kvalifikační práce



### Databáze a internetové vyhledávače

EBSCO, PubMed, Google Scholar



### Celkový počet nalezených dokumentů před použitím vyřazovacích kritérií

197

### Sumarizace databází, internetových vyhledávačů a využitých dokumentů

EBSCO: 7 článků

PubMed: 15 článků

GOOGLE scholar: 3 články



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 25 dohledaných článků a 3 bibliografické zdroje, které byly dohledány v knihovně Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci

# 1 Terapie otevřenými zářiči

Terapie otevřenými zářiči je jednou ze součástí nukleární medicíny. Cílem léčby je destrukce či poškození patologicky změněné tkáně při současném minimálním ovlivnění okolních struktur. Z tohoto důvodu je tak nutné volit ty radionuklidy, které vedou k co možná nejvyšší absorbované dávce v místě ukládání radiofarmaka. Selektivní ukládání radiofarmaka v určitém typu buněk či na určitých receptorech umožňuje dosahovat velmi vysokého stupně ozáření nejen patologického ložiska, kterého by nebylo možné dosáhnout při použití standartního zevního ozáření, ale i vzniklých metastáz. Využívají se tak radionuklidy, které emitují záření s velkou ionizační schopností a doletem ve tkáni v řádu milimetrů. Nejčastěji se používají radionuklidy emitující záření  $\beta$  a záření  $\alpha$ . Radionuklidová terapie může představovat i jistou alternativu k chirurgické či medikamentózní léčbě u onkologických onemocněních. (Koranda 2017).

Terapie otevřenými zářiči se provádí na pracovištích nukleární medicíny splňující všechny podmínky stanovené radiačními a hygienickými předpisy. Poměrnou část terapií radionuklidy lze provádět ambulantně. Tato možnost však připadá v úvahu jen u tzv. čistých zářičů, tj. zářičů, které emitují pouze záření  $\beta$ - a  $\alpha$ . Jejich fyzikální vlastnosti nemohou ohrozit osoby, se kterými by mohl pacient přijít do kontaktu. Ovšem je nutné dbát zvýšené radiační hygieny v oblasti pacientových hygienických návyků, a to z důvodu vylučování onoho aplikovaného radionuklidu slinami, potem a močí. (Koranda et al., 2017).

Léčbu smíšenými zářiči lze však provádět jen ve spojení s hospitalizací na lůžkovém oddělení. Při tomto druhu léčby je při přeměně radionuklidu emitováno kromě záření  $\beta$  a  $\alpha$ , ale také intenzivní záření  $\gamma$ , které se vyznačuje vysokou pronikavostí a z toho důvodu může vést k nepřiměřenému ozáření osob v blízkosti pacienta. Jen specializované lůžkové oddělení nukleární medicíny může zajistit splnění a dodržení všech radiačních limitů, které vyplývají z léčby otevřenými zářiči. (Kupka et al., 2015)

## 1.1 Historie

Historie použití radioaktivních zdrojů záření je velmi dlouhá. Základní kámen položili již v roce 1934 manželé Frédéric a Iréne Joliot-Curierovi, kteří objevili umělou radioaktivitu. Záhy začala průmyslová výroba umělých radionuklidů, a to ostřelováním atomových jader nabitými částicemi z urychlovačů nebo neutrony z jaderných reaktorů. (Kupka et al., 2015)

Samotné využití radionuklidů v oblasti medicíny na sebe nenechalo dlouho čekat. Lékaři si velmi brzy uvědomili, jaké možné výhody může mít terapie radionuklidy. V roce

1936 John Lawrence použil na myších s leukémií  $^{32}\text{P}$ . O dva roky později tak byl úspěšně léčen první pacient s chronickou myeloidní leukémií. Následně se začalo využívat  $^{89}\text{Sr}$  při léčbě kostních osteoplastických metastáz a na konci 30.let 20.století Saul Hertz a Arthur Roberts dokázali vyprodukovat  $^{131}\text{I}$  s ideálním poločasem rozpadu 8,1 dne a po sérii výzkumů s pacienty s hypertyreózou tak mohlo začít využití  $^{131}\text{I}$  při léčbě diferenciovaných karcinomů štítné žlázy. Za zmínku určitě stojí fakt, že terapie otevřenými zářiči vznikla poměrně dlouho před zkonstruováním prvního lineárního skeneru ( B. Cassen v roce 1950) a scintilační kamery ( H. Anger v roce 1957) a tudíž využití radionuklidů k zobrazování. (Fahey et al., 2017)

## 1.2 Mechanismus účinku

V terapii otevřenými zářiči je nutné využít korpuskulárního záření s vlastností krátkého doletu a vysokou biologickou účinností. Efekt absorpce záření se dělí na:

- a) účinek způsobený toxicitou volných radikálů v cytoplazmě
- b) přímé poškození DNA v jádře buňky zásahem částice záření

Účinek přímého poškození DNA jádra buňky je z velké části odpovědný za smrt buňky po dosažení dostatečného ozáření.

Hlavními mechanismy přenosu radiofarmaka do cílové tkáně jsou:

- inkorporace radionuklidu v buňce díky její specifické metabolické aktivitě
- intrakavitární aplikace (synoviortéza)
- vazba na struktury v okolí maligního procesu
- vazba radiofarmaka na antigeny či receptory na povrchu buňky
- lokální aplikace (mikroembolizace značenými mikrosférami)

Nejčastěji využívaným typem záření je pak beta minus. Lineární přenos energie je totiž u toho typu záření středně vysoký a dolet ve tkáních činí řádově několik milimetrů, splňuje tak vysokou přesnost potřebnou při terapii. Některé z radionuklidů využívaných pro terapii emitují i záření  $\gamma$ . Radionuklidy emitující dva typy záření nazýváme smíšené radionuklidy. Záření  $\gamma$  se však při samotném procesu léčby neuplatňuje, ale užívá se k zobrazení rozložení radiofarmaka v těle pacienta a ke kontrole postupu léčby. (Kupka et al., 2015)

K dosažení léčebně významných výsledku je zapotřebí, aby radiofarmakum bylo selektivně akumulováno v cílové tkáni, bylo schopné v cílové tkáni setrvat při zachování určité aktivity a s pouhou minimální akumulací ve zdravé tkáni. Dále je nutné znát velikost

akumulace, tzn. velikost ložiska či orgánu a následnou rychlost vyplavování RF z organismu. (Kupka et al., 2015)

### 1.3 Používaná radiofarmaka v terapii otevřenými zářiči

Prvotním dělením terapií otevřenými zářiči je rozdělení podle záměru terapie, tedy na kurativní a paliativní. Paliativní terapie radionuklidy má své opodstatnění zejména v oblasti tlumení bolestí. U velkého počtu pacientů s maligními onemocněními se setkáváme s rozsevem metastatického procesu do kostí, způsobující pacientu bolesti o takové míře, že nelze analgetiky zaručit patřičné snížení intenzity bolesti. Žádoucí analgetický efekt je zaručen u metastáz s osteoplastickou aktivitou. (Koranda et al., 2017).

Na oddělení nukleární medicíny se můžeme setkat s pacienty s hypertyreózou. U tohoto typu pacientů je nutné zvolit vždy optimální léčebný postup dle typu hypertyreózy. Možností je léčba tyreostatiky, tyreoidektomie a terapie radiojódem  $^{131}\text{I}$ , kdy cílem léčby je poškození a redukce hyperfunkční tkáně štítné žlázy. (Koranda et al., 2017).

Další a nejčastější diagnózou ke kurativní terapii je diferencovaný karcinom štítné žlázy. Celosvětově došlo ke sjednocení léčebného schématu k užití totální tyreoidektomie s případnou radikální disekcí uzlin postižených metastatickým procesem a následnou terapií radiojódem  $^{131}\text{I}$ . Dochází tak k eliminaci zbytků štítné žlázy. Pacientu se perorálně aplikuje 3.7 – 4.0 GBq smíšeného beta – gama zářiče  $^{131}\text{I}$  s poločasem rozpadu 8,04 dne. Nezbytnou podmínkou terapie  $^{131}\text{I}$  je schopnost akumulace ve štítné žláze, která se ověřuje pomocí jódového akumulačního testu podáním 0.2 MBq  $^{131}\text{I}$  per os. (Kupka et al., 2015)

Radiační synoviortéza je alternativa k chirurgické či chemické synovektomie. Principem je zničení zánětlivě změněné kloubní výstelky. Indikovaní pacienti trpí i přes konvenční léčbu záněty kloubů, nejčastěji se jedná o pacienty s revmatoidní artritidou, recidivující hemartrosou a hemofilickou synovitiidou. Intraartikulárně se aplikují farmaka  $^{90}\text{Y}$  citrát do kolenních kloubů,  $^{186}\text{Rh}$  koloid do kyčelního, ramenního a loketního kloubu,  $^{169}\text{Er}$  citrát do drobných kloubů na ruku. (Solný et al., 2017)

Nejčastější extrakraniální solidní nádor u dětí je neuroblastom. Díky vlastnosti nádorových buněk vychytávat analog noradrenalinu skrze své noradrenalinové transportéry, využívá se k terapii  $^{131}\text{I}$  – MIBG (metaiodobenzylguanidin). Aplikace probíhá intravenózně s podáním 444MBq/kg nebo 666MBq/kg tak, aby byla při jednom podání dodána celotělová dávka o velikosti 2 Gy. Účinnost léčby znamenající vymizení onemocnění nebo zmenšení

rozsahu onemocnění se v procentech vyjadřuje v rozmezí 20 – 50%. Bohužel chybí porovnání bez zařazení terapie pomocí  $^{131}\text{I}$ -MIBG. (Solný et al., 2017)

Slibně se jeví použití  $^{90}\text{Y}$  pod obchodním názvem Zevalin u pacientů s Non – Hodgkinovým lymfomem a s poločasem rozpadu v krvi 27 hodin. Radioimunoterapie tak nabízí další možnost léčby, umožňující ozáření diseminovaného onemocnění ve spojení s využitím anti – CD20 monoklonálních protilátek. Aplikuje se 15MBq/kg intravenózně a podmínkou je hodnota trombocytů nad  $150 \times 10^9/\text{l}$ . (Koranda et al., 2017).

Radioembolizace spočívá v aplikaci skleněných mikročástic s  $^{90}\text{Y}$ , dostupných pod obchodním názvem TheraSphere, intraarteriální cestou a s arteficiální embolizací mikročásticemi při superselektivní angiografii. Využití nachází u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a přináší velmi dobré výsledky. (Salem et al., 2021)

Relativně novým radiofarmakem je pak  $^{177}\text{Lu}$  využívané při léčbě neuroendokrinních nádorů, o kterém je dále pojednáváno v této bakalářské práci.

K paliativní léčbě kostních metastáz se využívá beta zářič  $^{89}\text{Sr}$  - dichlorid s poločasem rozpadu 50.5 dne, smíšený beta – gama zářič  $^{186}\text{Re}$  - HEDP s poločasem rozpadu 90 hodin a smíšený beta – gama zářič  $^{153}\text{Sm}$  - EDTMP s poločasem rozpadu 46 hodin. Volba farmaka se odvíjí od požadované energie, rozsahu onemocnění a dosahu záření ve tkáni. Výhodou paliativní léčby kostních metastáz pomocí radionuklidů oproti ostatním terapeutickým metodám, je vysoká odpověď na léčbu s minimálním poškozením okolních struktur. (Choi 2017)

## 2 Neuroendokrinní tumory

Neuroendokrinní neoplázie/nádory (NEN) vznikají z neuroendokrinních tkání. Více se vyskytují neuroendokrinní nádory progredující z difúzních neuroendokrinních buněk v různých orgánech a systémech, jakou je biliární, gastrointestinální, respirační a urogenitální systém. Dále pankreas a štítná žláza. V současné době, na základě klinického chování a rychlosti proliferace a histologie jsou NET obecně rozděleny na nádory nízkého stupně oproti agresivním karcinomům vysokého stupně. Toto rozdělení však není přesné. Využívá se tak klasifikace dle indexu Ki – 67. Jedná se o proliferační marker, jehož hodnota se vyjadřuje v procentech. Hodnota Ki – 67 určuje růstovou aktivitu daného nádoru, zjednodušeně řečeno nám říká, jak rychle probíhá buněčný cyklus a s jakou rychlostí se množí jednotlivé nádorové buňky. Klasifikace NET byla poměrně nedávno WHO aktualizována vzhledem k morfologii a proliferaci na:

- Dobře diferencované neuroendokrinní tumory značené G1 – G2
- Špatně diferencované neuroendokrinní nádory značené G3

Součástí této změny bylo i posunutí arbitrární hranice indexu Ki – 67 mezi NET G1 a G2 na hodnotu Ki – 67 menší než 3% pro G1 a Ki – 67 v rozmezí 3 – 20% pro G2 (Janson et al., 2021)

NET představují různorodou skupinu, ve které se jednotlivé nádory od sebe mohou velmi odlišovat, jak svým biologickým chováním (nečinné až velmi maligní) tak i svými klinickými projevy. Mohou být dlouho dobu nefunkční, a tak téměř bez projevů. Některé však mohou sekreovat peptidy, které vedou k charakteristickým systémovým změnám. Nádory produkující aktivní biologické látky a současně způsobují specifické příznaky, označujeme jako nádory funkční. Insulinom se například projevuje hypoglykemií, glukagonom naopak produkuje glukagon a projevuje se hyperglykemií, gastrinom zase žaludeční hyperaciditou. Projevy onemocnění tedy přímo závisí na lokalizaci a typu buněk, ze kterých nádor roste. Nádory bez klinických projevů se bohužel často projeví až v případě rozsáhlých metastáz nejčastěji v játrech. (Oronsky et al., 2017)

Nejčastějším typem nádorů jsou však nádory produkující serotonin, které způsobují karcinoidový syndrom.

## 2.1 Karcinoidový syndrom

Karcinoidový syndrom vzniká uvolňováním hormonálně aktivních látek z neuroendokrinních nádorů. Jedná se o soubor možných příznaků, jako jsou:

- návaly horka a zčervenání v obličeji a v oblasti výstřihu (tzv. flush)
- borborygmus, bolesti břicha a průjmy s frekvencí i 20x denně
- otoky periferních částí těla a rozšíření kožních cév
- dušnost a modráni rtů
- artritida
- vazivové změny srdečních chlopní

Nádory produkující serotonin se nejčastěji vyskytují v zažívacím traktu, zejména pak v tenkém střevě a slinivce břišní. Karcinoidový syndrom v této oblasti vzniká bohužel až při výrazné progresi onemocnění, kdy jsou již metastázemi postižené játra, jelikož játra nejsou v tomto případě schopny plně odbourávat hormonálně aktivní látky. Velmi vzácně se může karcinoidový syndrom objevit i bez přítomnosti metastáz v játrech, a to v případě, kdy dochází k vyplavování aktivních látek přímo do krevního oběhu pacienta. (Sedláčková & Barkmanová 2022)

Terapie karcinoidového syndromu spočívá v léčbě hormonálně aktivního nádoru, který syndrom způsobuje. Nutná je však i symptomatická léčba vzniklých projevů. Tyto projevy mohou vést ke zhoršení pacientova stavu a ohrozit jeho zdraví a ztížit tak účinek léčby primárního nádoru. Zejména pak v případě průjmů, kdy je pacient bezprostředně ohrožen dehydratací. (Sedláčková & Barkmanová 2022)

## 2.2 Epidemiologie neuroendokrinních nádorů

Neuroendokrinní nádory tvoří celosvětově okolo 0,5% nově diagnostikovaných malignit. Jedná se tedy spíše o vzácnější nádorové onemocnění. To dosvědčuje incidence NET v evropské populaci, která se pohybuje okolo 3-4/100 000 obyvatel /rok. S postupem doby a zlepšováním možností diagnostiky incidence mírně vzrůstá.

Nejčastějším místem vzniku NEN je jednoznačně zažívací trakt. Obecně na území Evropy a Severní Ameriky je vzrůstající incidence zejména tohoto typu nádoru. Zde se nejčastěji vyskytují nádory tenkého střeva a pankreatu. Pravděpodobně svou roli zde hraje i faktor kvality životního prostředí a životního stylu, stejně tak i faktor dostupnosti a kvality diagnostiky tohoto onemocnění, ale i různorodost obyvatelstva. V některých zemích je

prevalence určitého typu nádoru odlišná, ačkoliv se nachází ve stejném regionu. Nejpravděpodobněji je tomu tak z důvodu rozdílných kultur, ať už ve stravě či sociálních oblastech. (Satya, et al., 2021)

## **2.3 Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory**

GEP – NET se nejčastěji vyskytují v rozmezí 50 – 60 let. Z velké části jsou asymptomatické, což značně komplikuje jejich odhalení. Nejčastěji se jedná o náhodný nález při chirurgickém zákroku v oblasti břicha či CT vyšetření břicha a mediastina. Samotné projevy gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů jsou velmi nespecifické, což často vede k zpomalení odhalení správné diagnózy. Podle místa vzniku jsou rozděleny na:

### **2.3.1 Neuroendokrinní nádor appendixu**

Diagnóza těchto nádorů je obvykle stanovena pooperačně ze vzorků z apendektomie. Většina těchto nádorů je benigní. Karcinoidní syndrom je vzácný (méně než 1 %). Více jsou postiženy ženy, pravděpodobně z důvodu většího zachytu nádorů při diagnostické laparoskopii, která se provádí u žen v premenopauzálním období s bolestí podbřišku, z důvodu široké škály možných gynekologických i negynekologických poruch.

### **2.3.2 Neuroendokrinní nádory žaludku**

Tento typ neuroendokrinního nádoru se projevuje ve spojitosti s hypergastrinémií. Podle geneze dělíme neuroendokrinní neoplázie žaludku na 3 typy:

Typ 1 – vznikající při achlorhydrii a chronické atrofické gastritidě a hypergastrinémii, jedná se o nejčastější typ

Typ 2 – vznikající jako odpověď na hypergastrinémii společně se Zollinger – Ellisonovým syndromem

Typ 3 – vyskytuje se sporadicky, příčiny vzniku nejsou přesně známy

### **2.3.3 Neuroendokrinní nádory tenkého, tlustého střeva, rekta a pankreatu**

Odhalení neuroendokrinních nádorů postihujících dolní část GIT je obtížné, a to z důvodu jejich časté hormonální aktivity způsobující specifické syndromy vyžadující léčbu, ale i jejich velkou mírou malignity, která se pohybuje mezi 50 – 80%. Výjimkou je pouze inzulinom. Tyto nádory vyžadují odlišné terapeutické postupy než je tomu u ostatních neuroendokrinních nádorů. (Tetsuhide et al., 2013)

### **2.3.4 Plicní neuroendokrinní nádory**

Do této skupiny patří dobře diferencované neuroendokrinní nádory I. Stupně a vysoce maligní velkobuněčné a malobuněčné karcinomy. Malobuněčný karcinom se z této skupiny vyskytuje nejčastěji. Tvoří 15 – 20% plicních malignit. (Černovská 2018)

## **2.4 Diagnostika neuroendokrinních nádorů**

Diagnostika neuroendokrinních nádorů bývá často obtížná, jelikož je velká část nádorů po dlouho dobu asymptomatická či prvotní symptomy nejsou specifické pro daný nádor. Proto se z velké části jedná o náhodný nález. K diagnostice neuroendokrinních nádorů máme možnost využití mnoha metod, kdy využití jednotlivých metod se liší podle místa vzniku nádoru.

### **2.4.1 Diagnostika neuroendokrinních nádorů biomarkery**

Jednou z mnoha metod NEN může být prosté sérologické vyšetření na nádorové markery. Jedná se o substanci produkovanou nádorem či hostilem jako odpověď na přítomnost nádoru v těle pacienta. V diagnostice NEN mají největší roli pak nespecifické antigeny a mezi nejdůležitější patří Chromogranin A a neuron specifická enoláza – NSE (Sedláčková 2016)

Chromogranin A je glykoprotein vycházející z neuroendokrinních buněk a je považován za jeden z nejlépe popsanych biomarkerů NEN se 66% senzitivitou. Chromogranin A není závislý na biologické aktivitě nádorových buněk, z toho důvodu slouží jako marker u NEN nevykazující sekreční aktivitu. Nicméně, chromogranin A nelze považovat za specifický diagnostický marker. Problémem je jeho falešné navýšení v séru v případech nesouvisejících s výskytem samotného nádoru. Falešný pozitivní nález může vyvolat zánětlivé onemocnění střev, chronická gastritida, selhání ledvin a jater či pankreatitida. Léčba inhibitory protonové pumpy se svým nejrozšířenějším zástupcem Omeprazolem také vede ke zvýšení hladiny chromograninu v séru. Obdobně i léčba steroidními přípravky a analogy somatostatinu. Několik studií však ukázalo korelaci mezi odpovědí NEN na léčbu a výskyt metastáz s navýšením hladiny chromograninu A v séru. Měření hladiny chromograninu A tak může sloužit jako spolehlivý marker při sledování a případně k optimalizaci léčby. (Gong et al., 2020)

NSE či neuron specifická enoláza je glykolytický enzym pro metabolismus neuronů. Pro svou velmi malou diagnostickou senzitivitu (31%) se běžně v klinické praxi nepoužívá.

Avšak u špatně diferenciováných NEN je dobrým markerem, a to zejména při malobuněčném karcinomu plic. (Gong et al., 2020)

#### **2.4.2 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí rentgenového vyšetření**

Jedná se bezpečnou a bezbolestnou diagnostickou metodu využívající průchod a pohlcování rentgenového záření tkáněmi. Radiodiagnostika nám poskytuje mnoho možností, jak diagnostikovat neuroendokrinní tumory. Využití skiografie a skiaskopie je nejjednodušší a také nejlevnější metodou, při které získáme informace a výskytu tumoru, ne však o jeho přesné velikosti či objemu. K diagnostice NEN se využívá minimálně. Výhodou této metody je malá radiační zátěž pacienta.

Metoda poskytující přehlednější informace o rozložení nádoru je výpočetní tomografie (CT). Tato metoda umožňuje nejen přesnou lokalizaci primárního nádoru, ale i dobré zobrazení metastáz a to zejména v játrech. CT vyšetření je často jednou z prvních použitých metod při vyšetření NEN, zejména díky své vlastnosti poskytovat vynikající anatomické detaily nádorů i okolních struktur. S využitím kontrastních látek je pak možné dobře zobrazit i metastázy primárních NEN. Ty se sytí v arteriální fázi CT vyšetření. Senzitivita CT u primárních NEN se pohybuje okolo 73%, u metastatických procesů pak 80% pro metastázy v játrech a 75% pro extrahepatální metastázy. CT vyšetření je ale spojeno s vyšší radiační zátěží pacienta. (Howe & Maxwell 2015)

Diagnostika pomocí rentgenového záření se nejvíce uplatňuje v diagnostice gastroentreopankreatických neuroendokrinních nádorů a NEN plic.

#### **2.4.3 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí magnetické rezonance**

Magnetická rezonance má nezastupitelné místo především v diagnostice jaterních metastáz při neuroendokrinních nádorech, kdy MR dokáže zaznamenat více lézí než CT. MR poskytuje velmi přesný obraz měkkých tkání, je tedy vhodná i pro zobrazování GEP – NEN, ovšem endoskopické vyšetření střev umožňuje odběr bioptického vzorku, je tedy využíváno více. (Oronsky et al., 2017)

#### **2.4.4 Diagnostika endokrinních nádorů pomocí endoskopie**

Endoskopie je invazivní vyšetření orgánů a tkání pomocí optických přístrojů (endoskopů), které jsou zavedeny do jejich těsné blízkosti. V diagnostice NEN se využívá především gastroscopie a kolonoskopie, méně často pak bronchoskopie. Velkou výhodou endoskopického vyšetření je možnost odběru vzorku pro biopsii, což vede k rychlejší a přesnější diagnostice NEN. (Pavel et al., 2020)

#### **2.4.5 Diagnostika neuroendokrinních nádorů metodami nukleární medicíny**

Vliv nukleární medicíny v oblasti diagnostiky neuroendokrinních nádorů a zejména nádorů pankreatu a gastrointestinálních nádorů stále narůstá. Nukleární medicína využívá unikátní vlastnost NEN, exprese somatostatinových receptorů. Nejvíce používaným radiofarmakem k detekci SSTR je Tektrotyd  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC. Dle protokolu vyšetření se aplikuje aktivita 700 MBq, následovaná pauzou dlouhou 4 hodiny po které probíhá celotělová série statických skenů a následně SPECT/CT na observovaný region či část těla, ve které je zvýšená aktivita radiofarmaka. Nejčastěji se jedná o oblast břicha. Vzhledem k hepatobiliární exkreci je užitečné provádět dvě tomografická vyšetření břicha, přičemž první by mělo být provedeno mezi 1. a 2. hodinou po aplikaci. Senzitivita tohoto vyšetření se pohybuje okolo 87%. (Artiko et al., 2016)

Na některých pracovištích je doposud používanou alternativní metodou diagnostiky NEN OctreoScan využívající  $^{111}\text{In}$  DTPA octreotide, který se váže na somatostatinové receptory. Obdobně po aplikaci následuje SPECT/CT. Nejnovější možností je využití značeného analoga somatostatinu  $^{68}\text{Ga}$  – DOTATOC a  $^{68}\text{Ga}$  – DOTATATE, což je velkou výhodou pro zjištění přítomnosti metastáz v celém těle. Zobrazování pak probíhá pomocí PET/CT (Vogele et al., 2023)

Indikací pro toto vyšetření je tedy detekce a lokalizace primárních NEN a jejich metastáz a posouzení proveditelnosti a účelnosti pro případnou radioterapii cílenou na peptidové receptory. (Maxwell & Howe 2015)

### **2.5 Léčba neuroendokrinních nádorů**

Volba léčebné strategie závisí na rozsahu onemocnění, jeho umístění, histologickém vyšetření a postižení okolních struktur. Léčbu plánuje multidisciplinární tým, ve kterém spolupracuje radiologický onkolog, chirurg, patolog, endokrinolog, gastroenterolog a v případě výskytu nádoru v oblasti plic i pneumolog. (Oronsky et al., 2017)

#### **2.5.1 Chirurgická léčba**

Chirurgický zákrok je základním kamenem léčby NEN v případě, že se jedná o lokální dobře ohraničený nádor. U symptomatických pacientů, pacientů s nádory většími než 2 centimetry a u pacientů se středně či high-grade nádory se doporučuje Whippleova resekce. Jedná se o radikální pankreatoduodenoektomii při karcinomu ampulární oblasti a hlavy pankreatu. Odstraňuje se distální třetina žaludku, duodenum a hlava pankreatu. U malých lokalizovaných nádorů pankreatu se jako alternativa nabízí enukleace. Operační přístup je

volen dle lokality nádoru, lze tedy využít i endoskopických metod, zejména pro přístup ve střevech. (Cives & Strosberg 2018)

### **2.5.2 Somatostatinové analoga (SSAs)**

S ohledem ke svému extrémně krátkému poločasu rozpadu, který činí řádově 2 až 3 minuty, peptidový hormon somatostatin nebyl nikdy vyvinut pro použití v klinické praxi. Nicméně syntetické a déle působící analoga oktreotid a lanreotid byly schváleny pro léčbu gastroenteropankreatických nádorů. (Oronsky et al., 2017)

Díky svým exokrinním, endokrinním, parakrinním a autokrinním inhibičním účinkům se ukázalo, že somatostatin může být dobře použit k přerušení endokrinní činnosti.

Účinky somatostatinu v trávicím traktu zahrnují inhibici motility střev, snížení mezenterického průtoku krve, inhibici kontrakce žlučníku a intestinální absorpce a potlačení sekrece hormonů, včetně serotoninu, gastrinu a cholecystokininu. (Cives & Strosberg 2018)

### **2.5.3 Radioterapie cílená na peptidové receptory (PRRT)**

Podmínkou využití PRRT je přítomnost somatostatinových receptorů. Somatostatin je endogenní inhibitor hypofyzární, pankreatické a gastrointestinální sekrece. Řídí tak uvolňování různých gastrointestinálních hormonů, jako např. inzulín, serotonin, gastrin. Samotný efekt somatostatinu je pak zajištěn pomocí pěti typů specifických somatostatinových membránových receptorů SSTR1 až SSTR5. Přítomnost těchto typů receptorů a schopnost navázání analoga somatostatinu se ověřuje pomocí <sup>68</sup>Ga DOTATATE při PET/CT. U nádorů funkčních je pro potlačení hormonální sekrece rozhodující zastoupení receptorů SSTR2 a SSTR5. (Hofland et al., 2020)

Hlavním parametrem, zda-li je pacient vhodným adeptem pro léčbu pomocí PRRT je tedy schopnost maligních buněk potencionálně vstřebat <sup>177</sup>Lu DOTATATE. Větší množství, které se do tkáně vstřebá obvykle odpovídá i následné lepší léčebné odpovědi. To lze kvantifikovat pomocí Krenning skóre posuzující vstřebání a nasycení nádorové tkáně vůči játrům a slezině, které somatostatinová analoga vycytávají fyziologicky. (Burkett et al., 2020)

Tabulka č. 1 Krenning skóre

Krenning skóre	Nález při zobrazování SSSTR
0	Bez nasycení
1	Minimální nasycení
2	Nasycení menší či srovnatelné jako v játrech
3	Nasycení větší než v játrech, ale menší než ve slezině
4	Nasycení větší než ve slezině

Zdroj: Burkett et al., 2020

Až na pár výjimek je Krenning skóre 3 hraniční pro PRRT. Pacienti s Krenning skóre menším než tři nejsou vhodnými adepty pro PRRT (Burkett et al., 2020)

Výskytu somatostatinových receptorů v neuroendokrinních nádorech se využívá k cílené radioterapii. Princip spočívá v navázání radiofarmaka na analog somatostatinu, který po se po podání naváže a ozáří nádorovou tkáň. V prvních výzkumech využití PRRT při léčbě GEP – NEN se používal octreotid značený vysokými dávkami  $^{111}\text{In}$ , který se uplatnil spíše paliačními účinky při karcinoidovém syndromu. Dalšími studiemi bylo zaznamenáno významných protinádorových výsledků při využití somatostatinových analog značených  $^{90}\text{Y}$  a  $^{177}\text{Lu}$ . Dalším výzkumem však bylo zjištěno, že odpověď na léčbu GEP -NEN s užitím  $^{90}\text{Y}$  DOTATOC se pohybovala v rozmezí 4 – 38% a prokázanou dobou, kdy léčba dokázala růst nádoru zastavit na 16 – 29 měsíců. Větší kohorta pacientů byla léčena s využitím  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. Zde byly výsledky vyhodnoceny daleko slibněji i s přihlédnutím k rozvoji vedlejších účinků, a to zejména nedostatečnosti ledvin. Název této studie byl NETTER – 1. Díky této studii se začalo více využívat  $^{177}\text{Lu}$ , zejména pak  $^{177}\text{Lu}$  octreotate a  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE, které se prokázaly jako velmi efektivní zářiče u dobře diferenciováných gastroenteropankreatických nádorů G<sub>1</sub> a G<sub>2</sub>. (Hofland et al., 2020)

### 3 Lutetium

Lutetium je stříbrošedý kov získávaný z minerálu monazit. V periodické soustavě prvků je značen Lu a atomovým číslem 71. Jedná se o vzácnou zeminu pocházející ze skupiny lanthanoidů, kdy její obsah v zemské kůře činí 0,5 – 0,7 mg/kg. Nejhojněji je zastoupeno stabilní Lutetium  $^{175}\text{Lu}_{71}$  obsahující neodstranitelnou příměs 2,6% přírodního isotopu  $^{176}\text{Lu}_{71}$ . Tento isotop je  $\beta$ -radioaktivní s poločasem rozpadu 38 miliard let. (Ullmann et al., 2017)

$^{177}\text{Lu}$  Lutetium je možné vyrobit dvěma způsoby. Přímým a nepřímým způsobem. Přímý způsob spoléhá na ozařování lutetia obohaceného isotopem  $^{176}\text{Lu}$  neutrony a to v reakci  $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ . Díky vysoké míře interakcí je tak možné získat radionuklid s vysokou specifickou aktivitou. Nevýhodou přímého způsobu je pak současný vznik jaderného izomeru  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ . Ten emituje záření  $\gamma$  a navyšuje radiační zátěž. (Dash et al., 2015)

Nejpoužívanějším je však nepřímý způsob vzniku. Nepřímý způsob vzniku spočívá v ozařování terčů yterbia ( $^{176}\text{Yb}$ ) neutrony s reakcí  $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb}$ . Následuje beta- přeměna  $^{177}\text{Yb}$  na výsledné  $^{177}\text{Lu}$ . (Ullmann et al., 2017)

#### 3.1 Lutetium 177 v nukleární medicíně

Nejvíce využití  $^{177}\text{Lu}$  nachází v biologicky cílené radionuklidové terapii otevřenými zářiči. Zde je využíváno emitované  $\beta$ - záření o maximální energii 498 keV.  $^{177}\text{Lu}$  disponuje velmi dobrými parametry vhodného radionuklidu pro biologicky cílenou radionuklidovou terapii. Jedná se především o maximální dosah záření ve tkáni, který činí 2,1mm se střední účinnou vzdáleností záření o hodnotě 0,7mm. Dalším důležitým parametrem, proč je  $^{177}\text{Lu}$  vhodným radionuklidem je jeho poločas rozpadu 6,71 dne a druh emitovaného záření. V tomto případě se jedná o smíšený  $\beta/\gamma$  zářič. (Ladrière et al., 2023)

Hlavním důvodem, proč byly účinky  $^{177}\text{Lu}$  zkoumány, bylo jeho využití v léčbě pacientů pomocí PRRT. Tohoto druhu léčby se využívá při léčbě neuroendokrinních nádorů. Zejména pak u nádorů pankreatických a gastroenterických neuroendokrinních nádorů se somatostatinovými receptory. Na tyto receptory je možné cílit somatostatinovým peptid analogem DOTATOC/DOTATATE, který může být chelátován právě na  $^{177}\text{Lu}$ . Lutetium 177 navázané na DOTATATE, což je určitý chelátor (DOTA) a peptid (TATE – odvozeno od octreoTATE), známe též pod komerčním názvem LUTATERA. (Prchalová et al., 2022)

Přelomová studie, která inovovala terapii otevřenými zářiči směrem k využití  $^{177}\text{Lu}$  nesla název NETTER - 1. Jednalo se o randomizovanou studii fáze tři zkoumající  $^{177}\text{Lu}$

DOTATATE aplikované v rozmezí osmi týdnů ve čtyřech cyklech soustavně s podáním 30mg oktreotid každé čtyři týdny u jedné skupiny pacientů oproti podání 60mg oktreotidu LAR taktéž v rozmezí čtyř týdnů u druhé skupiny, ovšem bez aplikace <sup>177</sup>Lu DOTATATE. Celkový počet probandů činil 229 pacientů s pokročilým neoperabilním NEN v oblasti střev, konkrétně s nádory jejunu, ilea, appendixu a proximální části tlustého střeva. Po střední době sledování po dobu 14ti měsíců, <sup>177</sup>Lu DOTATATE vedl k snížení rizika progresu nebo úmrtí o 79% oproti pacientům léčených jen 60mg oktreotid LAR. Léčba s využitím lutetia zvýšila i ORR (z anglického overall response rate – celkovou míru odezvy) na 18% z 3% u pacientů s oktreotidem. Studie také prokázala dobrou toleranci léčby <sup>177</sup>Lu DOTATATE s nejčastějšími vedlejšími účinky zvracením a průjmy. Tyto poznatky vedly ke schválení využití <sup>177</sup>Lu DOTATATE k léčbě GEP – NEN. (Cives & Strosberg 2018)

V poli medicíny se neustále setkáváme s inovacemi a nejinak je tomu i s <sup>177</sup>Lu. Momentálně se v praxi můžeme setkat se <sup>177</sup>Lu DOTATOC v rámci studie COMPETE, která nabízí alternativní způsob terapie pomocí <sup>177</sup>Lu.

## 4 Terapie NEN pomocí $^{177}\text{Lu}$

Přelomovou studií NETTER – 1 se otevřela pacientům s GEP – NEN nová možnost léčby, respektive nová možnost terapie otevřenými zářiči, a to PRRT s využitím  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE. Prvním krokem bylo schválení od U.S Food and Drug Administration (FDA) a pro evropské pacienty pak následné schválení European medicine agency (EMA), ke kterému došlo 26. září 2017. Následně začalo být  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE postupně používáno různými klinikami nukleární medicíny v Evropě i ve světě. (EMA 2018)

Neuroendokrinní nádory obvykle vylučují somatostatinový receptor druhého podtypu (SSTR2), který je naprosto nezbytný pro využití  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE při PRRT. Samotnou funkci a správné provedení PRRT zajišťuje navázání určitého chelátoru (DOTA) s peptidem (TATE) na somatostatinový receptor na povrchu neuroendokrinní nádorové buňky, kde navyšují nitrobuněčný uptake radiofarmaka. K vygenerování  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE, analog somatostatinu Tyrosin<sup>3</sup> – oktreatát je radioaktivně značen  $^{177}\text{Lu}$  a chelačním činidlem DOTA. Složka Tyrosin<sup>3</sup> oktreatátu se váže pomocí transmembránových receptorů s nejvyšší aktivitou vůči SSTR2 a následně i celý komplex je navázán do rakovinných buněk, kde způsobuje selektivní poškození nádoru ionizujícím zářením. (Abbot et al., 2018)

V případě, že je pacient vhodným kandidátem pro PRRT je pacient seznámen svým onkologem o dalším postupu. Současně je o pacientovi uvědomělý i příslušný radiolog a fyzik, aby se co možná nejvíce urychlil nástup pacienta k léčbě. Jedním z prvních bodů je pozitivní histopatologický nález NEN. Grading nádoru a proliferační aktivita nádoru Ki – 67 dodávají informace o nádoru samotném, ale stupeň diferenciace je posouzen pečlivým mikroskopickým hodnocením zkušeného patologa. Následuje diagnostické zobrazování k detekci SSTR pomocí Tektrotyd  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC na SPECT/CT či je možnost použít  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE na PET/CT či PET/MRI. Z výsledných obrazů je také vyhodnoceno Krenning skóre. Pořízené scintigramy se dále hodnotí pro průkaz jaterních metastáz, kdy u pacientů s více metastázemi v oblasti jater a se zvýšeným bilirubinem hrozí jaterní selhání, čili potencionálně fatální komplikace v případě podstoupení PRRT. (Burkett et al., 2021)

U pacientů s peritoneálními a střevními metastázemi se můžeme setkat se zvýšeným rizikem střevních obstrukcí při PRRT, případně i sekundární zánětlivé reakce a je tak na zvážení podání kortikosteroidů. Přítomnost nitrolebečních, očních či páteřních metastáz v blízkosti míchy je také relativní indikací k podání kortikosteroidů. Optimální velikost dávky a délku trvání podávání kortikosteroidů je nutno určit individuálně. (Abbot et al., 2018)

Laboratorní hodnoty jsou také důležitým ukazatelem proveditelnosti PRRT. V případě, že je pacient ve stádiu renálního selhání je nutná konzultace s nefrologem a pravděpodobně i modifikace terapeutické dávky. Podobně je tomu i u pacientů se sníženými krevními hodnotami, kdy je doporučena konzultace s hematologem. Hodnoty vyhodnocené jako kontraindikační přehledněji v Tab. 2

Tabulka č. 2 Laboratorní hodnoty, kontraindikace

Celkový bilirubin	3x horní hranice normy (norma = do 21 $\mu$ mol/l)
Albumin	Méně než 30g/l a poměr protrombinového času pod 70%
Selhání ledvin s clearance kreatininu	Méně než 30ml/min
Trombocyty	Méně než $75 \cdot 10^9/l$
Hemoglobin	Méně než 80g/l
Leukocyty	Méně než $2 \cdot 10^9/l$ (výjimkou jsou pacienti s lymfopenií)
NYHA	III až IV

Zdroj: Burkett et al., 2020

V kontextu předchozích metod léčby, jako radiční terapii nebo chemoterapii, je nutné zhodnotit risk či případný benefit alternativní léčby PRRT. Pacienti s historií léčby alkylačními cytostatiky jsou více ohroženi vznikem myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukémie. Z toho vyplývá, že pacienti léčení pomocí PRRT musí být poučeni o možných život ohrožujících, ale vzácných komplikacích. Dlouho působící octreotid musí být pacientem vysazen čtyři týdny před začátkem PRRT. Pouze krátkodobě působící octreotid může být pacientem vysazen i jeden den před začátkem terapie v případě, že pacient trpí některými projevy karcinoidového syndromu. (Burkett et al., 2020)

## 5 Aplikace Lutathery

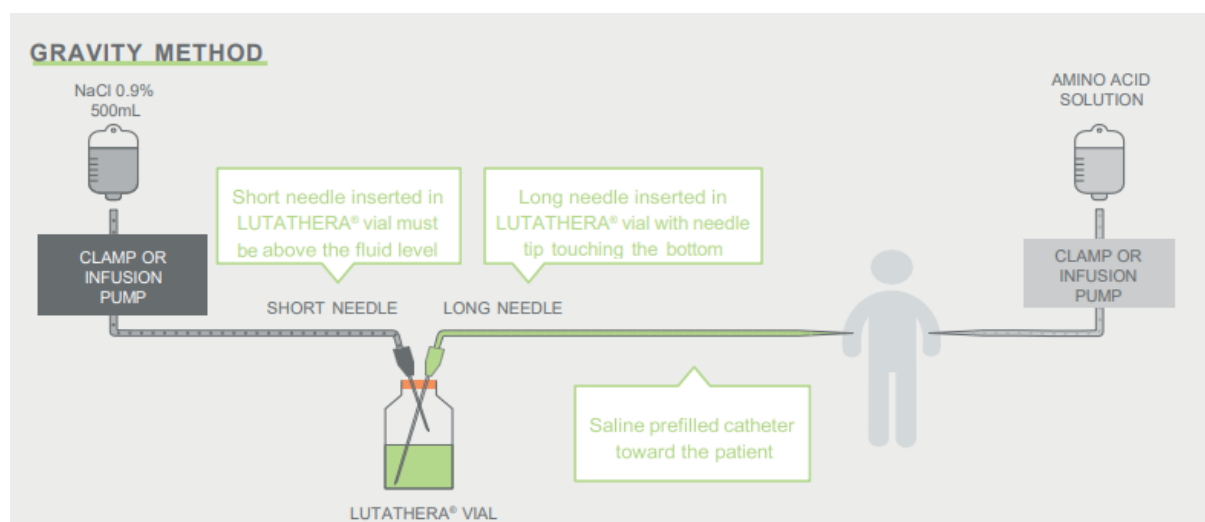
V případě, že je pacient vhodným kandidátem k PRRT, v první řadě je nutné pacienta poučit o průběhu léčby skládající se z aplikace přípravku LUTATHERA -  $^{177}\text{Lu}$  oxodotreotid o aktivitě 7.4 GBq opakující se 4x po osmi týdenních rozestupech. Následně je pacient poučen o nemocničním řádu a především o řádu lůžkového oddělení příslušné kliniky nukleární medicíny, na které bude aplikace a následná hospitalizace probíhat. Nutností je pacienta poučit o radiační ochraně během léčby, obdobně i o radiační ochraně a hygieně po propuštění domů. Samotný postup aplikace se může odlišovat v závislosti na standardech klinik nukleární medicíny. EMA společně s výrobcem farmaka s obchodním názvem LUTATHERA vytvořila a schválila postup, jakým má aplikace probíhat, avšak na některých pracovištích může docházet k menším odlišnostem v postupu. V této bakalářské práci je popsán protokol využívaný ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL)

Den před samotnou aplikací se pacient dostaví na odběry krve, ze které se vyšetřuje krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, sodík, draslík, vápník, chloridy, urea a kreatinin, celkový bilirubin, aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransferáz (ALT), alkalická fosfatáza (ALP), Gama-glutamyltransferáza (GGT), amyláza, lipáza, albumin, celková bílkovina, choriový gonadotropin (HCG), koagulační faktory – Quick, INR, aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT). (Lůžkové oddělení nukleární medicíny FNOL, osobní komunikace 21.11.2023)

V den aplikace je pacient přijat a je mu změřen tlak, tep a teplota. Následně je pacientovi nahráno 12svodové EKG. Vše se provádí již u pacienta na pokoji. Pacient je poučen o možných bezprostředních vedlejších účincích po aplikaci a jsou mu zavedeny periferní žilní katetry do obou rukou. Po celou dobu aplikace je pacient neustále monitorován a jsou mu měřeny fyziologické funkce. Přes kanylu na nedominantní ruce je pacientu podáno antiemetikum, v tomto případě Zofran inj. 8mg 1 ampule do 100ml fyziologického roztoku po dobu deseti minut. Po 30 minutách od aplikace antiemetik je pacientu podán jeden litr roztoku aminokyselin trvajících čtyři hodiny, tedy rychlostí 250ml/hod. Aminokyseliny se podávají k ochraně ledvin od poškození zářením. Aminokyseliny mohou u pacientů způsobit nevolnost, zvracení či zhoršení průjmů, z tohoto důvodu se roztok aminokyselin podává až s odstupem po podání antiemetik. Po uplynutí 30 minut od začátku aplikace aminokyselin se přistupuje k aplikaci radiofarmaka. Radiofarmakum je podáváno do kanyly přes spojovací hadičku na pacientově kontralaterální ruce. Samotná aplikace se provádí metodou gravitační infuze. Do odstíněné lahvičky s radiofarmakem LUTATHERA je zavedena dlouhá jehla žluté barvy.

Nutností je zabodnutí jehly pod úhlem a tak, aby se jehla dotýkala dna lahvičky. Jehla je propojena spojovací hadičkou s pacientovým PŽK. Následně je do lahvičky zavedena krátká žlutá jehla, také pod úhlem tak, aby se nedotýkala hladiny radiofarmaka uvnitř lahvičky viz. Obrázek č.1. Krátká jehla je propojena spojovací hadičkou s 500 ml NaCl 0,9%. Princip gravitační infuze tedy spočívá na vymývání lahvičky s radiofarmakem pomocí fyziologického roztoku a vzniklý elulát se tak dostává skrze PŽK do pacienta. Prvních 15 minut je nutné aplikovat rychlostí jedna kapka/tři vteřiny. Pokud se u pacienta po této době nevyskytují žádné alergické reakce či závažné změny fyziologických funkcí, použít se infuze naplno rychlostí 400ml/hod po dobu zhruba 30 minut. (J. Ptáček, osobní komunikace 21.11.2023)

Obrázek č. 1 *Gravitační infuze*



Zdroj: Novartis. (n.d). LUTATHERA® (lutetium<sup>177</sup>Lu-DOTATATE)

<https://www.hcp.novartis.com/products/lutathera/gep-nets/>

Soustavně s měřením fyziologických funkcí je přítomným fyzikem sledována aktivita v lahvičce a nad pacientem. Tím fyzik sleduje, jaké množství aktivity ještě zbývá v lahvičce a přibližně jaké množství aktivity je v pacientovi. Jakmile je veškeré radiofarmakum z lahvičky vypláchnuto, fyzik lahvičku vyjme a změří přesnou aktivitu studným scintilačním detektorem a zbytkovou aktivitu zaznamená do dokumentace. Druhou možností aplikace je aplikace pomocí infuzní pumpy. Tento způsob je využíván v pražské nemocnici MOTOL a spočívá v aplikaci radiofarmaka ze stříkačky skrze infuzní pumpu po dobu deseti minut. Do použité stříkačky od radiofarmaka je následně natažen fyziologický roztok a opět za pomoci infuzní pumpy je po dobu 10ti minut naaplikován do pacienta i proplach. (Prchalová et al., 2022) Tento způsob však není výrobcem doporučován, jelikož je spojený s velkým zbytkovým množstvím aktivity vně stříkačky. Nelze tak zaručit dodání veškeré

aktivity do pacienta, což vzhledem k vysoké pořizovací ceně farmaka vede k nárůstu ekonomické zátěže pro oddělení, jelikož výsledná velikost aktivity, která se do pacienta nedostane je podstatně vyšší, než je tomu u gravitační infuze. Jakmile se pacientu dokončí i aplikace aminokyselin, je poučen o zvýšeném pitném režimu, aby nedocházelo k zadržování radioaktivního farmaka v ledvinách. Za šest hodin od aplikace radiofarmaka je pacientu zhotoven celotělový planární scintigram, dodávající dozimetrické údaje a údaje o rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Nahrávání probíhá po celou dobu na stejné gamakameře. Zbytek dne je pacient stále monitorován dle zvyklosti oddělení a stavu pacienta. (J. Ptáček, osobní komunikace 21.11.2023)

První den po aplikaci jsou 24 hodin od aplikace změřeny pacientovi vitální funkce a odebrána krev na biochemické vyšetření, konkrétně jsou vyšetřeny hodnoty Na, K, Ca, chloridy, urea a kreatinin, celkový bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT. Dle vytiženosti oddělení je pacientovi zhotoven celotělový planární scintigram doplněn o SPECT/CT a lékař si určí, zda – li vyžaduje jedenkrát SPECT na břicho či dvakrát SPECT na torzo. (Lůžkové oddělení nukleární medicíny FNOL, osobní komunikace 21.11.2023)

Druhý den od aplikace jsou pacientu neustále měřeny vitální funkce a přibližně 48 hodin od aplikace je pacientu zhotoven celotělový planární scintigram.

Třetí den od aplikace je pacientu 72 hodin po aplikaci opět odebrána krev k biochemickému vyšetření. Dále je pacientu změřeno EKG, vitální funkce a po celotělovém planárním scintigramu je obvykle propuštěn domů. (Lůžkové oddělení nukleární medicíny FNOL, osobní komunikace 21.11.2023)

## **5.1 Radiační ochrana po propuštění pacienta**

I po propuštění musí pacienti dbát na dodržování radiační ochrany z důvodu výskytu radiofarmaka ve svém těle a tak možnému ozáření osob a případně zvířat v jejich blízkosti. Obecné doporučení ukládá pacientu nejméně 10 dní od aplikace dodržovat od ostatních osob odstup alespoň jednoho metru. U dětí a těhotných žen by blízký kontakt (do jednoho metru) měl být limitován pouze na 15 minut denně. Pacient by měl spát v místnosti sám, v případě sdílení ložnice s dětmi nebo těhotnými, měl by takto činit po dobu 15-ti dnů. Až do šesti měsíců od konce léčby není doporučováno otěhotnění. Důležitým doporučením je důkladná hygiena rukou i celého těla a genitálu a to denně. Při močení by měl pacient vždy sedět, aby nedošlo k šíření radioaktivního materiálu po toaletě a blízkém okolí. Praní prádla znečištěného potem či jinými tělesnými tekutinami je nutné odděleně od prádla ostatních

členů domácnosti. U inkontinentních pacientů se doporučuje znečištěné pomůcky uzavřít do plastového pytle a nechat po dobu 70 dní v uzavřené místnosti či na balkóně mimo dosah dětí a zvířat. Po uplynutí 70 dní je možné odpad zlikvidovat. V neposlední řadě by měl omezit cestování veřejnou dopravou a návštěvu kulturních akcí. (EMA 2018)

## 5.2 Nežádoucí účinky

Jako všechny léčivé přípravky, i LUTATHERA může způsobit řadu nežádoucích účinků. Nejčastěji se jedná o nežádoucí účinky ve spojení s radioaktivitou a jejími účinky na lidský organismus. Tyto účinky mohou být krátkodobé či dlouhodobé, stejně tak se mohou projevit během či bezprostředně po aplikaci nebo s odstupem několika dní. Mezi jedny z nejčastějších nežádoucích účinků patří ovlivnění funkce kostní dřeně. To vede k snížení počtu krevních buněk, nejčastěji pak červených krvinek u 13.4% případů, zodpovědných za transport dýchacích plynů, ale může být ovlivněn i počet trombocytů vyskytující se v 25% případů a leukocytů (22.3%). Následkem čehož je pacient náchylnější k infekcím, poruchám srážlivosti krve a pacienti obvykle trpí i celkovou únavou. (Řehák 2022)

Hyperkalémie – Přechodné zvýšení hladin draslíku v séru může nastat u pacientů po podání roztoků aminokyselin a obvykle se hodnota vrátí do normálu do 24 hodin od zahájení infuze roztoku aminokyselin. Pacienti se sníženou kreatinovou clearancí pod 50 ml/min jsou rizikovější. Hladina draslíku v séru tak musí být testována před každým podáním roztoku aminokyselin a v případě nevyhovujících hodnot musí být neprodleně vyrovnána před podáním roztoku. Hyperkalémie se projevuje dyspnoí, slabostí, bolestí na hrudi a arytmiemi. Z tohoto důvodu je pacientovi vyhotovován EKG záznam, ze kterého lze hyperkalémie odhalit a jsou mu neustále sledovány vitální funkce. (Abbot et al., 2018)

Nauzea a zvracení – Nevolnost a zvracení patří mezi velmi časté nežádoucí účinky vyskytující se po aplikaci  $^{177}\text{Lu}$ . Nevolnost se projevila u 58.9% pacientů a zvracení u 45.5% pacientů při aplikaci nebo po ní. Důvodem vzniku jmenovaných indispozic je emetický efekt roztoku aminokyselin. (EMA 2018)

Myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní leukemie – MDS je onemocnění krvetvorby způsobené mutací kmenové krvetvorné buňky, která vede tvorbě patologického klonu buněk jedné nebo více krevních řad. MDS získané po léčbě  $^{177}\text{Lu}$  bylo u pacientů pozorováno po dobu 29 měsíců od první aplikace. Projevuje se tzv. anemickým syndromem obsahující únavu, bledost a dušnost. Dále se pak u pacientů vyskytuje leukocytopenie a trombocytopenie. Akutní leukemie je akutní projev nádorového onemocnění krvetvorby

vyznačující se množením leukocytů, které nejsou zralé a neplní tak svou základní funkci. Projevuje se anemickým syndromem, zvětšením uzlin či zvětšením slinivky břišní. Původ vzniku akutní leukemie ve spojitosti s terapií  $^{177}\text{Lu}$  je nejasný. Známý jsou pouze potencionální rizikové faktory, jako věk nad 70 let, poškozená renální funkce, počet prodělaných frakcí léčby, předchozí léčba chemoterapeutiky a radioterapie. (EMA 2018)

Renální toxicita – LUTATHERA stejně jako jiná radiofarmaka je vylučována výhradně ledvinami. Podání roztoku aminokyselin brzdí zpětnou resorpci radiofarmaka proximálními tubuly, což vede k celkovému snížení radiační zátěže ledvin. Klinická studie prokázala vazbu mezi terapií  $^{177}\text{Lu}$  a chronickým onemocněním ledvin projevujícím se i po měsících či letech od styku s radiofarmakem u 2% pacientů. Vhodným doporučením je zvýšený příjem tekutin, obecně udáván jako jedna sklenice vody za hodinu v kombinaci s častým močením a dále vyhýbat se rizikovým faktorům vedoucím ke zhoršení stavu ledvin. (Staanum et al., 2021)

Hepatotoxicita – Velká část pacientů indikovaných k PRRT s využitím  $^{177}\text{Lu}$  oxodotreotid má zároveň i různě rozvinutý metastatický proces v játrech. U tohoto typu pacientů, či pacientů s jakkoliv pozměněnou funkcí jater hrozí zvýšené riziko následné hepatotoxicity, což je chemické poškození jater. Četnost výskytu u pacientů činí 0.6%. Z tohoto důvodu jsou u pacientů během léčby sledovány hodnoty ALT, AST, bilirubinu, albuminu a INR. (EMA 2018)

Neuroendokrinní hormonální krize – Jedná se o nadměrné uvolnění hormonů a bioaktivních látek vznikající pravděpodobně na popud lýzy buněk neuroendokrinního nádoru.

Syndrom nádorového rozpadu – Tento syndrom byl zaznamenán většinou jen u terapií využívající  $^{177}\text{Lu}$ . Pacienti s historií renální insuficience a velké nádorové zátěže jsou pod větším rizikem a měla by být u této skupiny pacientů zvýšená monitorace. Nutná je observace renálních funkcí a balance elektrolytů. (Lůžkové oddělení nukleární medicíny FNOL, osobní komunikace 21.11.2023)

Výčerpanost – Až 27.7 % pacientů popisuje únavu až vyčerpanost po aplikaci radiofarmaka a 13.4 % také sníženou chuť k jídlu a bolesti břicha. (EMA 2018)

### **5.3 Terapie nejčastějších nežádoucích účinků**

Postup terapie nežádoucích účinků během nebo po aplikaci  $^{177}\text{Lu}$  oxodotreotid se může odlišovat dle oddělení, ošetřujícího lékaře a celkového stavu pacienta. Je nezbytné vždy

posoudit celkový stav pacienta komplexně s ohledem na jeho základní onemocnění a prognózu léčby. Ve FNOL se postupuje následovně.

Ke zvládnutí nevolnosti a zvracení se v lehčích případech podává 10mg Degan per os. U závažnějších případů je používán Ondansetron 8mg v i.v. formě, po dobu až pět dní po léčbě. Podstatnou součástí je i hydratace zvracejících pacientů tekutinami a elektrolyty, na zvážení zda nitrožilně či per orálně. (M. Doležilek, osobní korespondence 28.3.2023)

U hyperkalemických pacientů částečně záleží na situaci, při které k hyperkalémii dochází. V případě, že se hyperkalémie projeví při aplikaci roztoku aminokyselin je nutné bezprostředně přerušit infuzi a zvýšit příjem tekutin. V dalších případech se podává bolus Furosemidu 20mg i.v. 1 ampulka, což je diuretikum, které potencuje pokles kalia a brání hypervolémii při eventuální infuzní terapii, a to například infuzní roztok 500ml 5% glukózy se čtyřmi jednotkami inzulinu (Actrapid, Humulin R, Insuman R) i.v. trvající tři hodiny. Inzulin napomáhá vstupu kalia do buněk a v kombinaci s glukózou se účinek urychluje. Další možností je aplikace infuze 500ml fyziologického roztoku s jednou ampulkou Ca gluconicum i.v./2 hodiny. Podáním fyziologického roztoku dochází k naředění vnitřního prostředí a tak ke snížení koncentrace draslíku. Calcium gluconicum snižuje efekt kalia na myokard. (M. Doležilek, osobní korespondence 28.3.2023)

Bolest je subjektivní pacientův vjem, tudíž je nutné správné škálování – určení intenzity bolesti. Bolest je spíše častým průvodním jevem generalizovaného onkologického onemocnění a analgetika se podávají symptomaticky. První volbou bývají léky ze skupiny NSAID (nesteroidních antiflogistik) nebo analgetik-antipyretik. V případě nutnosti podání analgetik i.v., například u zvracejícího pacienta, využívá se Novalgin 500 mg/ml 1 ampulka společně se 100 ml fyziologického roztoku s možným přidáním MgSO<sub>4</sub> 20% 2g. Maximální denní dávka činí 4000 mg, v nutných případech i 5000 mg denně. Dávky se podávají dle ordinace lékaře čtyřikrát denně v rozmezí šesti či osmi hodin. Pro zvládnutí velmi intenzivních bolestí se používají Tramal kapky per os s obvyklou dávkou 50 – 100 mg v šesti hodinových rozestupech. Denní dávka 400 mg by se neměla překračovat, s výjimkou zvláštních klinických okolností. (M. Doležilek, osobní korespondence 28.3.2023)

V případě vzniku hormonální krize je pacientu podáván krátkodobě působící octreotid Sandostatin 0,1 mg s.c. a to až třikrát dvě ampule denně. Mírnější hormonální projevy jsou léčeny depotní formou oktreatidu Sandostatin LAR, který je aplikován intramuskulárně do gluteálního svalu. (M. Doležilek, osobní korespondence 28.3.2023)

Zvládnutí karcinoidové krize zajišťuje krátkodobě působící octreotid podáván i.v. kontinuální infuzí rychlostí 0.1 mg za hodinu. Obdobně lze použít i kontinuální infuzi somatostatinu. (M. Doležilek, osobní korespondence 28.3.2023)

## 6 Další využití $^{177}\text{Lu}$

V rámci terapie PRRT u NEN se dále využívá ve fázi studie se jménem COMPETE  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATOC. Tato studie se skládá z podání čtyř dávek  $^{177}\text{Lu}$ -edotreotide s tříměsíčním odstupem mezi dávkami a podávanou aktivitou 7.5 GBq v jedné dávce. Součástí této studie je i vybraná kohorta pacientů, kterým je podáváno Evorolimus 10mg denně po dobu jednoho roku. Evorolimus je inhibitor proteinové kinázy a blokuje tak růst nádoru a tvorbu angiogenních faktorů v nádoru. (Harris & Zhernosekov 2022)

Nejzajímavějším poznatkem je prozatím vlastnost  $^{177}\text{Lu}$  edotreotid výrazně kratší doby, kdy je radiofarmakum vázáno na parenchym ledvin a snižuje tak jeho poškození a celkovou radiační dávku na orgán, oproti využití  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE. Výhodou  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATATE je však vyšší schopnost vazby na somatostatinové receptory a doručení tak vyšší terapeutické dávky do cílového objemu nádoru. (Uccelli et al., 2021)

V posledních letech proběhl výzkum a vývoj v oblasti terapie karcinomu prostaty, jehož incidence ve stárnoucí populaci neustále narůstá. U 10 – 20% z celkového počtu diagnostikovaných pacientů progreduje nádor do metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty, který nelze léčit hormonální terapií. Jedná se o rychle progredující nádor s krátkou dobou přežití. Tento typ karcinomu prostaty z téměř 90% metastazuje do kostí a tvoří tak kostní metastázy. Standardní metodou léčby u takto pokročilých karcinomů prostaty je chemoterapie a užívání hormonálních přípravků. Léčba je však ve velmi úzkém spojení s množstvím vedlejších účinků a rizikem vzniku intolerance na chemoterapeutikum. Pozornost se začala zaměřovat na PSMA - Prostatický specifický membránový antigen. (van Kalmthout et al., 2020)

PSMA je transmembránový glykoprotein, vázající se na epitelové buňky prostaty. Samotný název naznačuje specifčnost pro prostatu, nicméně PSMA je dále exprimován v místech, jako jsou ledviny, slinné žlázy, slzné žlázy a duodenální sliznici. V porovnání k fyziologickému vylučování, PSMA je nadměrně exprimován a upregulován v buňkách rakoviny prostaty, což z něj dělá zajímavý ligand pro zobrazování a terapii nádorů prostaty. Rozdílné exprese mezi nádorovou a nenádorovou tkání pak v kombinaci s PET a  $^{68}\text{Ga}$  či  $^{18}\text{F}$  zajišťují důležitou a velmi přesnou diagnostickou odpověď. PET/CT je také nezbytným

diagnostickým přístrojem pro kontrolu navázání PSMA ligandu na PSMA receptory a následné určení proveditelnosti a účelnosti léčby. (Seitzer et al., 2021)

První výzkumná studie byla zaměřená na látku  $^{111}\text{In}$  - capromab pendetide. Dalším výzkumem bylo sledováno lepší vychytávání a citlivost s využitím ( $^{177}\text{Lu}$ ) Lu - labelled - PSMA -monoklonální protilátky J -591. První a druhá fáze výzkumu však odhalila jen malý efekt na nádor a také objevila spojitost se závažnou myelosupresí. Přelomovým bylo až objevení nového malo-molekulárního PSMA cílicího radioligandu Lu – PSMA – 617 a Lu – PSMA – I&T. Ty jsou složeny z PSMA ligandu vázajícího se na PSMA receptor a  $^{177}\text{Lu}$  s příslušným chelátorem. Po navázání radiofarmaka k extracelulární doméně receptoru PSMA je  $^{177}\text{Lu}$  transportováno endocytózou do nádorové buňky, kde má za následek poškození intracelulární DNA a následnou apoptózu. Hovoříme zde o tzv. radioligandové terapii. (van Kalmthout et al., 2020)

Pod obchodním názvem PLUVICTO se tak dospělým pacientům s metastatickým kastročně rezistentním nádorem prostaty otevírá nová naděje v léčbě, spočívající v intravenózní aplikaci radiofarmaka s aktivitou 7,4 GBq každých šest týdnů v celkových šesti dávkách. Z proběhlých studií pak vychází výrazně lepší výsledky v oblasti doby bez progresu onemocnění (průměrně 8.7 měsíce) a navýšení délky života (průměrně 15.3 měsíce) oproti standartním používaným terapiím, kdy se doba bez progresu pohybuje průměrně 3.4 měsíce a délka života na 11.3 měsíce. PLUVICTO bylo schváleno na přelomu let 2022/2023 Evropskou zdravotní agenturou. Díky stále pokračujícím klinickým studiím se tak mohou tyto údaje neustále měnit a vybraní pacienti tak mít naději na účinnou léčbu. (Kratochwil et al., 2023)

## 7 Závěr

Tématem mé přehledové bakalářské práce byla terapie otevřenými zářiči se zaměřením na využití  $^{177}\text{Lu}$ . Terapie otevřenými zářiči je již po dlouho dobu součástí nukleární medicíny a onkologické léčby různých typů nádorových onemocnění.  $^{177}\text{Lu}$  se využívá v terapii neuroendokrinních gastroenteropankreatických nádorů, u kterých byl prokázán významný terapeutický vliv tohoto radiofarmaka. Výhodou je pak malý výskyt závažných nežádoucích účinků a především minimální poškození okolních tkání, na rozdíl od radioterapie.

Prvním vytyčeným cílem bylo sumarizovat dohledané poznatky o terapii otevřenými zářiči. Tomuto tématu se věnuje především první kapitola. Zde je nejprve objasněn pojem terapie otevřenými zářiči a představeny obecné podmínky a postupy, které se v praxi využívají. Dále se kapitola zabývá historií vzniku terapií a popisuje a dělí samotný mechanismus účinku radiofarmak využívaných při terapiích. Závěr kapitoly se věnuje nejčastěji používaným radiofarmakům a nejčastějším diagnózám, u kterých se terapie otevřenými zářiči uplatňuje.

Druhá kapitola se věnuje druhému vytyčenému cíli, sumarizaci dohledaných poznatků o neuroendokrinních nádorech. V první části se tato kapitola věnuje obecnému rozdělení nádorů dle WHO a popisuje jejich vliv na organismus. Dále se kapitola zabývá karcinoidovým syndromem, který se objevuje právě ve spojitosti s tímto typem onemocnění. V této kapitole je zmíněna i epidemiologie neuroendokrinních nádorů, ze které vyplývá relativně nízký výskyt v evropské populaci obyvatel. Velká část kapitoly je věnována dělení gastroenteropankreatickým nádorům, které jsou subtypem neuroendokrinních nádorů a jsou vhodné pro léčbu pomocí  $^{177}\text{Lu}$ . V této kapitole je sumarizována diagnostika neuroendokrinních nádorů pomocí různých vyšetřovacích metod. Zde zažívá největšího pokroku využití nukleární medicíny k detekci somatostatinových receptorů, které jsou signifikantní pro NEN, a to pomocí Tektrotyd  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC a  $^{68}\text{Ga}$  DOTATOC a DOTATATE. Závěr kapitoly pojednává o možnostech léčby, kdy s ohlednutím k tématu této přehledové práce, je nejvýraznějším léčba pomocí somatostatinových analog a PRRT. PRRT se využívá právě při léčbě NEN pomocí  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE, splňuje-li pacient podmínku vstřebávání radiofarmaka v nádorové tkáni. Tato schopnost se vyjadřuje pomocí Krenning skóre, kdy pouze pacienti s hodnotou Krenning skóre 3 a 4 jsou indikováni k léčbě.

Třetím stanoveným cílem bylo sumarizovat dohledané poznatky o Luteciu a jeho využití, zejména v oblasti nukleární medicíny. Tomuto se věnuje čtvrtá kapitola. V této kapitole je popisováno chemické složení stříbrošedého kovu Lutecia a jeho vznik a výroba přímým či více častějším nepřímým způsobem. Využití  $^{177}\text{Lu}$  nachází v nukleární medicíně v biologicky cílené radionuklidové terapii otevřenými zářiči. Díky dosahu svého záření, 2,1 mm, tak studie NETTER – 1 objevila terapeutický potenciál  $^{177}\text{Lu}$  s využitím určitého peptidu a chelátoru.

Pátá kapitola s cílem sumarizovat dohledané poznatky o využití  $^{177}\text{Lu}$  v terapii neuroendokrinních nádorů nám popisuje princip využití PRRT s  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE u pacientů s neuroendokrinními nádory, a to navázáním určitého chelátoru (DOTA) s peptidem (TATE) na somatostatinový receptor na povrchu neuroendokrinní nádorové buňky, kde navýšují nitrobuněčný uptake radiofarmaka a radiofarmakum tak může s dostatečnou energií ozařovat daný nádor. V kapitole je dále popsán postup v případě, kdy je pacient indikován k léčbě PRRT. Krom zobrazení pomocí Tektrotyd  $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC na SPECT pro průkaz SSTR a následné vyhodnocení Krenning skóre se současným laboratorním vyšetřením krve a renálních funkcí. Hraniční hodnoty je vždy nutné konzultovat s odborným lékařem, zda – li je PRRT stále u daného pacienta proveditelná a nehrozí mu tak zásadní zhoršení zdravotního stavu.

Poslední šestá kapitola zabývající se sumarizací dohledaných poznatků o aplikaci  $^{177}\text{Lu}$  při terapii gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů popisuje problematiku a postup aplikace  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE a nejčastějších nežádoucích účinků a jejich terapii. V této bakalářské práci je popisován postup aplikace a péče o pacienta vyplývající z protokolu KNM FN Olomouc. Závěr kapitoly je věnován dalšímu využití  $^{177}\text{Lu}$  v nukleární medicíně, a to ve studii COMPETE a zejména při výzkumu terapií metastatického kastročného rezistentního karcinomu prostaty pomocí Lu – PSMA – 617 pod obchodním názvem PLUVICTO.

Bakalářská práce by mohla najít uplatnění jako materiál k seznámení studentů oboru radiologické asistence a ostatních nelékařských zdravotnických oborů s terapií otevřenými zářiči a postupem léčby s využitím  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. Informace obsažené v této bakalářské práci by dále mohly posloužit např. k tvorbě informační brožury pro pacienty léčené  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE.

## 8 Referenční seznam zdrojů

Abbott, A., Sakellis, C. G., Andersen, E., Kuzuhara, Y., Gilbert, L., Boyle, K., Kulke, M. H., Chan, J. A., Jacene, H. A., & Van den Abbeele, A. D. (2018). Guidance on  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *Journal of nuclear medicine technology*, 46(3), 237–244. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.209148>

Burkett, B. J., Dundar, A., Young, J. R., Packard, A. T., Johnson, G. B., Halfdanarson, T. R., Eiring, R. A., Gansen, D. N., Patton, C. M., & Kendi, A. T. (2021). How We Do It: A Multidisciplinary Approach to  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Radiology*, 298(2), 261–274. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201745>

Cives, M., & Strosberg, J. R. (2018). Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 471–487. <https://doi.org/10.3322/caac.21493>

Das, S., & Dasari, A. (2021). Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?. *Current oncology reports*, 23(4), 43. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01029-7>

Dash, A., Pillai, M. R., & Knapp, F. F., Jr (2015). Production of ( $^{177}\text{Lu}$ ) for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 49(2), 85–107. <https://doi.org/10.1007/s13139-014-0315-z>

European medicines agency (2018) *Lutathera* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>

Fahey, F. H., Grant, F. D., & Thrall, J. H. (2017). *Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy*. *EJNMMI physics*, 4(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0182-7>

Harris, P. E., & Zhernosekov, K. (2022). The evolution of PRRT for the treatment of neuroendocrine tumors; What comes next?. *Frontiers in endocrinology*, 13, 941832. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.941832>

Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., Irvani, A., Kong, G., Ravi Kumar, A., Murphy, D. G., Eu, P., Jackson, P., Scalzo, M., Williams, S. G., & Sandhu, S. (2018). [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic

castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 19(6), 825–833. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)

Choi J. Y. (2018). Treatment of Bone Metastasis with Bone-Targeting Radiopharmaceuticals. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 52(3), 200–207. <https://doi.org/10.1007/s13139-017-0509-2>

Koranda, P. (2017). *Nukleární medicína* Univerzita Palackého v Olomouci.

Kratochwil, C., Fendler, W. P., Eiber, M., Hofman, M. S., Emmett, L., Calais, J., Osborne, J. R., Iravani, A., Koo, P., Lindenberg, L., Baum, R. P., Bozkurt, M. F., Delgado Bolton, R. C., Ezziddin, S., Forrer, F., Hicks, R. J., Hope, T. A., Kabasakal, L., Konijnenberg, M., Kopka, K., ... Hermann, K. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 50(9), 2830–2845. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8>

Kupka, K., Šámal, M., Kubinyi, J. (2015). *Nukleární medicína* (2. vyd.) P3K

Ladrière, T., Faudemer, J., Levigoureux, E., Peyronnet, D., Desmots, C., & Vigne, J. (2023). Safety and Therapeutic Optimization of Lutetium-177 Based Radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 15(4), 1240. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041240>

Langbein, T., Weber, W. A., & Eiber, M. (2019). Future of Theranostics: An Outlook on Precision Oncology in Nuclear Medicine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 60(Suppl 2), 13S–19S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220566>

Masarykův onkologický ústav. (2022). *Terapie 177lutécium oxodotreotid (tzv. PRRT)*. <https://www.mou.cz/diagnosticko-lecebne-protokoly/t1462>

Oronsky, B., Ma, P. C., Morgensztern, D., & Carter, C. A. (2017). Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 19(12), 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>

Prchalová, D., Kráčmerová, T., Řeháček, T., Šimůnková, S., Keňová, A. (2022) Luteciová terapie ve FN Motol . Česká společnost fyziků v medicíně. 10. Konference radiologické

fyziky, 20.-22.4.2022, Přerov Dostupné z:

[https://www.csfm.cz/userfiles/file/!!!NOV%C3%9D%20WEB!!!/Odborn%C3%A9%20akce/KRF%202022/Prchalov%C3%A1Luteciov%C3%A1terapie\\_v.pdf](https://www.csfm.cz/userfiles/file/!!!NOV%C3%9D%20WEB!!!/Odborn%C3%A9%20akce/KRF%202022/Prchalov%C3%A1Luteciov%C3%A1terapie_v.pdf)

Salem, R., Johnson, G. E., Kim, E., Riaz, A., Bishay, V., Boucher, E., Fowers, K., Lewandowski, R., & Padia, S. A. (2021). Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(5), 2342–2352. <https://doi.org/10.1002/hep.31819>

Sedláčková, E., & Barkmanová, J. (2022) *Karcinoidový syndrom*. Ipsen Pharma

Solný, P., Prchalová, D., Kráčmerová, T., Hartmanová, M., Janke, R. (2017) *Problematika dozimetrie v cílené radionuklidové terapii* [https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske\\_ozareni/ZAVERECNA\\_ZPRAVA\\_-\\_reserse\\_-\\_final\\_TK.pdf](https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/ZAVERECNA_ZPRAVA_-_reserse_-_final_TK.pdf)

Staanum, P. F., Frellsen, A. F., Olesen, M. L., Iversen, P., & Arveschoug, A. K. (2021). Practical kidney dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATOC and [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE with focus on uncertainty estimates. *EJNMMI physics*, 8(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00422-2>

Uccelli, L., Boschi, A., Cittanti, C., Martini, P., Panareo, S., Tonini, E., Nieri, A., Urso, L., Caracciolo, M., Lodi, L., Carnevale, A., Giganti, M., & Bartolomei, M. (2021). <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATOC: From Preclinical Studies to Application in Humans. *Pharmaceutics*, 13(9), 1463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091463>

Ullmann, V. (2017). *Radioaktivní isotopy pro výzkum, medicínu, technologie* [Review of *Radioaktivní isotopy pro výzkum, medicínu, technologie*]. Astro Nukl Fyzika. <https://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm>

van Kalmthout, L.W.M., van der Sar, E.C.A., Braat, A.J.A.T. et al. *Lutetium-177-PSMA therapy for prostate cancer patients—a brief overview of the literature*. *Tijdschr Urol* 10, 141–146 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13629-020-00300-z>

Vogel, W. V., van der Marck, S. C., & Versleijen, M. W. (2021). Challenges and future options for the production of lutetium-177. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(8), 2329–2335. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05392-2>

Vogele, D., Schmidt, S. A., Gnutzmann, D., Thaiss, W. M., Ettrich, T. J., Kornmann, M., Beer, M., & Juchems, M. S. (2023). Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors-Current Status and Advances in Diagnostic Imaging. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(17), 2741. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172741>

Yordanova, A., Eppard, E., Kürpig, S., Bundschuh, R. A., Schönberger, S., Gonzalez-Carmona, M., Feldmann, G., Ahmadzadehfar, H., & Essler, M. (2017). Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and therapy*, *10*, 4821–4828. <https://doi.org/10.2147/OTT.S140671>

## 9 Seznam zkratek

$^{111}\text{In}$	Indium
$^{12}\text{Mg}$	hořčík
$^{131}\text{I}$	Jód
$^{153}\text{Sm}$	Samarium
$^{177}\text{Lu}$	lutecium
$^{186}\text{Re}$	Rhenium
$^{186}\text{Rh}$	Rhodium
$^{18}\text{F}$	Fluor
$^{20}\text{Ca}$	Vápník
$^{68}\text{Ga}$	Galium
$^{89}\text{Sr}$	Stroncium
$^{90}\text{Y}$	Yttrium
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
aPTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test
AST	aspartátaminotransferáza
CT	výpočetní tomografie
EKG	elektrokardiogram
EMA	Evropská léková agentura
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
GEP NEN	gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory
GGT	gamaglutamyltransferáza

hCG	choriový gonadotropin
hod.	hodina
i.v.	intravenózně
inj.	injekčně
LAR	dlouhodobě působící uvolňování
MDS	myelodisplastický syndrom
mg	miligram
ml	mililitr
MR	Magnetická rezonance
NaCl	chlorid sodný
NEN	neuroendokrinní nádory
NET	neuroendokrinní tumory
NSE	neuron specifická enoláza
NYHA	New York Heart Association
ORR	celková míra odezvy
PET	pozitronová emisní tomografie
PRRT	radionuklidová terapie peptidových receptorů
PSMA	prostatický specifický membránový antigen
PŽK	periferní žilní katetr
RF	radiofarmakum
s.c.	subkutánní
SPECT	jednofotonová emisní tomografie
SSTR	somatostatinový receptor
WHO	Světová zdravotnická organizace

## **10 Seznam tabulek**

Tabulka č. 1	Krenning skóre.....	23
Tabulka č. 2	Laboratorní hodnoty, kontraindikace.....	27

## **11 Seznam obrázků**

Obrázek č. 1	Gravitační infuze.....	29
--------------	------------------------	----