ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Peptidová receptorová radionuklidová terapie s použitím ^{177}Lu-oxodotreotid (Lutathera) – postupy poterapeutického snímání

Peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu-oxodotreotide (Lutathera) – procedures of post-therapeutic imaging

Bakalářská práce

Studijní program:	Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor:	Radiologický asistent

Autor bakalářské práce:	Kateřina Mejsnarová
Vedoucí bakalářské práce:	MUDr. Lucie Lančová

Kladno 2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Mejsnarová**	Jméno:	**Kateřina**	Osobní číslo:	**491673**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**				
Studijní program:	**Specializace ve zdravotnictví**				
Studijní obor:	**Radiologický asistent**				

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Peptidová receptorová radionuklidová terapie s použitím 177Lu-oxodotreotid (Lutathera) – postupy poterapeutického snímání

Název bakalářské práce anglicky:

Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 177Lu-oxodotreotide (Lutathera)- Procedures of Post-Therapeutic Imaging

Pokyny pro vypracování:

Peptidová receptorová radionuklidová terapie je systémová léčba využívaná u neuroendokrinních nádorů. Její podstatou je použití peptidů značených radionuklidem selektivně se vychytávajících na povrchových receptorech nádorových buněk. V České republice se mezi užívaná radiofarmaka v únoru 2021 zařadilo i 177Lu-oxodotreotid (firemní název Lutathera). Předmětem práce bude zhodnotit postupy poterapeutického snímání po užití 177Lu-oxodotreotidu. Práce bude rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části se studentka bude věnovat samotné indikaci a průběhu léčby. Popíše metodiky diagnostických postupů a způsoby snímání po terapii, které jsou stěžejní především z důvodu výpočtu absorbované dávky na ledviny. V praktické části studentka popíše způsoby poterapeutického snímání po jednotlivých cyklech léčby. Dále pak u 5 pacientů porovná vývoj léčby po každém z léčebných cyklů.

Seznam doporučené literatury:

[1] HOPE, Thomas A., et al., NANETS/SNMMI procedures standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATE, Journal of Nuclear Medicine, ročník 60, číslo 7, 2019, 937-934 s.
[2] GRAHAM, Michael M., et al., 68Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis, Journal of Nuclear Medicine, ročník 58, číslo 9, 2017, 1452-1458 s.
[3] Sedláčková E., Neuroendokrinní nádory v roce 2016, Remedia, ročník 6, číslo 1, 2016, 552-558 s.

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

MUDr. Lucie Lančová

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **14.02.2022**
Platnost zadání bakalářské práce: **23.09.2023**

doc. Mgr. Zdeněk Hon, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Peptidová receptorová radionuklidová terapie s použitím ^{177}Lu-oxodotreotid (Lutathera) – postupy poterapeutického snímání vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 12.05.2022

…….

Kateřina Mejsnarová

PODĚKOVÁNÍ

Své poděkování bych chtěla věnovat především MUDr. Lucii Lančové, za její empatii a cenné rady, kterými mi byla nápomocná během psaní práce. Velké díky dále patří Ing. Daně Prchalové za její ochotu a vstřícnost při zpracování praktické části práce. Mé poděkování náleží také celému personálu Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol za umožnění sběru dat do praktické části práce a ochotu mi věnovat svůj čas a pohodlí. V neposlední řadě nemohu v poděkování opomenout svou rodinu a partnera, kteří mi v nelehkých chvílích vždy stáli po boku a podporovali mě v každém mém rozhodnutí.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá postupy poterapeutického snímání po peptidové receptorové radionuklidové terapii s použitím ^{177}Lu-DOTATATE. Dále se zabývá neuroendokrinními nádory a jejich specificitou v porovnání s jinými nádorovými onemocněními.

Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části je nejprve popsán neuroendokrinní systém a jeho funkce. Dále jsou zde stručně popsány neuroendokrinní nádory, jejich klasifikace a diagnostické metody z oblasti nukleární medicíny. Rovněž jsou zde popsány somatostatinové receptory a na nich založená diagnostika a terapie neuroendokrinních nádorů. V hlavní části je stručně popsán průběh terapie Lutatherou, postupy poterapeutického snímání a konkrétně popsáno jejich provedení.

V praktické části jsou formou případových studií zhodnocena data pěti pacientů s rozlišnou diagnózou nádorů neuroendokrinního původu. Jednotlivé případové studie přibližují anamnézu spojenou s konkrétní diagnózou, předchozí způsoby léčby a jejich účinnost. U každé případové studie jsou uvedeny nálezy poterapeutických scintigrafií po jednotlivých cyklech. Výstupem praktické části je porovnání vývoje onemocnění již během léčebných cyklů. Všechny výsledky jsou doplněny obrazovou demonstrací ve formě celotělových snímků ze SPECT.

Klíčová slova

Nukleární medicína; neuroendokrinní tumory; ^{177}Lu-DOTATATE; peptidová receptorová radionuklidová terapie; poterapeutické snímání

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on procedures of post-therapeutic imaging after peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu-DOTATATE. Describes neuroendocrine tumors and their specification in comparison with other cancers.

This thesis is divided into theoretical and practical part. The theoretical part first describes neuroendocrine system and its function. Furthermore, neuroendocrine tumors, their classification, and diagnostic methods in the field of nuclear medicine, are briefly described. Somatostatin receptors and the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors based thereon are also described herein. The main part briefly describes the process of Lutathera therapy, procedures of post-therapeutic imaging and specifically describes their implementation.

In the practical part the data of five patients with different diagnosis of tumors of neuroendocrine origin are evaluated in the form of case studies. The individual case studies present anamnesis associated with a patient's diagnosis, previous treatments, and their effectiveness. For each study, the findings of post-therapeutic imaging after each cycle are presented. The output of the practical part is comparison of the development of the disease already during the treatment cycles. All results are supplemented by a visual demonstration in the form of whole-body images from SPECT.

Keywords

Nuclear medicine; neuroendocrine tumors; ^{177}Lu-DOTATATE; peptide receptor radionuclide therapy; post-therapeutic imaging

Obsah

1 Úvod 9

2 Cíle práce 10

3 Přehled současného stavu 11

3.1 Neuroendokrinní systém 11

3.1.1 Funkce 12

3.2 Neuroendokrinní nádory 12

3.3 Klasifikace NEN 13

3.4 Diagnostika 15

3.4.1 Histologická diagnostika 15

3.4.2 Morfologické zobrazovací metody 17

3.4.3 Funkční diagnostické metody 17

3.4.4 ^{111}In-DTPA-D-Phe1 19

3.4.5 ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT 20

3.4.6 ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC 21

3.5 Léčba 22

3.5.1 Somatostatin 23

3.5.2 Somatostatinové receptory 23

3.5.3 Oktreotid 24

3.5.4 Lanreotid 26

3.5.5 ^{177}Luthecium 26

3.5.6 Karcinoidový syndrom 27

3.6 Lutathera 29

3.6.1 Příprava pacienta 29
3.6.2 Hospitalizace 31
3.6.3 Průběh léčby 31
3.6.4 Aplikace 32
3.6.5 Dozimetrie neléčených tkání 36
3.6.6 Dozimetrie cílových tkání 38
3.6.7 Propuštění z hospitalizace 38
3.6.8 Poterapeutické snímání 39
4 Metodika 49
4.1 Metodologie 49
4.2 Sběr dat 51
4.3 Případové studie 52
5 Výsledky 61
6 Diskuze 82
7 Závěr 87
8 Seznam použitých zkratek 88
9 Seznam použité literatury 91
10 Seznam použitých obrázků 97
11 Seznam použitých tabulek 99

1 ÚVOD

Neuroendokrinní tumory představují specifickou skupinu onkologických onemocnění, jejíž incidence v posledních letech vzrůstá. Tento typ tumoru bývá mnohdy diagnostikován až v pozdějším stádiu onemocnění především z důvodu různorodosti manifestujících symptomů.

Na jejich diagnostice a léčbě se podílí mnoho léčebných odvětví medicíny, nedílnou součást tvoří nukleární medicína. K léčbě těchto onemocnění využívá receptorovou radionuklidovou terapii založenou na použití peptidů značených radionuklidem selektivně se vychytávajících na povrchových receptorech nádorových buněk. Tento způsob léčby se v České republice začal používat v únoru 2021. Bakalářská práce je zaměřena na postupy poterapeutického snímání, které se provádějí po každém z léčebných cyklů a umožňují sledovat průběh léčby již během jejího průběhu.

V této práci je nejprve stručně popsán neuroendokrinní systém, specifika neuroendokrinních tumorů, jejich diagnostika a léčba založená na somatostatinových receptorech. Práce se dále detailně zaměřuje na popis celého procesu poterapeutické scintigrafie a stručně přibližuje průběh léčby ^{177}Lu-DOTATATE.

Následně je v této práci hodnocen soubor 5 pacientů z Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Nemocnice Motol s rozdílnými diagnózami tumorů neuroendokrinního původu, u kterých je porovnán vývoj léčby po jednotlivých léčebných cyklech.

2 CÍLE PRÁCE

Cílem práce je zhodnocení průběhu poterapeutického snímání při léčbě neuroendokrinních tumorů za použití peptidové receptorové radionuklidové terapie ^{177}Lu-DOTATATE. V práci je podrobně hodnocen význam jednotlivých kroků snímání a jejich praktické provedení.

Formou případových studií jsou hodnocena data pěti vybraných pacientů z Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Nemocnice Motol, kteří podstoupili léčbu v časovém rozmezí od března 2021 do dubna 2022. Hodnocen je především efekt léčby u jednotlivých pacientů již v průběhu ozařovacích cyklů. Každá z případových studií je podrobně popsána a poté zhodnocena ve výsledcích.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

3.1 Neuroendokrinní systém

Neuroendokrinní systém (dále jen NES) je komplexní soustava žláz s vnitřní sekrecí a buněk difúzního neuroedokrinního systému. Difúzní neuroedokrinní systém (dále jen DNES) tvoří buňky rozptýlené v epitelových tkáních jiných orgánových soustav. Tyto buňky, stejně jako buňky endokrinního systému, mají schopnost secernovat hormony přímo do krevního oběhu, nikoli do konkrétních vývodů jako žlázy s vnější sekrecí. [1]

Buňky DNES se v jednotlivých orgánových soustavách od sebe liší svou anatomickou a histologickou stavbou. Samotné působení NES je zajišťováno pomocí biologicky aktivních organických látek, tzv. hormonů. Hormony jsou z chemického pojetí tvořeny především proteiny, peptidy, steroidy a deriváty aminokyselin. Hormony umožňují přenesení chemické informace do různě vzdálených míst v organismu, kde vyvolávají odpovídající biochemickou reakci. Distribuce hormonů je zajištěna pomocí krve, tkáňového moku a mízy. Molekuly obsažené v hormonech se navazují na konkrétní proteiny, které jsou obsaženy buď v cytoplazmatické membráně, samotné cytoplazmě cílové buňky nebo jejím jádře. Tyto cílové proteiny nazýváme receptory. Každý receptor je specifický pouze pro určitý typ hormonu. Navázáním na tento receptor hormon spustí řadu chemických odpovědí, které vedou až k aktivaci určitého genu, podle kterého se začne syntetizovat příslušný proteinový produkt. [2]

3.1.1 Funkce

Funkce NES je komplexní, avšak její přesný fyziologický a patofyziologický význam dosud není plně objasněn. Hlavními funkcemi, které u NES popisujeme, jsou autokrinní funkce, parakrinní funkce, endokrinní funkce a neuromodulační funkce. Autokrinní funkce těchto buněk je popisována jako schopnost látek vytvořených v těchto buňkách přímo ovlivnit jejich metabolismus. Za nejdůležitější ze zmíněných funkcí považujeme parakrinní funkci, kdy vzniklé aktivní látky pronikají do tkáňové tekutiny, kterou jsou distribuovány a bezprostředně ovlivňují nejbližší tkáňové buňky. Endokrinní funkce difúzních neuroendokrinních buněk, stejně jako u endokrinního systému, značí schopnost buněk vytvářet biochemicky aktivní látky, které jsou distribuovány krevním oběhem a působí na vzdálených místech obdobně jako hormony. Neuromodulační funkce těchto buněk znamená schopnost ovlivňovat citlivost synapsí na přenos nervových vzruchů v mozku, a tím ovlivňovat regulaci metabolických funkcí. [3] Hlavním přínosem NES pro lidský organismus je udržování homeostázy, což je pojem, kterým označujeme stav organismu, kdy je udržováno konstantní pH a teplota, regulována hladina vody a cukru aj. NES se dále společně s nervovou soustavou podílí na celkovém řízení procesů v organismu. [1]

3.2 Neuroendokrinní nádory

Buňky DNES rozptýlené v ostatních orgánových soustavách mohou podlehnout neregulovanému dělení, a tím se stát zdrojem zhoubného bujení. Vzhledem k různorodosti buněk DNES a různorodosti tkání, ve kterých se nacházejí, neuroendokrinní nádory (dále jen NEN) tvoří rozmanitou heterogenní skupinu nádorů, a to jak z hlediska hormonální produkce,

maligního potenciálu, tak klinických příznaků. U většiny NEN lze pozorovat některé společné rysy. Jsou lokalizovány především v gastrointestinálním (dále jen GIT) systému, s nízkou biologickou malignitou. NEN obvykle bezprostředně neohrožují svého nositele a metastatický proces je známkou pokročilého onemocnění. První manifestní projevy jsou nejčastěji spojené se změnou hormonální produkce. [4]

V dnešní medicíně se tyto onemocnění řadí mezi vzácná onemocnění. Do této kategorie můžeme zařadit jakékoli onemocnění s incidencí pacientů menší než 6/100000/rok. Hlavním důvodem je zřejmě jejich dosud nejasná incidence vzhledem k rozmanitosti manifestujících symptomů. Nejčastěji zkoumanou příčinou jsou genetické faktory. Faktory zevního prostředí zřejmě nehrají výraznou roli. [4]

3.3 Klasifikace NEN

K určení malignity a rozsahu onemocnění užíváme dvou pojmů, jedná se o staging a grading. Grading určuje stupeň malignity a staging rozsah onemocnění. Grading je rozlišován třemi stupni dle zjištěné proliferační a mitotické aktivity tkáně, a to G1 – nízký, G2 – střední, G3 – vysoký. Pro zjištění grade NEN se využívá stupně diferenciace. NEN s nízkou diferenciací běžně spadají do G1 a G2. Vyšší stupeň diferenciace mají NEN klasifikované G3. Rychlost proliferace se u NEN ukázala jako důležitý zdroj prognostických informací, jeho znalost je tudíž stěžejní pro volbu vhodné léčby. Rychlost proliferace lze vypočítat jako poměr počtu mitóz na jednotku plochy nádorové tkáně. Rychlost proliferace lze také určit z procenta neoplastických buněk imunoznačených pro proliferační marker Ki-67. [5]

Tabulka 1 – Tabulka klasifikačních parametrů pro NET gastroenteropankreatického původu (Převzato z [6])

Klasifikace	**Diferenciace**	**Grade**	**Mitotická aktivita (počet mitóz/2 mm²)**	**Ki-67 %**
NEN, G1	středně až vysoce diferencovaný	nízký	< 2	< 3 %
NEN, G2		střední	2–20	3–20 %
NEN, G3		vysoký	> 20	> 20 %
Malobuněčný NEK	málo diferencovaný	vysoký	> 20	> 20 %
Nemalobuněčný NEK			> 20	> 20 %

Celková klasifikace je založena na TNM klasifikaci (T – tumor, N – nodes, M – metastasis). Tato klasifikace určuje rozsah onemocnění na základě primárního tumoru, postižených uzlin a případného metastatického šíření. Kritéria hodnocení závisí na parametrech jako je rozsah primárního onemocnění či velikost nádoru. TNM klasikace NEN proto vychází především z klasifikace nádorů jiného než endokrinního původu v obdobných lokalitách. [5]

Až donedávna se pro klasifikaci NEN slinivky břišní a GIT systému využíval hybridní systém, který kombinoval znalost o rychlosti proliferační aktivity a rozsahu stagingu. Tento systém klasifikace měl své nedostatky především v diagnostice onemocnění v pokročilém stádiu, jelikož nezahrnoval možné metastatické šíření. Rozsah metastatického postižení je stěžejním parametrem pro volbu vhodné léčebné metody, proto se od tohoto systému upustilo ve prospěch nejnovějšího klasifikačního systému WHO. Tato klasifikace rozlišuje staging a grading jako dva oddělené parametry a tím umožňuje přesnější a komplexnější představu o onemocnění. [5] Pro získaní co nejpřesnější představy o rozsahu onemocnění by určení stupně gradingu a stagingu mělo být doplněno dalšími laboratorními a diagnostickými metodami.

3.4 Diagnostika

Objektivní diagnostika NEN je založena na komplementárním nálezu z provedených morfologických a funkčních vyšetření. Diagnostické metody jsou voleny dle otázky, na kterou mají odpovědět.

3.4.1 Histologická diagnostika

Histogenetická povaha buněk NEN se liší dle tkáně, ze které primárně vycházejí. Buňky NEN produkují peptidové hormony, růstové faktory a biogenní aminy, které jsou po těle rozptylovány buď ve formě specifických sekrečních granulí nebo se nacházejí v cytoplazmě. Na detekci těchto látek v organismu je založena diagnostika NEN. [7]

Diagnostika těchto nádorů vychází z jejich základní mikroskopické stavby tkáně, lze také využít barvících metod nebo diagnostiky na základě imunohistologické detekce znaků neuroendokrinní diferenciace. Dříve se pro diagnostiku využívalo především výše zmíněných barvících metod za pomoci argentafinní reakce, které umožnila detekovat buňky produkující serotonin. Vylepšenou barvící metodou bylo použití argyrofilní reakce, jejíž principem je značení neurosekrečních granul, které se pozitivně objevují ve všech neuroendokrinních buňkách nehledě na původní tkáň, ze které buňky vycházejí. V současné době se pro přesnější diagnostiku využívá imunohistologických metod. Tyto metody fungují na principu použití specifických protilátek, které se navážou na příslušné antigenní struktury v tkáních s neuroendokrinní diferenciací. [4]

K primární diagnostice se v současné době používá především detekce proteinu chromatograninu A (dále jen CgA) v krevním vzorku. Patologické množství buněk s neuroendokrinní sekrecí při tomto vyšetření vykazuje zvýšené hodnoty tohoto proteinu. Dalším antigenem používaným pro detekci sekrečních granul je marker CD57. Každý NEN vykazuje rozdílnou distribuci pozitivity těchto dvou antigenů, CD57 je proto alternativou k detekci neurosekrečních granul v případě, že CgA vyšlo negativně. [4]

Mezi méně časté metody řadíme detekci cytosolických molekul, zejména neuron-specifické enolázy (dále jen NSE). Přítomnost NSE není na rozdíl od CgA a CD57 vázána na přítomnost neurosekrečních granul, proto ji lze využít i pro diagnostiku nádorů, které vykazují nízké procento granul.

Získané laboratorní výsledky je vždy nutné brát pouze jako doplněk k mikroskopickému vyšetření a dalším diagnostickým metodám, jelikož zvýšené hodnoty těchto parametrů mohou poukazovat i na nádor jiného než endokrinního původu. Pokud to lokalizace nádoru umožňuje, je nejvhodnější možností odebrání bioptických vzorků. [5]

Pro určení histologické klasifikace většiny nádorů nejčastěji využíváme mikroskopické uspořádání, tento úhel pohledu se však u NEN neukázal jako přínosný. Mikroskopické uspořádání buněk NEN nijak přímo nesouvisí s jejich biologickým chováním, proto se aktuálně používají rozdílné klasifikace NEN v jednotlivých orgánových systémech. [4]

3.4.2 Morfologické zobrazovací metody

Primární diagnostika NEN je založena na morfologických vyšetřeních, které umožňují detailní zobrazení anatomických struktur tumorózní tkáně a okolních struktur. Tato znalost je stěžejní z důvodu plánování chirurgického výkonu, který je primární kurativní možností léčby. Tyto morfologické metody mají svůj nedostatek v diagnostice NEN GIT systému a pankreatu, jelikož tumory v těchto oblastech mohou dosahovat velikosti i pod 10 mm. [4]

Mezi tyto morfologické metody řadíme ultrasonografii, výpočetní tomografii (dále jen CT), magnetickou rezonanci (dále jen MR), endosonografii, popřípadě angiografii. Těchto metod lze využít jak k primární diagnostice, tak k rutinnímu sledování pacientů. Využití ultrasonografie přináší výhodu v možnosti detekce velmi malých lézí, zároveň jeho použitím nedochází k navýšení radiační zátěže, jelikož ultrasonografie nevyužívá ionizujícího záření. [4]

3.4.3 Funkční diagnostické metody

Jako funkční metody označujeme vyšetření, která nám umožňují zobrazení metabolické aktivity tkáně. Specifické vlastnosti NEN umožňují jejich zobrazení pomocí diagnostických metod v nukleární medicíně (dále jen NM). Diagnostika v nukleární medicíně je založena na aplikaci radiofarmaka (dále jen RF) do těla pacienta a jeho následné detekci. Radiofarmaka sestávají ze dvou dílčích složek, nosiče a radionuklidového zdroje. Nosič je biologicky aktivní sloučenina, která zaručuje doručení radioaktivní složky do požadované tkáně. [4] NM tak umožňuje zobrazení tkáně, která je zvýšeně metabolicky aktivní, více prokrvená či exprimuje určité receptory. Nadále umožňuje sledovat určité

dynamické procesy, např. porušenou perfúzi a podobně. Diagnostika v NM vykazuje oproti běžné radiodiagnostice vysokou senzitivitu a nízkou specifitu. [8]

Po aplikaci RF je jeho distribuce v organismu detekována na scintigrafických kamerách. Využíváme pozitronovou emisní tomografii (dále jen PET) a jednofotonovou emisní tomografii (dále jen SPECT). Obě tato zařízení detekují emitované záření gama, které má ale v obou případech odlišný původ. Aktuálně se můžeme nejčastěji setkat s hybridními systémy, které eliminují nedostatky scintigrafie, jako již zmíněná nízká specificita. Kombinací s CT, popřípadě MR, můžeme dosáhnout přesnější anatomicko-morfologické informace, a tím zdokonalit diagnostickou informaci. [8]

V aktuální chvíli neexistuje jedno univerzální vyšetření SPECT či PET, které by pokrývalo celou řadu vlastností NEN. Jako biologicky aktivní složku RF lze využít substrátů metabolismu (MIBG, FDG, DOPA) či specifických aminokyselin a peptidů (analoga somatostatinu). Výběr vhodného RF se řídí dle předem známé histologie a stupně diferenciace nádoru. Nejčastějším způsobem diagnostiky je využití somatostatinových receptorů, které zvýšeně exprimuje na svém povrchu většina NEN. [4]

Funkčně-molekulární zobrazení u NEN hraje nezastupitelnou roli. Znalost změněné biochemie a stav receptorů nejen ukazuje na stupeň diferenciace a typ nádoru, ale umožňuje zvolení vhodné terapie a predikuje její úspěšnost. [4]

Nezanedbatelnou roli hraje aplikace RF i u operabilních lézí. V těchto případech je pacientovi po aplikaci radiofarmaka nejprve provedena scintigrafie,

na které je vidět rozsah postižení tkáně, a při následné operaci je radiofarmakum využito jako navigační prvek. Operatér využívá speciální sondu, která umožňuje zobrazení akumulace farmaka a tím odpovídající tkáň tumoru. Tento proces je nazýván radiačně navigovanou chirurgií. [4]

V následující kapitole se budu věnovat diagnostickým metodám založeným na kumulaci RF na somatostatinových receptorech, konkrétně Octreoscanu, ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT a Tektrotydu. Pozitivita nálezu těchto vyšetření potvrzuje přítomnost somatostatinových receptorů v buňkách tumorózní tkáně a predikuje účinnost léčby radioizotopy peptidové receptorové radionuklidové terapie (dále jen PRRT). [4]

3.4.4 ^{111}In-DTPA-D-Phe1

Staging nádoru a pozitivní přítomnost somatostatinových receptorů lze stanovit pomocí třídenního Octreoscanu neboli vyšetření pomocí ^{111}In-DTPA, které využívá vazby octreotidu značeného radioaktivní látkou na somatostatinové receptory na povrchových buňkách nádoru. Octreoscan se využívá především pro dobře diferencované nádory, dále pak např. pro gastrinom a glukagonom. Značená analoga se vážou na somatostatinový receptor 2 (dále jen SSTR), v minimálním množství i na SSTR 3 a 5. Nejčastěji se provádí celotělové vyšetření (dále jen WB) s cíleným SPECT/CT. Nevýhodou je vysoká cena a časová náročnost vyšetření. Snímání by se mělo provádět alespoň měsíc po ukončení aplikace dlouhodobých analog somatostatinu, nebo po třídenním vysazení krátkodobých preparátů. Během vyšetření je pacient medikován laxativy, která pomáhají k zpřehlednění

oblasti břicha a ke snížení radiační zátěže tlustého střeva. Pacientovi je též doporučen zvýšený příjem tekutin v den aplikace a den poté. [4, 9]

Tento způsob diagnostiky se v dnešní době téměř nepoužívá, byl nahrazen vyšetřením ^{68}Ga-PET/CT a Tektrotyd, které umožňují získání lepší diagnostické informace.

3.4.5 ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT

První vyšetření pacienta s NEN pomocí ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT bylo v ČR provedeno v červnu 2019. Od té doby se toto vyšetření zařadilo mezi standardní diagnostické metody u pacientů s NEN gastropankreatického původů, s indikací k PRRT. [10]

^{68}Ga je radionuklid s poločasem rozpadu 68 minut, který hraje nezastupitelnou roli v aktuální PET diagnostice. Jeho poločas rozpadu umožňuje kompatibilitu s farmakokinetikou relativně nízkomolekulárních RF. [11] Mezi galiem značená analoga somatostatinu řadíme DOTATOC, DOTANOC a DOTATATE. Jedná se o synteticky vyrobené peptidy s rozdílnou afinitou k jednotlivým typům somatostatinových receptorů. Indikace k vyšetření pomocí těchto analog je identická jako u Octreoscanu. Výhodou oproti Octreoscanu je vyšší diagnostická přesnost a fakt, že ^{68}Ga je generátorovým produktem. Pro výrobu farmaka tedy není nutný cyklotron, ale postačí pouze generátor, který elucí z mateřského germania vyrobí dceřiné galium. Zpracování galia z generátoru není tak snadné jako např. eluce ^{99m}Tc z mateřského Mo, proto vyžaduje větší personální a technické zabezpečení pracoviště.

Další výhodou oproti Octreoscanu je kratší doba vyšetření, jelikož se jedná pouze o jednodenní protokol. [4]

3.4.6 ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC neboli Tektrotyd je obdobou Octreoscanu, jelikož se jedná o stejný analog somatostatinu, ale pro značení je zde využit ^{99m}Tc. Výhodou využití Tektrotydu je větší dostupnost RF, nižší radiační zátěž a vyšší zobrazovací kvalita. Hlavní výhodou oproti Octreoscanu je zkrácení délky akvizičního protokolu na jeden den. [12]

Na Klinice endokrinologie a nukleární medicíny (dále jen KNME) FN Motol se vyšetření Tektrotydem začalo používat od roku 2011. S odstupem jedné až dvou hodin po aplikaci je nejprve proveden statický planární snímek a SPECT břicha. Celotělové snímání je prováděno 4 hodiny po aplikaci a může být doplněno dalšími cílenými SPECT. [12]

Stejně jako Octreoscan i Tektrotyd vykazuje nejvyšší afinitu k SSTR 2, minoritně k SSTR 3 a 5. [12] Studie od Gabriel a kol. [13], která porovnávala diagnostiku pomocí ^{99m}Tc-TOC a ^{111}In-OCT na skupině 41 pacientů s histologicky potvrzeným nebo klinicky suspektním NEN a prokázala senzitivitu ^{111}In-OCT na 58 % a ^{99m}Tc-TOC dokonce 75 %. Mezi těmito 75 % byly zaznamenány dva falešně pozitivní nálezy, které způsobil nespecifický uptake ve střevech. K vyloučení těchto možných falešně pozitivních nálezů proto autoři navrhli rozšířit snímací protokol o snímání oblasti břicha již mezi 1 a 2 hodinou od aplikace RF. Tento krok předpokládá rychlé sycení RF v oblasti tumoru, a tím časné zobrazení na scintigrafii.

3.5 Léčba

Vzhledem k rozdílné povaze jednotlivých NEN se vhodná léčba volí na základě umístění primární nádorové masy, rozsahu metastatického poškození a klinického stavu pacienta.

Metodou první volby je vždy chirurgický zákrok. Pokud nelze odstranit celou primární tumorózní tkáň, lze provést například částečnou resekci či metastazenektomii, pokud již došlo ke generalizaci onemocnění. Chirurgickou léčbu lze rozdělit na paliativní a kurativní. Kurativní zákrok bývá mnohdy doplněn lokální lymfadenektomií. Rozsah operačního výkonu je u NEN zvolen na základě zjištěné biologické povahy nádoru a funkční aktivity tkáně. Specifickou metodou chirurgické léčby je tzv. debulking, při kterém se odstraňuje většina objemu nádorové masy z důvodu snížení funkčních projevů nádoru, které mohou u pacienta vést k rozvoji hormonální krize. [4]

V léčbě pokročilých stádií NEN lze využít lokoregionálních metod, které se primárně zaměřují na léčbu jaterních metastáz. Jedná se tedy pouze o paliativní léčbu. Indikace k této léčbě se provádí až po vyloučení chirurgického výkonu. Mezi nejznámější metody lokoregionální léčby se řadí chemoembolizace a radiofrekvenční metody. [4]

Ve výčtu léčebných metod nelze opomenout chemoterapii, cílenou biologickou léčbu a imunoterapii. Stěžejními léčebnými metodami pro tuto práci je terapie pomocí otevřených zářičů a léčba analogy somatostatinu.

3.5.1 Somatostatin

Rozlišujeme dva druhy RF, které buď zobrazují metabolickou aktivitu NEN nebo jsou založeny na přítomnosti somatostatinových receptorů. [14]

Somatostatin je endogenní inhibitor žlázové a endokrinní sekrece [4]. Jedná se o hormon peptidové povahy vznikající především v hypothalamu, D-buňkách endokrinní části slinivky břišní a ve sliznicích žaludku a střev. Mimo dalších vedlejších funkcí především inhibuje uvolňování některých gastroinstestinálních hormonů jako je gastrin, serotonin nebo glukagon. Somatostatin dále tlumí funkci růstového hormonu, tudíž se využívá i k léčbě akromegálií. Somatostatin zmírňuje pocit hladu a pravděpodobně funguje i jako přenašeč nervových vzruchů v některých částech mozku. [4]

3.5.2 Somatostatinové receptory

Efekt somatostatinu je zprostředkován pomocí somatostatinových receptorů (SSTR), které rozdělujeme do pěti skupin – SSTR 1 až 5. Za klinicky nejvýznamnější pokládáme SSTR 2, jelikož níže zmíněná somatostatinová analoga se preferenčně vážou právě na něj. Aby bylo možné použít syntetického somatostatinu pro terapeutické účely, byla vyvinuta syntetická somatostatinová analoga. Mezi dvě nejznámnější somatostatinová analoga řadíme oktreotid a lanreotid. Přirozená somatostatinová analoga mají krátkou dobu působení a rychle se odbourávají. Synteticky připravená analoga působí stejně, ale jsou odbourávána pomaleji, tudíž jsou vhodnější pro dlouhodobou léčbu. [17]

Většina nádorů exprimuje SSTR 2, další typy somatostatinových receptorů jsou zastoupeny menšinově. Exprese receptorů se liší dle různých typů nádorů i dle anamnézy jednotlivých pacientů. Nádory s nižší diferenciací vykazují nižší expresi somatostatinových receptorů než ty lépe diferencované. Expresi somatostatinových receptorů lze stanovit pomocí zobrazení nukleárně-medicínskými metodami. [4]

Analoga somatostatinu značená radionuklidem se používají pro diagnostické a terapeutické účely. Takto vytvořené preparáty sestávají ze tří dílčích částí: cyklického oktapeptidu, radionuklidu a chelátoru. Nejčastěji používaná chelační činidla jsou DOTA a DTPA. Kombinací komplexů peptidu a chelátu může být několik, nejčastěji se však setkáme s oktreotidy (DOTATOC) a oktreotáty (DOTATATE). Změnou peptidu či chelátu můžeme ovlivnit afinitu k jednotlivým SSTR. Léčba syntetickými analogy somatostatinu může vést ke snížení hormonální nadprodukce, a tím k ulevení symptomatických projevů onemocnění u pacientů s generalizovaným onemocněním. [16]

3.5.3 Oktreotid

Oktreotid neboli Sandostatin je syntetický analog vyrobený firmou Sandoz. Jedná se o komerčně nejpoužívanější somatostatinový analog. Výhodou Sandostatinu je oproti somatostatinu jeho delší čas odbourávání z organismu. Kromě toho Sandostatin několikanásobně zvyšuje inhibici růstového hormonu, zároveň pouze dvojnásobně snižuje inzulinovou sekreci. Radioaktivně značený oktreotid se dříve využíval při scintigrafii somatostatinových receptorů, tzv. Octreoscanu, který umožňoval určení rozsahu nádorové masy a predikoval možnou odpověď na léčbu za pomoci analog somatostatinu.

Na oktreotid je navázán radioaktivní izotop lutecia či yttria a takto vzniklá látka se dále váže na somatostatinové receptory nádorové masy. Tato vazba je principem PRRT. [4]

Sandostatin s krátkodobým působením se využívá pro přibližné otestování účinků následně podané dlouhodobé léčby. Výhodou podání krátkodobých preparátů je také možnost tlumení silných symptomů u nemocných, u kterých absolutní vynechání medikace není možné. Vynechání léčby Sandostatinem se provádí před plánovaným vyšetřením Tektrotyd, kdy by dlouhodobě působící prepararát zablokoval somatostatinové receptory a vytvořil tak falešně negativní nález Tektrotyd. [4]

Dlouhodobě působící Sandostatin se vyrábí v koncentraci 20 a 30 mg. Tato léčba byla původně vytvořena pro pacienty s akromegaliemi a funkčními gastroenteropankreatickými nádory. Těchto preparátů však lze využít i jako antiproliferační léčby u pacientů s pokročilými neuroendokrinními nádory. Hladina oktreotidu v těle zůstává relativně konstantní po dobu 3-4 týdnů, kdy po 42. dnu koncentrace pomalu klesá. Z tohoto důvodu je běžně voleným dávkováním 30 mg jednou za 3-4 týdny. Aplikace dlouhodobě působícího preparátu je prováděna i.m., krátkodobě působící preparáty jsou aplikovány s.c. Možnými nežádoucími účinky léčby Sandostatinem jsou nejčastěji průjem, bolest břicha, nauzea, zácpa či závratě. Při dlouhodobém užívání hrozí zvýšený výskyt žlučových kamenů, proto je v rámci operace primární nádorové masy doporučována i preventivní cholecystektomie. [4]

3.5.4 Lanreotid

Lanreotid od firmy Ipsen s komerčním názvem Somatuline Autogel je syntetickým analogem přirozeného somatostatinu. Lanreotid vykazuje stejné účinky jako somatostatin. Je inhibitorem endokrinních, neuroendokrinních, exokrinních i parakrinních funkcí. Předplněné stříkačky lanreotidu se dodávají o koncentracích 90 a 120 mg. Aplikace těchto stříkaček se provádí s.c. do gluteální oblasti. Hladina lanreotidu zůstává dostatečně vysoká po dobu 28 dní. Doporučené dávkování se liší dle míry kompenzace a případné současné léčby antiproliferačními léčivy. Může se jednat o dávkování 1x za 28 dní či 1x za 42-56 dní. Stejně jako oktreotid se lanreotid využívá k tlumení symptomů spojených s onemocněním akromegalií. Dále má schopnost ulevit od příznaků při pankreatických NEN a NEN neznámého původu s Ki-67 do 10 %. Možný vznik nežádoucích účinků je totožný jako u oktreotidu. Jedná se především o zažívací potíže, brachykardii či cholelitiázu. [4]

3.5.5 ^{177}Luthecium

^{177}Lu se řadí mezi smíšené zářiče emitující beta a gama. Emisí beta částic se přeměňuje na stabilní hafnium ^{177}Hf. Emise gama částic umožňuje současné zobrazení vychytávání RF na SPECT a dozimetrické zhodnocení. Záření γ je emitováno o energiích 113 keV a 208 keV. Proto při poterapeutickém snímání volíme tyto dva energetické peaky. Emitované záření je o nižší energii než u Yttria, proto je použití Lutecia vhodné u nádorů menších rozměrů. [17] Poločas rozpadu je u ^{177}Lu 6,7 dne.

Tabulka 2 – Přehled údajů o emisi záření ^{177}Lu (Převzato z [17])

Záření	Energie (keV)	Podíl (%)
β^-	47,66	11,61
β^-	111,69	9,0
β^-	149,35	79,4
γ	112,9498	6,17
γ	208,3662	10,36

3.5.6 Karcinoidový syndrom

Mezi nejčastější NEN se řadí nádory GIT systému. Absolutně nejčastěji diagnostikovým NEN je němý karcinom appendixu, který bývá histologicky zjištěn po provedení appendektomie. Pokud tento typ nádoru nabývá velikosti do 2 cm a neprorůstá do okolních tkání, appendektomie je v tomto případě naprosto dostatečným léčebným výkonem. Pokud nabývá větších rozměrů, je doporučena ilocekální resekce, popřípadě pravostranná hemikolektomie.

Další velmi častou lokalizací těchto nádorů je oblast ilocekálního přechodu a další úseky tenkého a tlustého střeva. Manifestními projevy při postižení v těchto lokalizacích mohou být poruchy pasáže spojené s krvácením, které může gradovat až do vzniku anémie. Takto nejasné projevy jsou jedním z důvodů, proč dochází k diagnostice až v pokročilejších stádiích onemocnění, kdy metastaticky postihují játra. [9]

Při postižení jater dochází k nedostatečnému odbourávání serotoninu, což se projevuje tzv. karcinoidovým syndromem. Tento syndrom se navenek manifestuje vznikem flushe, stolicí průjmovitého charakteru, hypertenzí a bronchokonstrikcí. Spouštěčem příznaků může být konzumace alkoholických nápojů, konzumace určitých potravin, fyzická námaha či palpace postižených jater. Při dlouhodobě působící stimulaci fibroblastů serotoninem, může dojít až k subendokardiální i retroperitoneální fibróze, které mohou vést ke vzniku chlopenních vad a k poruchám střevní pasáže. Z tohoto důvodu jsou diagnostikovaní pacienti periodicky sledováni na kardiologickém oddělení. [9]

Pro léčbu karcinoidového syndromu je stěžejní včasná diagnostika, aby nedošlo k rozvinutí fibrózy. Potvrdit přítomnost karcinoidového syndromu lze za pomoci zvýšené hladiny sérového CgA a zvýšeným odpadem metabolismu serotoninu v moči. Zásadní roli v léčbě hrají somatostatinová analoga, jejichž přítomnost je potvrzena pomocí Tektrotydu či ^{68}Ga-PET/CT. Léčba se zahajuje podáním krátkodobě působících analog, po kterém následuje podání dlouhodobých preparátů. Po zahájení léčby obvykle dojde alespoň k částečnému potlačení symptomů a poklesu sérového CgA. Účelem této léčby není regrese metastatické tkáně, nýbrž stabilizace onemocnění a případná úleva od symptomů. [4]

Další možností ke snížení projevů karcinoidového syndromu je kombinace léčiv Somatuline Autogel a Sandostatin. Kombinace těchto léčiv potencuje jejich účinek. Pokud je zde možnost zmenšení hormonálně aktivního objemu, přistoupíme buď k debulkingu, nebo použijeme lokálně ablativní metody jako např. RFA. Projev symptomů lze zlepšit i PRRT či embolizací jaterních tepen. [4]

3.6 Lutathera

^{177}Lu-DOTATATE se pacientovi aplikuje při aktivitě 7,4 GBq každých 8 týdnů ve 4 cyklech. V kombinaci s profylaktickými infúzemi aminokyselin a antiemetik trvá každá léčebná aplikace přibližně 5-8 hodin. Pozitivní přítomnost somatostatinových receptorů u potencionálních kandidátů stanoví ^{68}Ga-PET/CT, který využívá vazby octreotidu značeného radioaktivní látkou na somatostatinové receptory na povrchových buňkách nádoru. Jako požadavek byla stanovena exprese somatostatinových receptorů vyšší než základní vychytání v játrech. Doposud nebyly jasně definovány hodnoty exprese SSTR, ale akumulace v patologických lézích by měla převyšovat pozadí vychytávání v játrech. [18, 19]

Indikace pacienta k terapii pomocí ^{177}Lu-DOTATATE je středně až vysoce diferenciovaný inoperabilní metastazující nádor gastroenteropankreatického původu, spadající do grade G1-2. Scintigrafie předcházející terapii musí rovněž prokázat přítomnost somatostatinových receptorů a dostatečnou afinitu k SSTR2.

3.6.1 Příprava pacienta

Pacient před hospitalizací na lůžkovém oddělení KNME Motol musí vysadit léčiva ovlivňující retenci somatostatinových analog. Mezi tyto léčebné přípravky řadíme například dlouhodobě působící somatostatinová analoga Somatuline Autogel nebo Sandostatin. Tato léčiva je nutné vynechat alespoň na 4 týdny před hospitalizací a v případě potřeby převést pacienty na krátkodobé deriváty. Jejich léčbu je možno obnovit několik hodin po ukončení podání radiofarmaka. V případě laktace by žena měla být předem upozorněna

o nutnosti ukončení kojení 6-8 týdnů před zahájením terapie. Zároveň je nutné před nastoupením na léčbu zhodnotit klinický stav pacienta a provést krevní testy, jaterní testy a testy na funkci ledvin. Při patologických renálních funkcích je nutno vstupně doplnit glomerulární filtraci pomocí ^{99m}Tc-DTPA. [20]

Prahové hodnoty těchto vyšetření, jsou uvedeny v tabulce 3. Tyto hodnoty jsou jedním z určujících parametrů vhodnosti léčby Lutatherou. Testy provádíme ideálně před každým z léčebných cyklů a na základě jejich výsledků případně upravujeme dávkování. Úpravou dávky rozumíme snížení dávky, prodloužení dávkovacího intervalu z 8 na 16 týdnů, přerušení léčby, či dokonce okamžité ukončení léčby přípravkem Lutathera. [21]

Tabulka 3 – Požadované laboratorní hodnoty před zahájením terapie (Převzato z [20])

Měřený parametr	**Minimální požadovaná hodnota**
Hemoglobin	> 80 g/l
Leukocyty	> 2x 10^9/l
Clearence kreatinin	< 50 ml/min
Celkový bilirubin	< 3x horní hranice normální hodnoty
Sérový albumin	> 30 g/l
Trombocyty	> 75 g/l
Krevní destičky	> 75 x 10^9/l
Protrombinový poměr	> 0,7

3.6.2 Hospitalizace

Po přijetí na oddělení je pacient obeznámen s průběhem léčby, léčebných postupech a možných rizicích. Má-li pacient doplňující dotazy, jsou zodpovězeny ošetřujícím lékařem ještě před podepsáním informovaného souhlasu. Pacient je informován o nutnosti dodržování hygienických opatření na oddělení, taktéž po propuštění do domácí péče. Aplikací RF se pacient stává otevřeným radionuklidovým zdrojem, je proto nutné brát v potaz možnou kontaminaci a striktně dodržovat pravidla radiační ochrany. [20]

Na oddělení je pacient adekvátně hydratován per os, při známkách dehydratace lze pacienta hydratovat intravenózně. Pacientům se známými metastázemi v CNS, v obratlích či dalších lokalizacích, kde hrozí útlak důležitých struktur, lze podat kortikoidy. Pacienti užívající léčiva zvyšující hladinu kalia v krvi musí tyto léky vysadit, eventuálně je nahradit jinými, bez výše popsaného vlivu. [20]

3.6.3 Průběh léčby

Aplikace RF je prováděna skrze dva předem zajištěné žilní vstupy. Na pacientově dominantní končetině je v den příjmu zajištěn první periferní žilní vstup. V den terapie je na nedominantní končetině zajištěn druhý žilní vstup. Pokud má pacient zjevný špatný cévní přístup, mohou být oba žilní vstupy zajištěny na Interní klinice FN Motol pod navigací ultrazvukem. V případě nutnosti lze oba roztoky aplikovat skrze jeden zajištěný vstup. [20]

Během celého průběhu infúze je nutná monitorace pacienta z důvodu vzniku hyperkalémie a hormonální krize. Hyperkalémie se projeví během infúze formou nevolnosti, svalové slabosti a hypoventilace. Vznik hormonální krize je vzácný, ale může pacienta fatálně ohrozit na životě. Všechny fyziologické údaje a případné komplikace jsou během aplikace RF zaznamenány do zdravotnické dokumentace. V místě vpichu může vzniknout lokální reakce např. hematom, proto je ho nutné v průběhu infúze kontrolovat. Dále je důkladně kontrolována průchodnost periferního žilního vstupu a jeho okolí, aby nedošlo k paravenózní aplikaci, a tím ke vzniku poradiační kožní nekrózy. [20]

V den aplikace je pacient od rána hydratován přes zajištěný žilní vstup č. 1, pokud byla u pacienta pozorována dehydratace, je tímto žilním vstupem hydratován už od odpoledne předchozího dne. Pacientovi je znovu zdůrazněna informace o nutnosti dodržování pitného režimu a o pravděpodobné častější potřebě močení. V případě močové retence by měl mít pacient zaveden močový katétr. V případě použití Foleyova katetru, můžeme pro zvýšení radiační ochrany sběrný sáček stínit za pomoci akrylového stínění. [20]

3.6.4 Aplikace

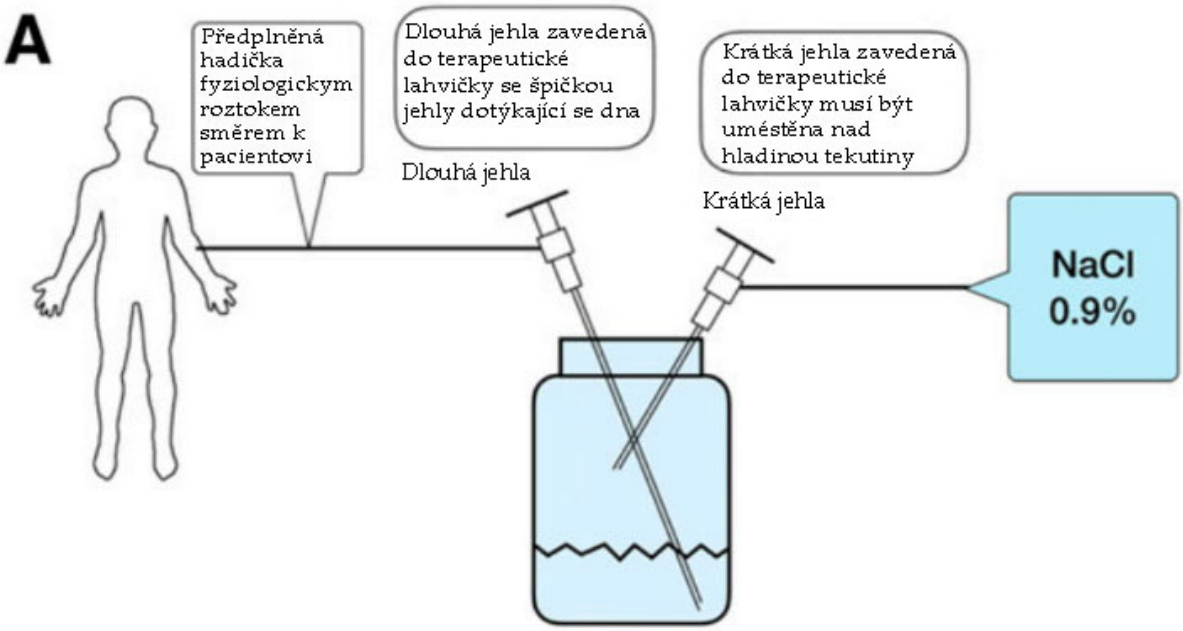
Samotná aplikace začíná podáním antihistaminik a antiemetik do žilního vstupu č. 1, s následným podáním aminokyselin lysinu a argininu v přípravku LysaKare zhruba po 30 minutách. Tento roztok aminokyselin odkapává následující 4 hodiny s rychlostí průtoku 250 ml/hod. Za dalších 30 minut od zahájení infúze aminokyselin je do žilního vstupu č. 2 zahájena infúze samotné Lutathery. [20]

Složení roztoku aminokyselin sestává z jednoho litru naředěného fyziologického roztoku per injectione, 25 g lysinu a 25 g argininu. Vysoké množství lysinu v infúzi je spojeno se vznikem hyperkalémie. Tuto hypotézu potvrdil ve své studii Rolleman a kol., kteří tento jev pozorovali při aplikaci 75 g lysinu. [22] Aplikace aminokyselin se provádí z důvodu snížení reabsorpce RF přes proximální renální tubuly, a tím ke snížení celkové radiační zátěže ledvin. Mezi další způsoby ochrany ledvin během aplikace se řadí albuminové fragmenty či radioprotektiva např. amifostin. [16] Tyto roztoky obsahují aditivní aminokyseliny, které však zvyšují osmolaritu aplikovaného roztoku a mohou být příčinou vzniku výše zmíněné nauzey. [23]

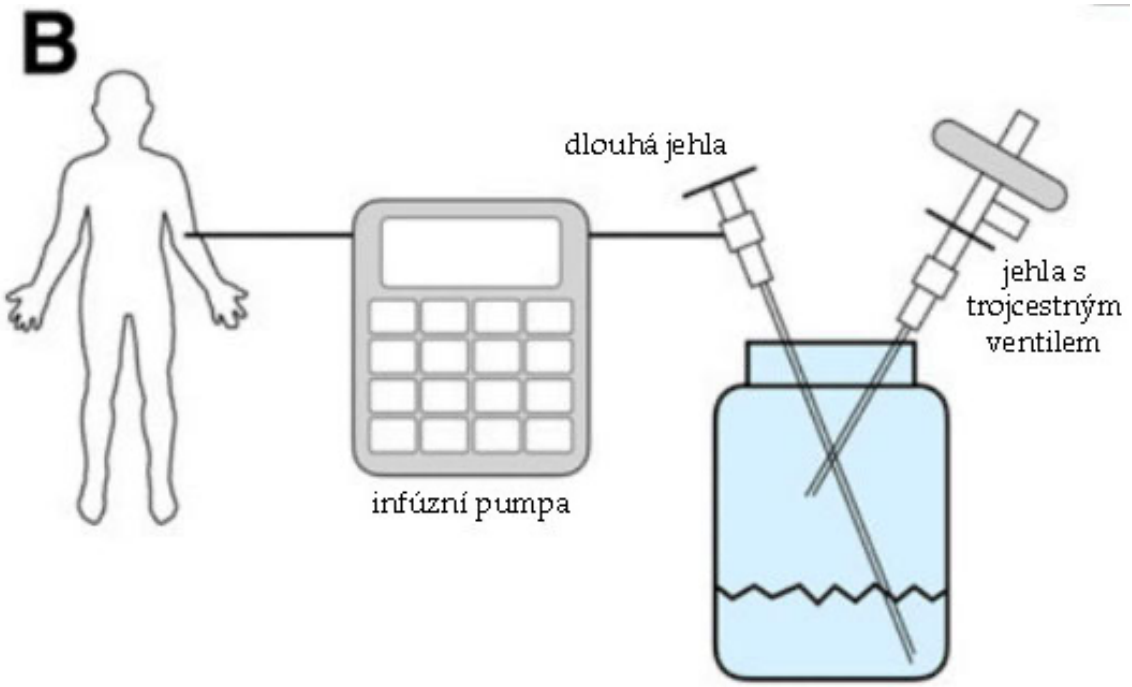
Možnými metodami aplikace infúze jsou gravitační metoda (obrázek 1), metoda pumpy s lahvičkou (obrázek 2) a aplikace za pomoci lineárního dávkovače (obrázek 3). Preferovanou metodou podání je v tuto chvíli použití dávkovače, který umožňuje vyšší radiační ochranu zúčastněného personálu, proto níže popisuji právě její průběh. Od gravitační metody se postupně ustupuje z důvodu možného prasknutí lahvičky při aspiraci roztoku. Nehledě na volbu metody je nutné dbát na použití vhodných ochranných a stínících pomůcek. Při manipulaci s naplněnou stříkačkou je nutné použít kleští a rukavic, pro snížení radiační zátěže personálu. [23]

Při použití lineárního dávkovače je neředěný roztok Lutathera o objemu 20 ml podán přístrojem s délkou infúze 10 min. Poté je do stříkačky s trojcestným ventilem nataženo 30 ml fyziologického roztoku a tento objem je lineárním dávkovačem aplikován dalších 10 min. Následná aplikace fyziologického roztoku se provádí z důvodu případných zbytků roztoku Lutathery v infuzním setu. [20]

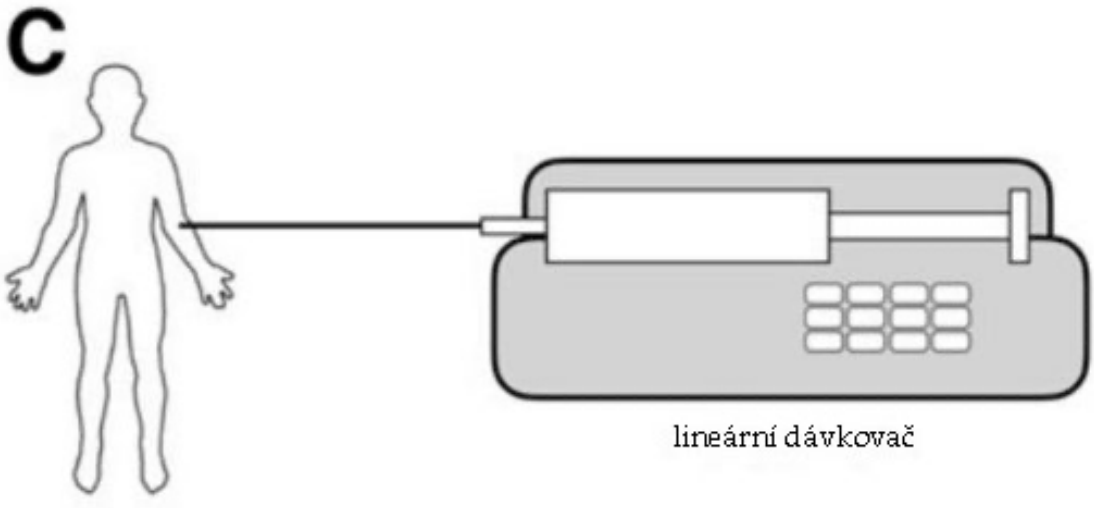
Po ukončení infúze je třeba nadále pokračovat v adekvátní hydrataci pacienta. Aplikace probíhá vždy na předem určených pokojích na lůžkovém oddělení KNME Motol. Tyto pokoje jsou vybaveny audiovizuálním okruhem, který umožňuje nepřetržitou monitoraci zdravotního stavu pacienta. Kromě audiovizuálního systému pokoje jsou zde umístěny také sondy, sloužící ke kontinuálnímu měření absorbované dávky v těle pacienta. [20]



Obrázek 1 – Možnosti aplikace infúze – Gravitační metoda (A) (Převzato z [23])



Obrázek 2 – Možnosti aplikace infúze – Pumpová metoda s lahvičkou (B) (Převzato z [23])



Obrázek 3 – Možnosti aplikace infúze – Metoda za použití lineárního dávkovače (C) (Převzato z [23])

3.6.5 Dozimetrie neléčených tkání

Při dozimetrii neléčených tkání hodnotíme především dávku na ledviny, dále sem může patřit i dozimetrie kostní dřeně. Z hlediska radiační ochrany, lze ledviny klasifikovat jako paralelní kritický orgán, pro který je určována průměrná absorbovaná dávka obdržená v rámci objemu celého orgánu, tzv. Dmean. [24] Před zahájením terapie se dle místních standardů vypočítá dávka na ledviny, která by neměla překročit 20 Gy. [25] Při poterapeutické scintigrafii hodnotíme ledviny jako dávkou limitující orgán, protože se do kůry ledvin ukládají peptidy značené radionuklidy, které rapidně navyšují jejich absorbovanou dávku. Což může u některých pacientů vést až k trvalé nefrotoxicitě. K prevenci vzniku nefrotoxicity lze využít současné podání aminokyselin, které sníží renální akumulaci a tím i absorbovanou dávku.

Absorbovanou dávku v kostní dřeni lze hodnotit skrze odebrání krevních vzorků či pomocí celotělového měření, které provádí radiologický fyzik. [18] Kostní dřeň je dávkou limitujícím orgánem u ^{177}Lu-DOTATATE. Ve studii Esser a kol. [26] byla porovnána radiační zátěž kostní dřeně při použití ^{177}Lu-DOTATATE a ^{177}Lu-DOTATOC. Při použití ^{177}Lu-DOTATOC byla naměřena vyšší absorbovaná dávka v moči, zatímco u ^{177}Lu-DOTATATE zůstala vyšší absorbovaná dávka v těle pacienta. Tím došlo k větší radiační zátěži kostní dřeně. Při překročení hranic limitů pro kostní dřeň může dojít k rozvoji myelodysplastického syndromu (dále jen MDS), který se dle Kwekkeboom a kol. [19] vyskytl u 4 z 310 pacientů léčených ^{177}Lu-DOTATATE.

První měření se provádí bezprostředně po ukončení infúze, pro zjištění aktuální absorbované dávky v těle. Měřenou veličinou je dávkový příkon, který se standardně měří ve vzdálenosti jednoho či dvou metrů. Pacient při měření stojí, jelikož jakákoli jiná poloha by mohla zkreslit výsledek měření. [20]

Obrázek 4 – Měření dávkového příkonu v jednom metru (Vlastní zdroj)

3.6.6 Dozimetrie cílových tkání

Pro stanovení absorbované terapeutické dávky v nádoru využíváme standardně výpočet z dat získaných kvantitativní poterapeutickou scintigrafií provedenou na gama kameře. Dozimetrie by se měla provádět po každém z léčebných cyklů v určených časových odstupech. Pro objektivní hodnocení celkové dávky se provádí WB scan doplněný SPECT/CT břicha. [18]

3.6.7 Propuštění z hospitalizace

Aby nedošlo k překročení limitu pro obyvatelstvo, který je v České republice stanoven na 1 mSv ze součtu efektivních dávek z vnějšího a vnitřního ozáření, má každé pracoviště určenou propouštěcí hodnotu. [27] FN Motol má tuto hodnotu dávkového příkonu dle Místního radiologického standardu (dále jen MRS) určenou na 8 μSv/h, měřenou ve vzdálenosti 1 m od středu těla. Této hodnoty pacienti standardně dosahují zhruba 24 hodin od aplikace. Prodloužení tohoto času nastává většinou u obézních pacientů, popřípadě u pacientů s dalšími komorbiditami. Pokud je naměřen nižší dávkový příkon než 8 μSv/h, může být pacient propuštěn do domácí péče. [20]

I po propuštění musí pacient dodržovat určitá hygienická opatření k ochraně zdraví blízkých osob. Pacient by měl alespoň 3 dny po propuštění spát v oddělené posteli, používat separátní ručníky a další hygienické potřeby. Dále by dva týdny neměl používat veřejnou dopravu a pobývat v bezprostřední blízkosti těhotných žen a dětí. Ženám i mužům není doporučeno početí 6 měsíců od ukončení terapie. [20]

3.6.8 Poterapeutické snímání

Během hospitalizace pacient podstupuje pravidelná poterapeutická snímání. Akvizice samotného snímání je vždy totožná. Scintigrafické vyšetření provádí radiologický asistent, popřípadě zaškolená sestra pro NM na hybridních kamerách Symbia T nebo Symbia I firmy Siemens Healthineers, kterými oddělení KNME disponuje. Pro scintigrafii je v tomto případě volen kolimátor pro střední energie MELP. Tento kolimátor je doporučený pro energii zhruba 150-300 keV a používá se taktéž pro ^{67}Ga nebo ^{111}In.

Při příchodu pacienta na ambulanci je v první řadě nutné ověřit identitu pacienta a zkontrolovat správnost osobních údajů. Tyto údaje jsou následně zaevidovány do systému a teprve poté je možné vyšetření zahájit. Pacienti přicházejí z lůžkového oddělení za doprovodu zdravotnického personálu, což umožňuje snažší identifikaci a eliminuje možnou záměnu pacientů. Pacient je vyzván k odložení všech kovových předmětů, které by ve výsledném obrazu tvořily artefakty. Pacient je taktéž vyzván, aby se došel vymočit. Naplněný močový měchýř by na výsledném obrazu byl natolik kontrastní, že by mohl překrýt případné malignity v oblasti pánve.

Při registraci pacienta je vybíráno z nabízených studií „study – Lutecium“ a požadovaný typ akvizice „Workflow“. Při spuštění akvizice se objeví tabulka „Flood Selection“, ve které je vybráno „99m Technecium“ a zvoleno „Use Selected Flood“. V akvizici je před zahájením důležité zkontrolovat požadované údaje. Jsou zde kontrolovány hodnoty dvou zvolených fotopeaků (A, B), jejich šířka okna a šířka horního a dolního scatteru. Pro fotopeak A o energii 208 keV je zvoleno okno 20 % a horní a dolní scatter 10 %.

U fotopeaku B o energii 113 keV potom okno 15 % a horní a dolní scatter 10 %. [20]

Časové rozmezí mezi aplikací RF a jednotlivým snímáním se liší na základě toho, po kterém z léčebných cyklů je provedeno. Po prvním cyklu terapie je SPECT/CT prováděno 6, 24 a 48 hodinách od zahájení infúze. Po 24 hodinách je navíc doplněno o WB scan. V případě, kdy je pacient schopen dorazit ambulantně, je poslední snímání prováděno 168 hod od zahájení infúze. Toto pozdní měření napomáhá upřesnění dozimetrických výpočtů. Po ostatních cyklech terapie, tj. 2.-4., je SPECT/CT prováděno pouze po 24 hod od zahájení infúze zároveň s WB. Snímanou oblastí je standardně břicho, kdy v obraze musí být zahrnuta celá játra a ledviny. Každá snímaná data nutno označit podle konkrétního odstupu od aplikace, např. „BRICHO 6H“, „BRICHO 24H“. Po 24 hodinách je též možné na žádost lékaře provést doplňující SPECT/CT další oblasti, především z důvodu metastatického šíření onemocnění. [20]

Celotělové zobrazení

V systému je v kategorii vyšetření zvoleno „MOTOL LUTECIUM“ a workflow „WB Emission_177Lu“. Před zahájením vyšetření je z nabídky vybrána aktivita „Whole body acquisition“, ve které jsou zvoleny parametry pro celotělové snímání. V kategorii „Series information“ jsou zvoleny následující údaje:

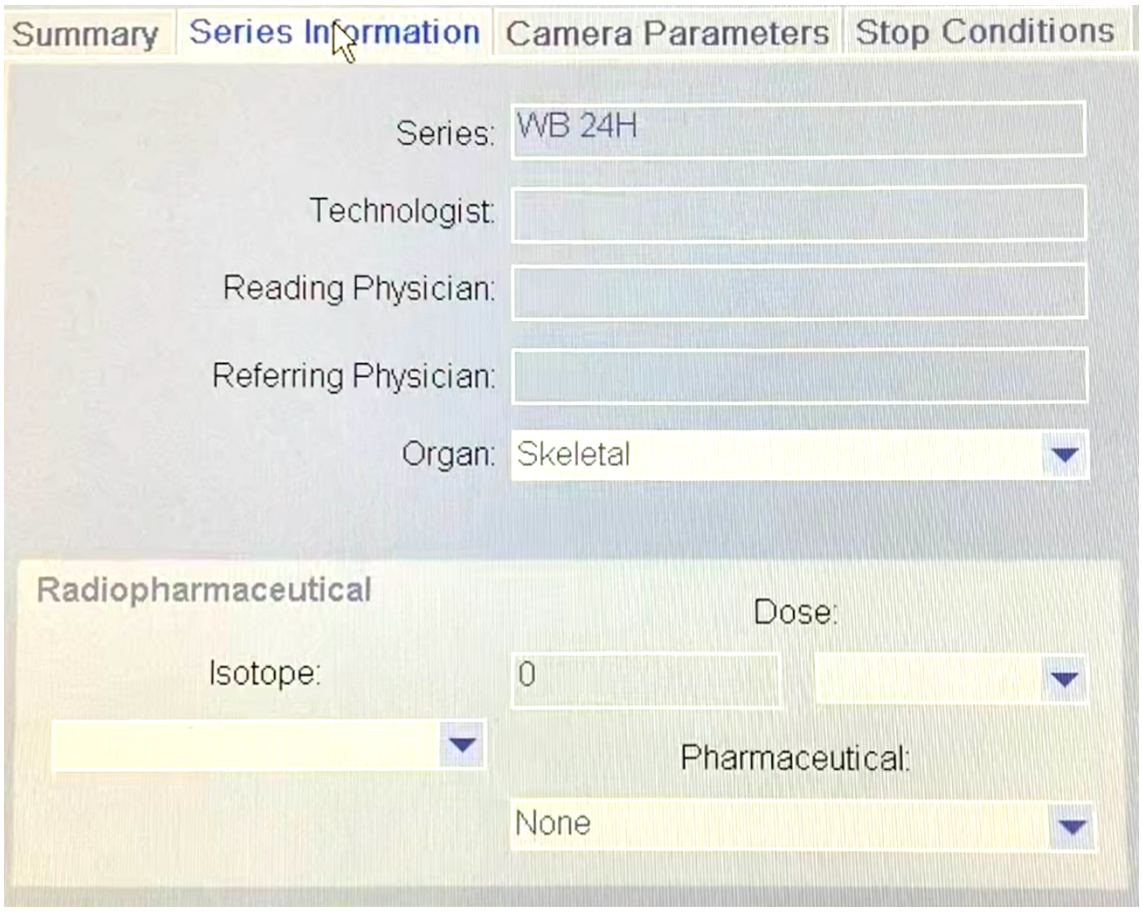
- Series – WB 24H;
- Dose – 7,4 GBq;
- Izotope – 177Lu;
- Pharmaceutical – DOTATATE.

Následně jsou doplněny „Camera parameters“, kterými jsou:

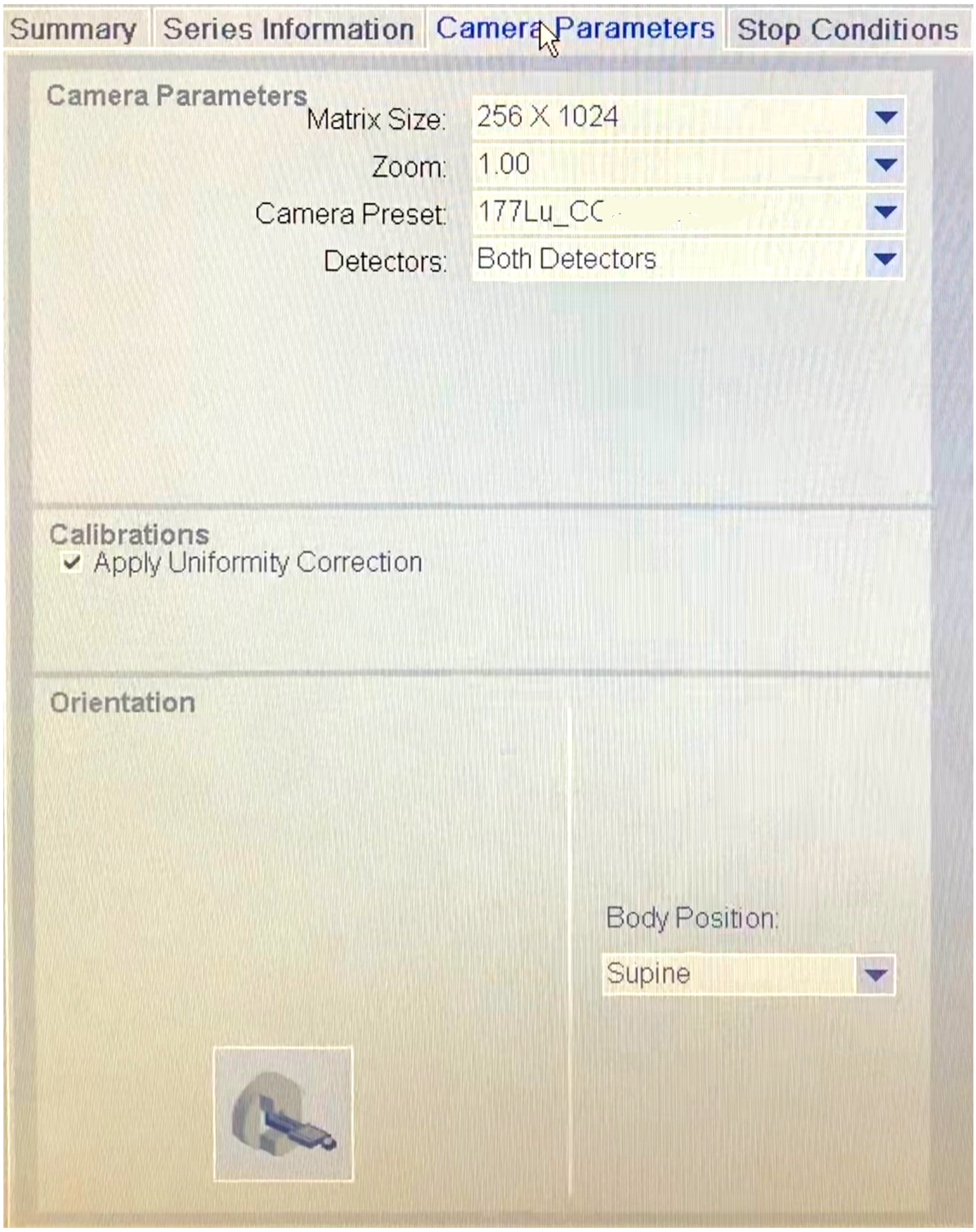
- Matrix size – 256x1024;
- Zoom – 1;
- Camera preset – 177Lu (se scatterem);
- Used detectors – Both detectors;
- Uniformity correction – Apply;
- Patient orientation – head out, supine.

Jako poslední parametry jsou zvoleny tzv. „Stop conditions“:

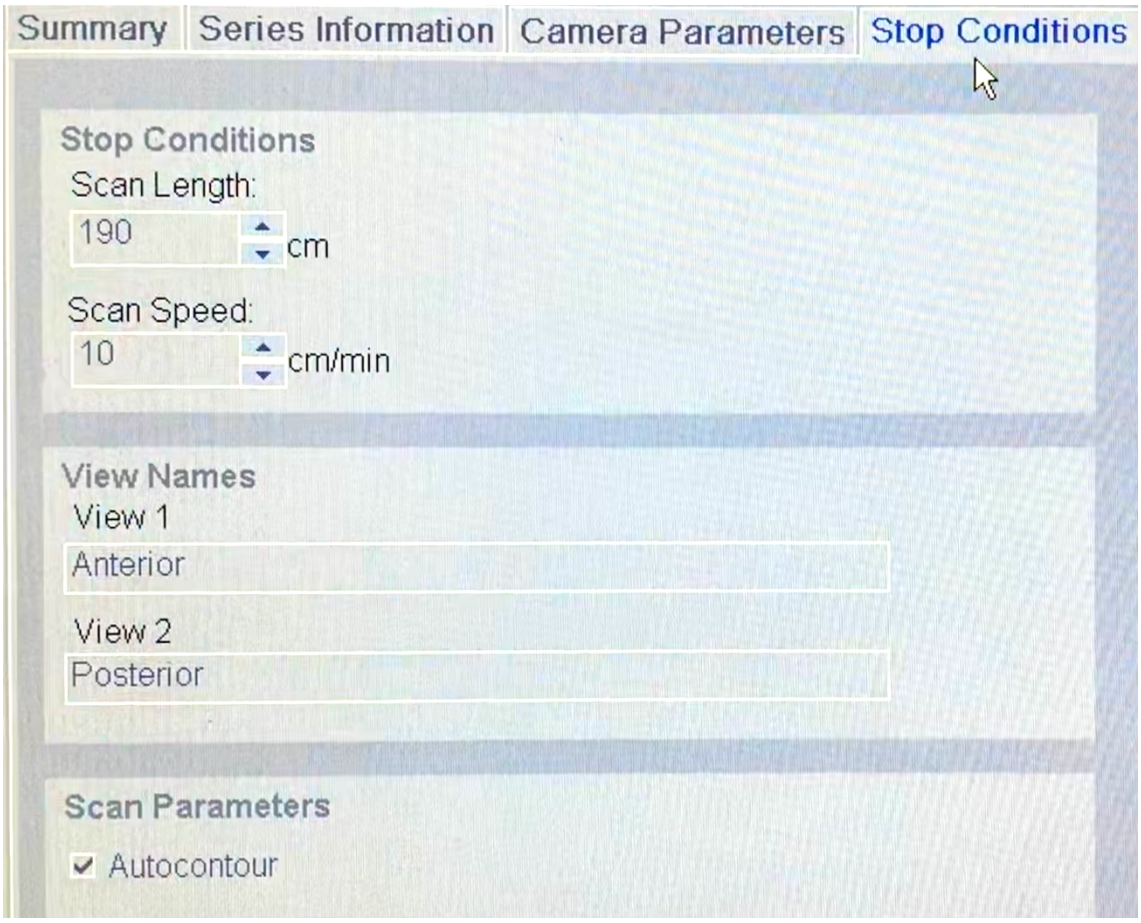
- Scan length – dle délky pacienta na vyšetřovacím stole (max 203 cm);
- Scan speed – 10 cm/min;
- View – anterior, posterior;
- Autocontour – přiblížení detektorů na základě povrchu těla pacienta.



Obrázek 5 – Nastavení parametrů v záložce „Series information“ (Vlastní zdroj)

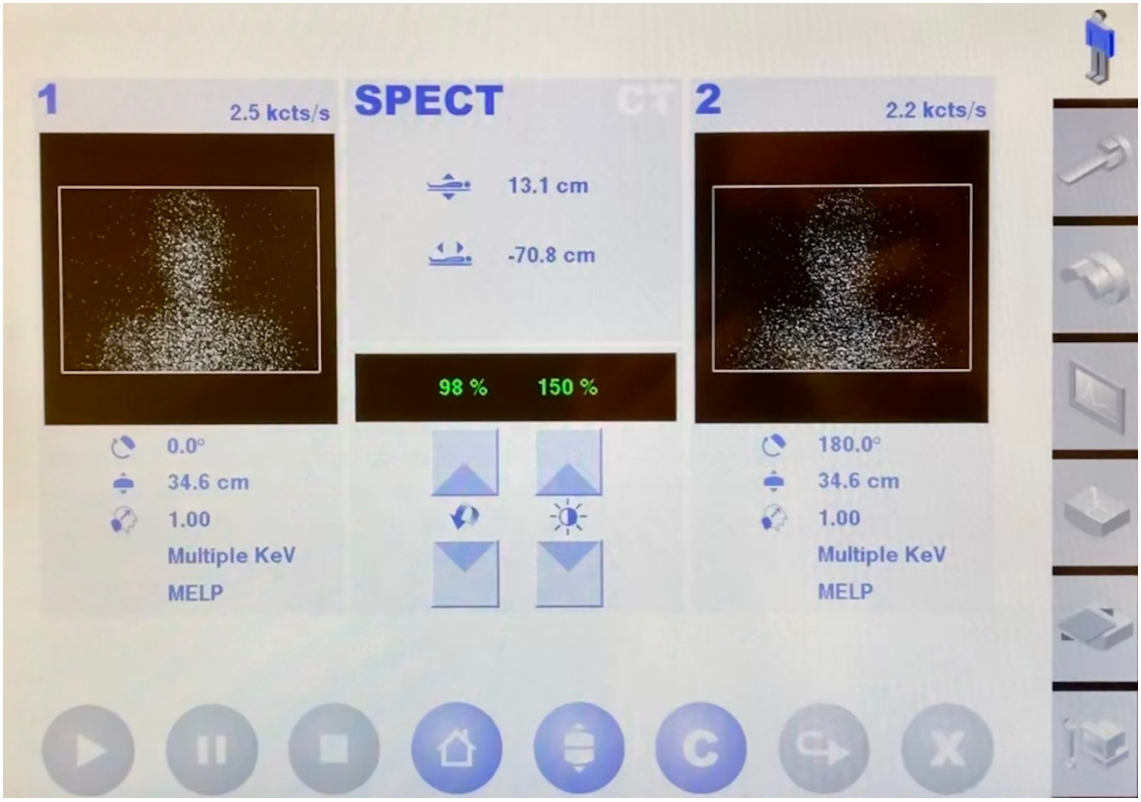


Obrázek 6 – Nastavení parametrů v záložce „Camera parameters“ (Vlastní zdroj)



Obrázek 7 – Nastavení parametrů v záložce „Stop conditions“ (Vlastní zdroj)

Po navolení těchto parametrů je možné zahájit vyšetření. Pacient je položen na vyšetřovací stůl nohama směrem do gantry a fixován pomocí pásu instalovaného přímo ve vyšetřovacím stole. Pacient je před spuštěním vyšetření upozorněn, že se během celého vyšetření nesmí hýbat. Následně pomocí ovladače umístěného přímo u přístroje, je pacient situován mezi detektory tak, aby byl na displeji vidět obrys pacientovy hlavy. Poté je možné zahájit vyšetření.



Obrázek 8 – Zobrazení nastavení pacienta na náhledovém monitoru (Vlastní zdroj)

Snímání trvá zhruba 23 minut, kdy jeho délku ovlivňuje výška pacienta, tudíž délka scanu. Během snímání se lůžko s pacientem pohybuje směrem dovnitř do gantry, dokud nejsou nasbírána všechna data z předem navolené délky scanu. Po dokončení snímání je pacient ponechán na vyšetřovacím stole a k nasnímanému obrazu je přizván lékař, který posoudí, zdali se bude provádět další navazující vyšetření. Pokud toto lékař neguje, pokračuje se vyšetřením SPECT. Požaduje-li lékař doplňující vyšetření, je dle jeho indikace provedeno snímání cílené oblasti.

SPECT/CT

V systému je před zahájením vyšetření zvolena kategorie „MOTOL LUTECIUM“ a workflow „SPECT_CT_177Lu“. V první části vyšetření je z nabízených aktivit vybrána „Tomo acquisition“, ve které jsou dále nastaveny parametry pro SPECT. V kategorii „Series information“ jsou vyplněny následující údaje (viz obrázek 5):

- Series – BRICHO 6H, BRICHO 24H;
- Dose – 7,4 GBq;
- Izotope – 177Lu;
- Pharmaceutical – DOTATATE.

Následně jsou doplněny „Camera parameters“, kterými jsou (viz obrázek 6):

- Matice – standardně 128x128;
- Zoom – 1;
- Camera preset – 177Lu (se scatterem);
- Used detectors – Both detectors;
- Uniformity correction – Apply;
- Orientace pacienta – head out, supine.

Obdobně jsou zvoleny i „Stop conditions“ (viz obrázek 7):

- Time per view – 1 projekce à 25 sec;
- Konfigurace hlav – 180 stupňů;
- Směr rotace – podle směru hodinových ručiček;
- Rotace jednoho detektoru – 180 stupňů;
- Počet kroků – 45 à 1 detektor;
- Orbita – necirkulární;
- Sequential image acquisition – step & shoot.

Jak lze vyčíst z výše uvedených parametrů, pacient je polohován na vyšetřovacím stole na záda, nohama směrem do gantry. Během SPECT má pacient hlavu podloženou polštářkem a ruce fixovány podél těla pomocí pásu připevněného ke stolu. Při následném CT pacient zvedá ruce nad hlavu. Ostatní parametry vyšetření jsou obdobné jako u WB.

V druhé části vyšetření je z nabízených aktivit vybrána „CT Acquisition“, ve které je dále zvolen protokol s názvem „SPECT_AC_Abdomen (Adult)“. Před zahájením CT je vytvořen topogram, který umožňuje nastavení rozsahu následně snímané oblasti. Parametry topogramu jsou v systému předem nastaveny:

- 30 mA;
- 130 kV;
- Time – 0,8 s;
- Řez – 1 mm;
- Délka – 512 mm;
- Směr snímání – kraniokaudálně.

Na vytvořeném topogramu je zvolen rozsah snímání CT scanu, který je standardní jako u běžného CT. S dálkově řízeným lůžkem je pacient zavezen do počáteční pozice a je spuštěna akvizice. Pro tomogram jsou kontrolovány následující předvolené parametry:

- AbdRoutine;
- 130 kV;
- Šířka řezu – 5 mm;
- Pitch – 1,5;
- Rotation time – 0,8 s;
- Směr snímání – kraniokaudálně.

Po provedení CT scanu může být pacient sundán z vyšetřovacího stolu a propuštěn zpět na oddělení, popř. do domácí péče. Po zvolení tlačítka „Complete“ automaticky navazuje rekonstrukční workflow. Tato funkce vytváří rekonstrukci obrazu z obou částí provedeného vyšetření a umožňuje jejich fúzi. Jsou zde použity jak iterativní rekonstrukce, tak filtrovaná zpětná projekce. Součástí této workflow je i ověření kvality obrazu např. pomocí sinogramu. V této workflow lze pomocí atenuačních map korigovat získaná scintigrafická data. Atenuační mapy umožňují na základě provedeného CT scanu dopočítat zeslabení naměřené aktivity, které mohlo vzniknout například z důvodu obezity pacienta.

4 METODIKA

Pro zpracování praktické části bakalářské práce byla zvolena kvalitativní forma výzkumu s použitím metody případových studií neboli kazuistik. Obecným úkolem této metody je vytvoření nové představy či potvrzení předchozích nálezů. [28] Mojí motivací k použití této metody bylo přiblížení nové léčebné technologie a její účinnosti.

4.1 Metodologie

Obecným úkolem kvalitativního výzkumu je pomocí dostupných metod zkoumat a popisovat zvolenou problematiku. Metody umožňují analyzovat získaná data za účelem hlubšího pochopení a prohloubení znalostí ve zkoumaném odvětví. Sběr dat probíhá většinou v delším časovém intervalu a zvolené objekty zájmu si badatel volí sám, na základě subjektivního rozhodnutí. Hlavním přínosem této formy výzkumu je možnost pozorování subjektu v jeho přirozeném prostředí, detailního nahlédnutí a zhodnocení situace. [29]

Zvolená metoda výzkumu pomocí případových studií je charakterizována jako výzkumný přístup, který spočívá ve výběru několika málo subjektů, které jsou následně podrobeny detailnímu popisu a analýze. Tato metoda předpokládá spojitost mezi jednotlivými případy tudíž, že detailním prozkoumáním jednoho případu lze lépe porozumět ostatním obdobným případům. Množství dat obsažených v případových studiích, si volí badatel sám na základě vlastního uvážení. Může se jednat o užší výběr dat spjatý se zkoumanou problematikou. Získaná data mohou být porovnána s dalšími případy nebo mohou být hodnocena samostatně. [29, 30]

Metody sběru dat se liší dle zkoumané problematiky, kdy lze využít všechny dostupné kvalitativní metody jako jsou dotazníky, rozhovory či analýzy dokumentů. Získaná data mohou být zatížena zkreslením, je proto nutné zvážit možná rizika ovlivňující získané výsledky. Je nutné brát v potaz fakt, že výsledek individuální studie nemusí objektivně reflektovat širší skupinu subjektů ve zvolené problematice. Taktéž je nutné počítat se zkreslením vzniklým na základě zvoleného výběru dat zkoumání. Výsledky mohou být interpretovány jako zobecněné pravidlo či jako individuální reprezentativní případ. [29, 30]

V této práci byl použit sběr dat pomocí anonymizované retrospektivní analýzy pacientských dat získaných z interní zdravotnické dokumentace.

4.2 Sběr dat

Pro účely této práce byly vybrány kazuistiky pěti pacientů, z toho tří žen a dvou mužů, s neuroendokrinními tumory rozlišné specifikace. Pacienti figurující v praktické části práce byli zvoleni pod odborným dohledem vedoucí práce z interní databáze pacientů Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol. Tito pacienti podstoupili léčbu Lutatherou během posledního roku a byla u nich provedena poterapeutická scintigrafie.

Uvedená data z poterapeutických scintigrafií byla nasbírána v časovém rozmezí od března 2021 do dubna 2022. Jelikož se Lutathera řadí mezi nově používané radiofarmakum, hlavním rozhodujícím parametrem pro výběr pacientů bylo především dokončení všech 4 léčebných cyklů, popřípadě zajímavý vývoj onemocnění již během léčby. V rámci případových studií je uveden hrubý náhled do anamnézy pacienta před zahájením léčby Lutatherou a dříve podstoupené formy léčby. Druhá část případových studií obsahuje popis nálezů poterapeutických scintigrafií a obrazovou reprezentaci pomocí celotělových snímků ze SPECT. Výstupní data z těchto snímání jsou důležitá nejen z důvodu sledování vývoje onemocnění, ale také kvůli nasbírání dat pro orgánovou dozimetrii ledvin.

Poterapeutické scintigrafie byly prováděny na hybridních kamerách Symbia T nebo Symbia I firmy Siemens, kterými oddělení KNME disponuje. Parametry zvolené pro jednotlivé akvizice jsou podrobně popsány v kapitole 3.7.8.

4.3 Případové studie

Kazuistika č.1

Pohlaví: žena

Věk: 53 let

Diagnóza: Generalizovaný NET kaudy pankreatu, grade G2

Anamnéza

Pacientka od roku 2011 pozorovala subjektivní potíže, dyspepsii, pyrózu, nauzeu. S těmito potížemi pacientka navštívila obvodního lékaře, který nechal provést kolonoskopii a gastroskopii, jejíž nálezy byly negativní. V létě 2013 začala pacientka pozorovat časté bolesti břicha, problémy s nadýmáním, častou únavu a celkovou slabost. Tyto příznaky byly připisovány hypothyreóze. V březnu 2014 byla přijata na pohotovost kvůli silným bolestem břicha, kde jí byl proveden ultrazvuk břicha, který odhalil ložisko nejasné etiologie na játrech. Pacientka byla dále odeslána na MR břicha, které potvrdilo mnohočetná ložiska převážně prstenčitého tvaru lokalizována v obou jaterních lalocích, odpovídající metastatickému procesu. V kaudě pankreatu bylo následně odhaleno ložisko velikosti 28x34x26 mm, odpovídající tumorózní etiologii. Pacientka následně odjela do místa bydliště, kde podstoupila biopsii, která potvrdila neuroendokrinní metastatický tumor s klasifikací G2. Z krevních vzorků byla nadále potvrzena vysoká hladina CgA.

Od května 2014 byla pacientce nasazena léčba Somatuline Autogel 120 mg se vstupní hodnotou CgA 138 ng/ml a na této terapii došlo v říjnu 2014 k regresi onemocnění.

Zjištěný nádor byl hodnocen jako resekabilní, proto v prosinci téhož roku pacientka podstoupila distální pankreatektomii a splenektomii s peroperační RFA. Naměřená hladina CgA byla 450 ng/ml. Do dubna 2016 pacientka třikrát podstoupila TACE, kdy se po třetí dávce objevily komplikované abscesy, vyžadující léčbu antibiotiky, která pacientka užívala až do září 2016. Během celé této doby pacientka užívala Somatuline Autogel 120 mg.

V únoru 2017 pacientka podstoupila cholecystoektomii, kterou provázely komplikované abscesy. V lednu 2018 došlo k progresi onemocnění se zjištěním nových metastatických ložisek převážně v játrech a paraaortálních uzlinách. Pacientka dále pokračovala v léčbě Somatuline Autogel 120 mg s přidáním Afinitor. Kombinace této léčby vedla ke stabilizaci onemocnění až do srpna 2019. Tehdy byla zjištěna progrese jaterní a progrese uzlin. Pacientce byla ponechána léčba Somatuline Autogel 120 mg, v listopadu 2019 byl poté Afinitor nahrazen Sutent, což vedlo ke stabilizaci onemocnění.

V srpnu 2020 byla ukončena léčba Somatuline Autogel 120 mg, z důvodu cholestatického ikteru. Po přerušení byla pacientce nasazena dieta a léčba kortikoidy, kdy pacientka nadále užívala Sutent. V listopadu 2020 byla zjištěna stabilizace onemocnění v oblasti jater, ale jasná progrese postižení uzlin. V lednu 2021 byla pacientka vyšetřena na oddělení nukleární medicíny s použitím ^{68}Ga-DOTATOC, při kterém byl potvrzen mnohočetný proces jaterní s postižením nadbráničních a podbráničních uzlin. V březnu 2021 pacientka podstoupila odpovídající vyšetření, jejíž závěrem byla indikace k PRRT. Pacientka splňuje anamnézou podmínky pro přijetí na léčbu ^{177}Lu-DOTATATE.

Kazuistika č.2

Pohlaví: Žena

Věk: 63 let

Diagnóza: NET Vaterské papily s generalizací do jater a skeletu, grade G1-2

Anamnéza

Pacientka v březnu 2010 začala výrazně ubývat na váze, na základě vyšetření jí byl diagnostikován diabetes a zjištěn nález v břišní dutině. Pacientka téhož roku podstoupila hemipankreatektomii, při které byl z odebraného vzorku histologicky potvrzen NET grade 1 s Ki-67 3-4 %. Po provedené operaci pacientka zhubla dalších 20 kg. Na základě úbytku váhy začala pacientka trpět bolestmi zad, které eskalovaly až do omezení chůze.

V roce 2016 bylo zjištěno ložisko v S6 jater se suspektními metastázemi. Na základě tohoto nálezu byla pacientce nasazena léčba Somatulinem, kterou užívala od listopadu 2016 do srpna 2017. V srpnu 2018 pacientka podstoupila metastazektomii v úseku S2 a S6 jater, která byla komplikována abscesem komunikujícím s břišní stěnou. V říjnu 2018 bylo provedeno kontrolní MR, které potvrdilo přetrvávající hypervaskularizované ložisko v úseku S7 jater, které vykazovalo velikostní progresi. Vzhledem k nálezu na MR pacientka v listopadu téhož roku podstoupila RFA ložiska S7 jater. MR v lednu následujícího roku prokázala úspěšnost léčby, výsledek MR byl bez patologického nálezu.

Při kontrolním MR v listopadu 2019 byla lékařem popsána suspektní recidiva v S7 jater. Na oddělení nukleární medicíny v lednu 2020 pacientka podstoupila vyšetření ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT, jehož nálezem bylo měkkotkáňové ložisko o velikosti 18 mm s patologickou akumulací v místě klipů po hemipankreatektomie (dále jen HPED) pod renálním svazkem mezi aortou. Kontrolní CT v červenci 2020 prokázalo velikostní progresi ložiska.

V prosinci 2020 pacientka podstoupila vyšetření ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT s velikostní i metabolickou progresí již známého ložiska a nálezem nového aktivního ložiska v obdobné lokalizaci cca 3 cm kraniálně a nově metastatickým postižením v diafýze pravého humeru a v Th3.

Od ledna 2021 pacientka užívala nejprve Somatuline Autogel 120 mg s.c. a poté Denosumab 120 mg s.c. V březnu 2021 pacientka podstoupila paliativní RT na oblast pravého zevního humeru a obratlů Th2-Th4, kdy bylo do objemu dodáno 5x 4 Gy. Dle kontrolního vyšetření ^{68}Ga-DOTATOC dominovala progrese v infiltrátu v okolí klipů po HPED a v ložiscích u vena portae a arteria lienalis. Taktéž byla potvrzena nová patologická ložiska v S2 a S6 jater a metastatické postižení progredující v pravém humeru proximálně.

Kazuistika č.3

Pohlaví: Muž

Věk: 75 let

Diagnóza: NET v oblasti ilocekálního přechodu s gen. do uzlin, skeletu, myokardu a měkkých tkání, grade G1

Anamnéza

Pacient pochází ze Středočeského kraje, rodinná anamnéza nevýznamná. V roce 2004 podstoupil TUR prostaty, další urologické vyšetření bylo provedeno až před prvním cyklem PRRT, kdy zjištěna skleróza měchýře, trabekulizace a vysoké mikční reziduum. Na základě tohoto byl pacientovi zaveden permanentní močový katetr (dále jen PMK). V červnu 2016 podstoupil pacient excizi melanomu pravého ramene a následnou reexcizi v srpnu téhož roku. Odebraný nález byl bez maligních struktur, přesto pacient dále docházel na pravidelné kontroly na kožní oddělení, kdy bylo onemocnění monitorováno a hodnoceno jako v remisi.

Pacient se od roku 2010 léčí s ICHS, kdy v září 2010 prodělal nonSTEMI s následnou PCI na RIA s implantací stentu. Od té doby byl pacient sledován na kardiologickém oddělení bez zjištění závažnějších komplikací.

Pacient od roku 2016 pozoroval biliární potíže, kdy v dubnu 2017 podstoupil laparoskopickou cholecystektomii (dále jen LCHE), při které byl odhalen suspektní nález na játrech, jehož patologii potvrdila následná biopsie jako NET. Pacient byl dále odeslán na kolonoskopii s nálezem karcinoidu v oblasti ilocekálního přechodu.

Od června 2017 zahájil pacient terapii Somatuline Autogel 120 mg à 4 týdny, od října 2019 bylo dávkování zvýšeno na 120 mg à 3 týdny. Od prosince 2020 byl do léčby přidán Capecitabin 500 mg 1-0-1. V listopadu 2020 pacient podstoupil kontrolní vyšetření ^{68}Ga-DOTATOC, které potvrdilo primární tumorózní tkáň v oblasti ilocekálního přechodu a metastatické změny v oblasti uzlin, jater, skeletu, myokardu a dalších měkkých tkání, se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů. Na základě anamnézy byl pacient doporučen k PRRT ^{177}Lu-DOTATATE.

Kazuistika č.4

Pohlaví: Žena

Věk: 59 let

Diagnóza: generalizovaný NET těla pankreatu

Anamnéza

Pacientka byla léčena od roku 2015. V únoru pacientka podstoupila radikální resekci NET corporis pancreatis s bilat. adnexektomií. Až do roku 2018 je anamnéza bez záznamu, pacientka byla pouze sledována. V roce 2018 podstoupila resekci břišní lymfatické uzliny. Dále pacientka v roce 2019 podstoupila resekci lobus caudatus jater pro metastatické postižení.

Od roku 2019 byla pacientka na léčbě Somatuline Autogel, kterou kvůli onemocnění Covid-19 na půl roku přerušila a opět nasadila v říjnu 2020 s dávkováním 120 mg à 4 týdny. V listopadu 2021 podstoupila vyšetření Somatokitem, které odhalilo vícečetná ložiska v játrech a lymfadenopatii v hilu jater a v okolí truncus coeliacus se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů. Kontrolní CT trupu v březnu následujícího roku odhalilo progresi onemocnění především v oblasti metastatického postižení jater, uzlin, jaterních hilů a perigastricky. Zároveň odhalilo velikostní progresi uzlíku v pravé plíci. Pacientka nastoupila na léčbu chemoterapií DTIC v 7 cyklech, kterou musela z důvodu hypoglykémie ukončit v červenci 2021. Po ukončení chemoterapie bylo provedeno kontrolní CT vyšetření, které odhalilo větší počet uzlíků v pravé plíci. Reakce metastatických ložisek na léčbu byla smíšená, bez patrných nových ložisek. Byla potvrzena expanzivní progrese tumorózní tkáně do pravé nadledviny.

V srpnu 2021 podstoupila pacientka další vyšetření pomocí ^{68}Ga-DOTATOC, jehož závěrem byla progrese metastatického postižení jater, výše uvedená lymfadenopatie a postižení pravé nadledviny – vše se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů. Dále byla prokázána rozsáhlá infiltrace mesenteria meziklíčkově, peritonea až s formací v oblasti malé pánve a obou hypogastrií, s vícečetnými ložisky meziklíčkově, v malé pánvi, v okolí jater a nadbráničně – vše s výrazně zvýšenou expresí somatostatinových receptorů.

V listopadu téhož roku pacientka podstoupila první cyklus léčby ^{177}Lu-DOTATATE.

Kazuistika č.5

Pohlaví: Muž

Věk: 75 let

Diagnóza: NET ilea s meta do uzlin, jater, skeletu, grade 2

Anamnéza

Pacient byl diagnostikován v září 2009 po akutní operaci ileu s resekcí tenkého střeva. Pooperační nález byl histologicky potvrzen jako dobře diferencovaný G1 NET s invazí do krevních a lymfatických cév, ulcerací sliznice a postižením spádových uzlin. Do roku 2015 byl pacient průběžně sledován na příslušném oddělení, kdy v červenci podstoupil debulking a extirpaci jaterních metastáz v S7 a cholecystektomii (dále jen CHCE). Histologický nález na odebrané tkáni odpovídal klinické diagnóze NET G2.

Od srpna 2015 do dubna 2016 nastoupil pacient na terapii Interferon alfa. V březnu téhož roku byla léčba nahrazena Sandostatinem, ke kterému byl v listopadu navíc připojena Xeloda. Tuto kombinaci léčiv pacient užíval až do února 2021, kdy byla Xeloda nahrazena Xermelem. Během této léčby pacient v prosinci 2020 podstoupil ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT, které potvrdilo postižení uzlin, jater, kliček ilea a skeletu se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů. Pacient byl indikován k léčbě ^{177}Lu-DOTATATE.

5 VÝSLEDKY

Poterapeutická scintigrafie pacienta 1

Třiapadesátiletá pacientka s diagnózou NET kaudy pankreatu s generalizací do uzlin grade 2 pozorovala subjektivní potíže od roku 2011. Teprve po třech letech byla pacientka diagnostikována s onkologickým onemocněním. Pacientka po dobu šesti let od roku 2014 do roku 2020 užívala léčbu Somatuline Autogel 120 mg, která byla ukončena pro cholestatický ikterus. Během užívání této léčby došlo k metastatickému šíření onemocnění převážně v oblasti jater a paraaortálních uzlin.

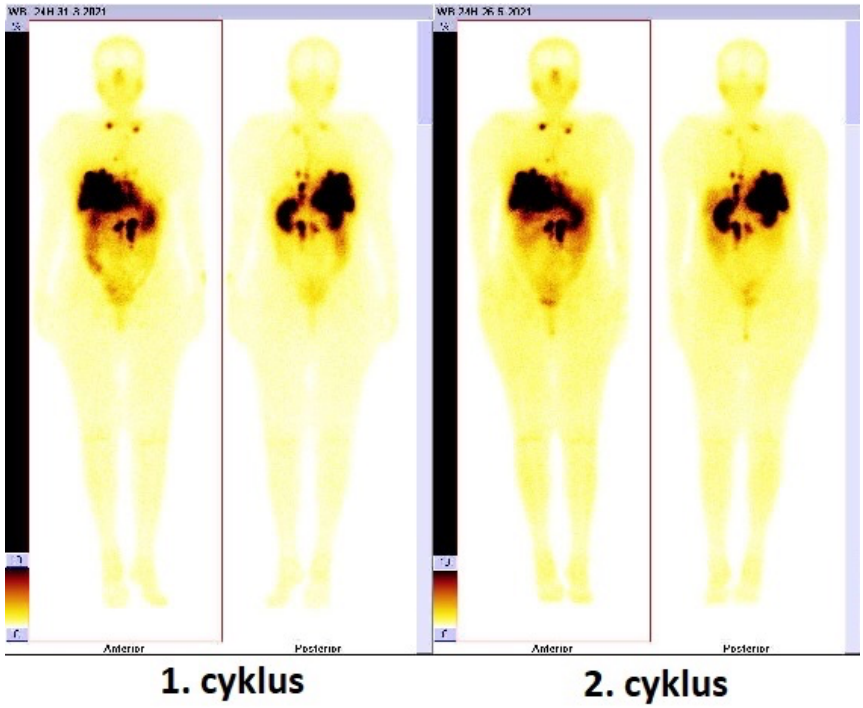
První cyklus léčby Lutathera podstoupila pacientka v březnu 2021, při kterém byla aplikována aktivita zhruba 6,9 GBq ^{177}Lu-DOTATATE. Na poterapeutické scintigrafii byl potvrzen nález mnohočetných ložisek v játrech, převážně v pravém laloku. Dále byla nalezena zvýšená akumulace ve dvou uzlinách supraklavikulárně bilaterálně, při hrudní stěně vpravo ventrálně v těsné blízkosti mamární tepny a žíly, v uzlině mezi aortou a levou síní a v paketu uzlin vlevo paraaortálně pod odstupem renální žíly. Zvýšená akumulace byla zjištěna v oblasti hlavy pankreatu, s nejasným výsledkem, jedná-li se o ložisko či pouze fyziologickou variantu. Provedené LDCT plic bylo bez nálezu ložisek.

Po podání následujících tří cyklů léčby Lutathery s aplikovanými aktivitami (viz tabulka 4) byl nález na poterapeutických scintigrafiích stacionární.

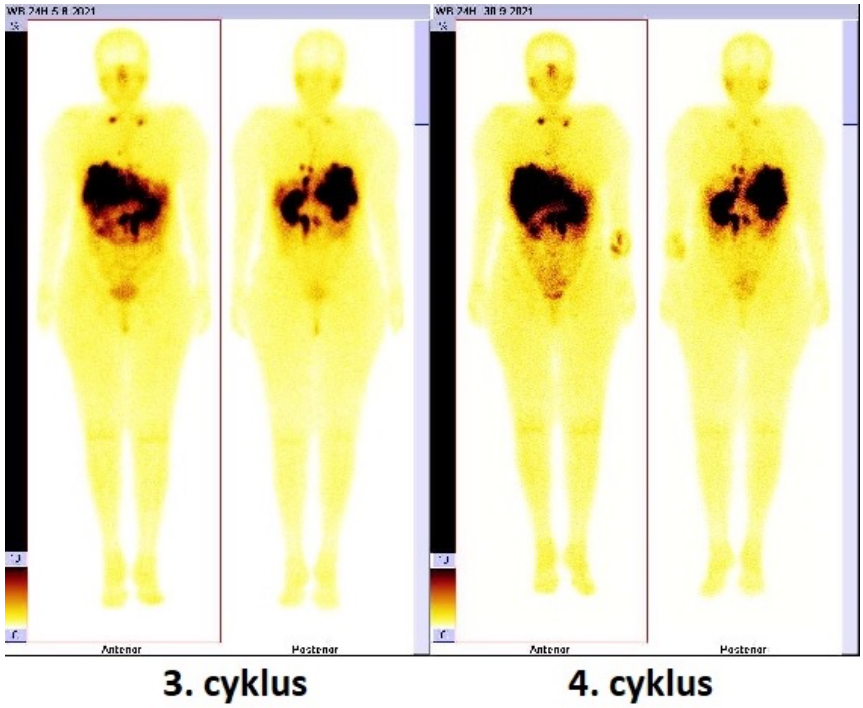
Závěr

Pacientka byla jedním z prvních pacientů, kteří podstoupili léčbu PRRT ve FN Motol. U pacientky došlo ke stabilizaci onemocnění. Od vstupního vyšetření v březnu 2021 po data získaná v září 2021 nedošlo k progresi onemocnění, nálezy na provedených scintigrafiích byly hodnoceny jako stacionární. Pacientka se po ukončení léčby subjektivně cítila lépe. Ustoupily příznaky karcionoidového syndromu. Pacientka nadále nepociťovala flushe a netrpěla průjmy. Jedinou nadále přítomnou komplikací byly přetrvávající bolesti břicha a občasná zácpa.

Pacientce bylo indikováno kontrolní ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT s odstupem 3 měsíců. Pacientka byla předána do péče ošetřujícího onkologa s doporučenou kontrolou renálních a jaterních parametrů po 2-4 týdnech po terapii.



Obrázek 9 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)



Obrázek 10 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

Tabulka 4 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

WB dávka [Gy]	Orgánové dávky [mGy/MBq]		Orgánové dávky [Gy]	
	P ledvina	L ledvina	P ledvina	L ledvina
0,29	0,33	0,28	2,24	1,91
0,11	0,42	0,44	3,00	3,12
0,17	0,58	0,46	3,64	2,86
0,24	0,41	0,45	2,92	3,17

Poterapeutická scintigrafie pacienta 2

Třiašedesátiletá pacientka pozorovala výrazný úbytek váhy v roce 2010. Téhož roku byl z odebraného vzorku diagnostikován NET Vaterské papily grade 1. V roce 2016 bylo zjištěno ložisko v játrech se suspektním metastatickým šířením. Po dobu jednoho roku užívala léčbu Somatuline Autogel 120 mg. V roce 2017 byla pacientce provedena metastazektomie, která povrdila přítomnost metastáz s grade 2. Až do ledna 2021 pacientka neužívala žádnou léčbu, kdy v lednu byla opět nasazena léčba Somatuline Autogel 120 mg. Následující měsíc byla léčba vyměněna za Denosumab 120 mg. V mezičase mezi nasazením léčby se onemocnění metastaticky rozšířilo do skeletu.

První cyklus léčby Lutathera podstoupila pacientka v červnu 2021, při kterém byla aplikována aktivita 7,2 GBq ^{177}Lu-DOTATATE. Na poterapeutické scintigrafii se zobrazila ložiska zvýšené akumulace v retroperitoneu v místě klipů po HPDE pre až paraaortálně vpravo subrenálně. Další viditelná zvýšená akumulace byla zjištěna v předem známém měkkotkáňovém ložisku ventrálně od horního pólu levé ledviny podobná reziduální tkáni pankreatu. Zvýšená akumulace byla prokázána v S6 jater a velmi chabě taktéž v S2, v diafýze pravého humeru proximálně bylo zjištěno syté ložisko a lehké naznačení zvýšené akumulace bylo popsáno i v Th3. Játra byla výrazně nehomogenní a steotaktická.

Na poterapeutické scintigrafii po druhém z léčebných cyklů v srpnu 2021, bylo v porovnání se scanem z 6/2021 vidět nevelkou částečnou regresi akumulace RF ve skeletu. Konkrétně nezobrazení původního ložiska v Th3 a snížení koncentrace aktivity v pravém humeru. Taktéž byla detekována

snížená akumulace RF v původním útvaru v retroperitoneu. Ložisko v S2 játrech detekováno nebylo.

V porovnání s poterapeutickou scintigrafií z 8/2021, nález po třetím léčebném cyklu vykazoval nevelkou částečnou regresi akumulace RF ve skeletu, konkrétně snížení aktivity v pravém humeru a v útvaru v místě klipů po HPDE. V místě klipů po HPDE byla patrná i morfologická regrese. Ostatní nález byl stacionární.

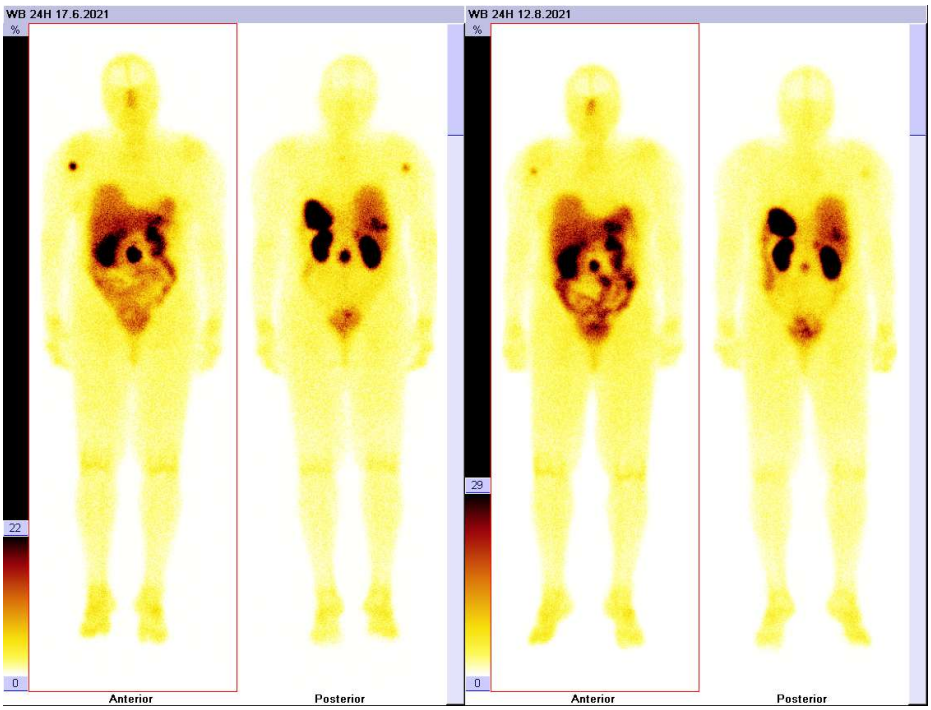
Po posledním cyklu léčby Lutathera byla na poterapeutické scintigrafii pozorována ložiska se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů v oblasti jater, vpravo subrenálně, v oblasti levé nadledviny a v pravém humeru. Nová ložiska objevena nebyla.

V porovnání se vstupním poterapeutickým scanem z června 2021 byla patrná parciální regrese nálezu. Ložiska se na scintigrafii zobrazila s nižší sytostí a morfologická regrese byla patrná především v ložisku v místě klipů po HPDE.

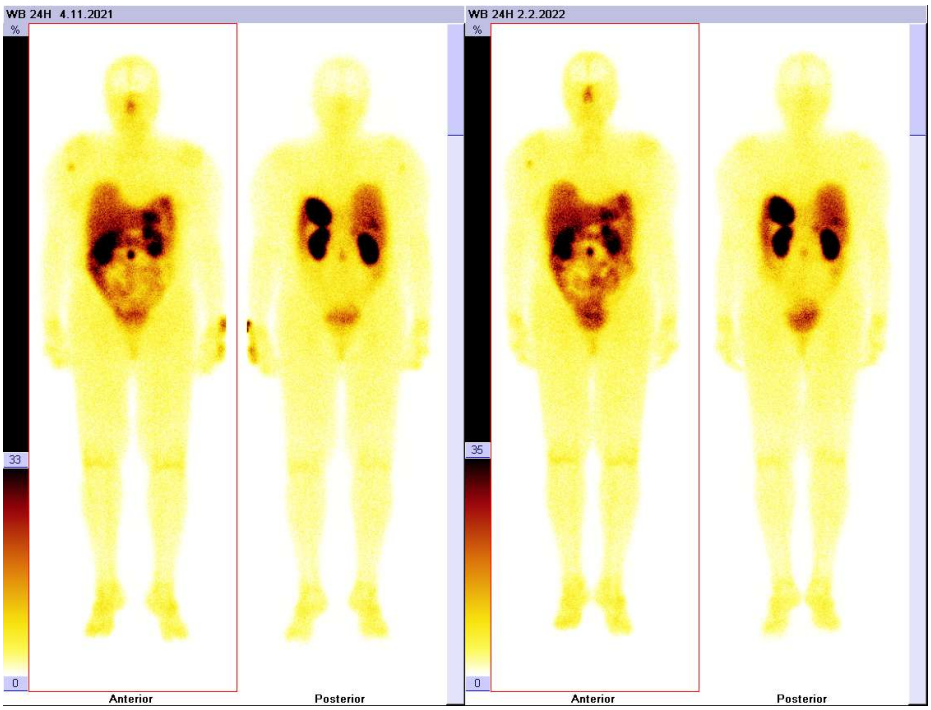
Závěr

Po ukončení čtyř cyklů léčby došlo u pacientky 2 k výrazné parciální regresi nálezu. Všechna původní ložiska se na posledním snímání zobrazila s výrazně nižší sytostí. Dále je zde možné vidět morfologickou regresi ložiska v místě klipů po HPDE. Pacientka po posledním cyklu léčby popsala ústup komplikací. Již dále nepozoruje bolesti břicha, avšak nadále přetrvává průjmovitá stolice 3x denně, 1x týdně flushe a výjimečné noční pocení. Bolest pacientka nadále pozorovala pouze v oblasti pravého ramene a pravé kyčle. Nově se pacientce po ukončení terapie rozvinula intolerance na laktózu.

Pacientce bylo doporučeno dále vynechávat mléčné výrobky a pokračovat v diabetické dietě. Dále bylo pacientce indikováno kontrolní ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT s odstupem 3 měsíců. Pacientka byla předána do péče ošetřujícího onkologa s doporučenou kontrolou jaterních a renálních parametrů po 2-4 týdnech po terapii.



Obrázek 11 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)



Obrázek 12 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

Tabulka 5 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

WB dávka [Gy]	Orgánové dávky [mGy/MBq]		Orgánové dávky [Gy]	
	P ledvina	L ledvina	P ledvina	L ledvina
0,18	0,53	0,53	3,84	3,83
0,35	0,64	0,57	4,69	4,22
0,20	0,62	0,56	4,50	4,02
0,23	0,41	0,41	2,88	2,90

Poterapeutická scintigrafie pacienta 3

Pětasedmdesátiletý pacient s velmi častou lokalizací NET v oblasti ilocekálního přechodu grade 1 pozoroval biliární potíže od roku 2016. Rok poté mu na odebraném vzorku z LCHE byl diagnostikován NET. Tato hypotéza byla potvrzena nálezem karcinoidu na ilocekálním přechodu při kolonoskopii. Pacientovi byla nasazena léčba Somatuline Autogel 120 mg, kterou užíval od června 2016.

Nález na poterapeutické scintigrafii v srpnu 2021 po podání prvního cyklu Lutathery odhalil ložiska s patologickou akumulací aplikovaného RF v následujících lokalizacích:

- Ve skeletu – oblast orbit bilat., pravý humerus proximálně, pravá tibie mediálně, v Th9, v obratlích;
- Pod bazí lební vpravo;
- V mediastinu – dvě ložiska v myokardu LK;
- V jaterních lalocích bilaterálně;
- V hlavě pankreatu – kaudální okraj, dále pokračuje ventrokaudálně;
- Paraaortálně subrenálně vlevo;
- Paraaortálně vlevo – těsně nad odstupem arteria mesenterica inferior;
- Levá ledvina – prostor mezi dorzálním okrajem.

Závěrem doplňujícího LDCT byla suspektní ureterolitiáza vpravo nad ureterovezikální junkcí. Extrarenální pánvička pravé ledviny se jevila většího rozměru s mírným rozšířením proximálního ureteru vpravo. V nálezu

byla též popsána hypotrofická pravá ledvina s viditelnými vícečetnými kameny v kališích ledviny a suspektní zahuštěná korová cysta levé ledviny.

Nález na poterapeutické scintigrafii po druhém cyklu prokázal proti vyšetření v srpnu 2021 lehce sníženou akumulaci v ložisku v pravém humeru. Ostatní nález byl stacionární. Doplňující LDCT bylo se stacionárním nálezem proti srpnu 2021.

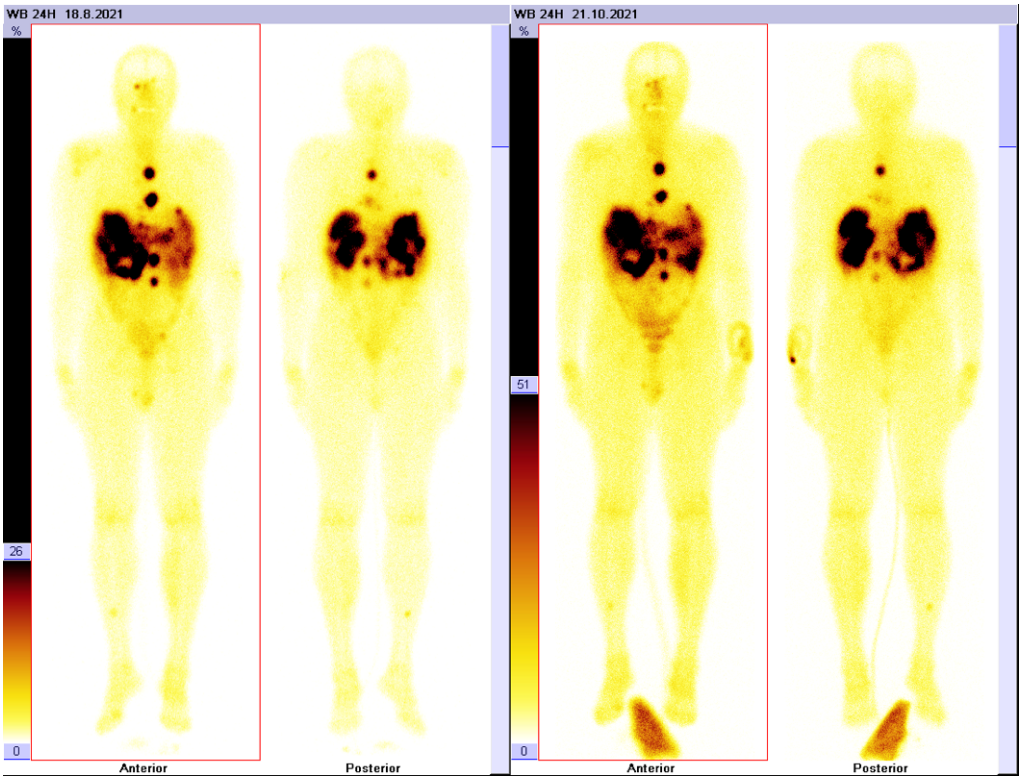
Na poterapeutické scintigrafii v prosinci 2021 byl nález nadále hodnocen jako stacionární. V porovnání se vstupním vyšetřením byl nález po posledním provedeném cyklu v únoru 2022 počtem ložisek stacionární, některá ložiska byla morfologicky menší.

Závěr

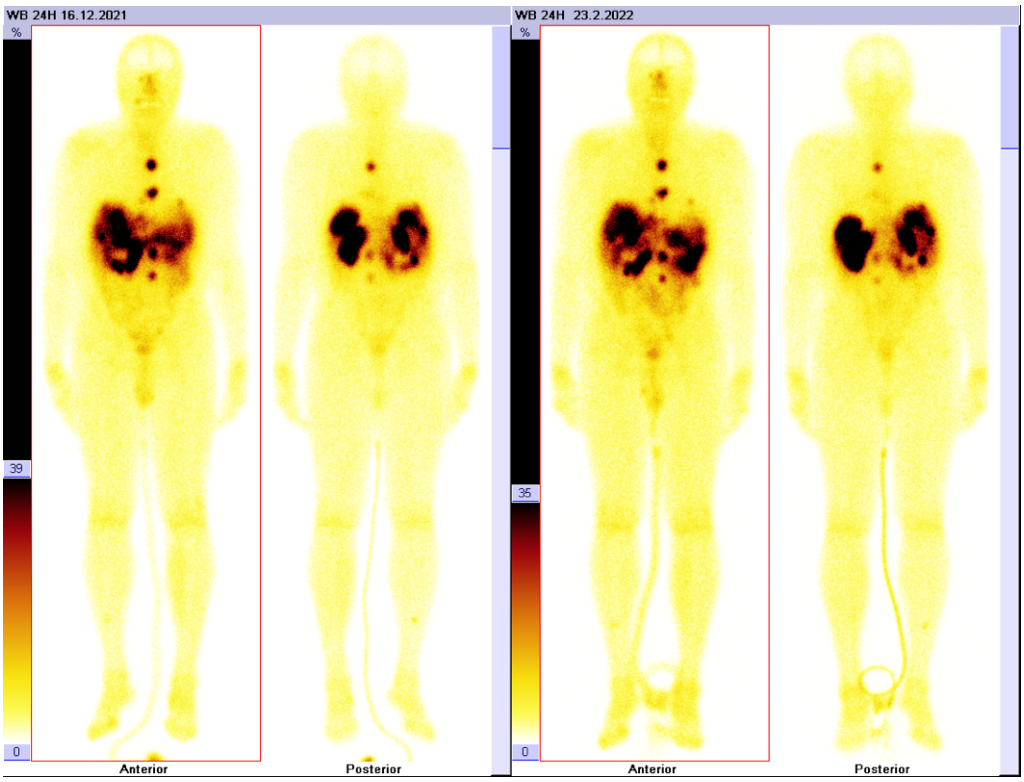
Na provedených poterapeutických snímáních se u pacienta nálezy nelišily po celou dobu terapie. Došlo pouze k morfologickému zmenšení některých viditelných ložisek. Pacientovi byl již před prvním cyklem zaveden PMK z důvodu sklerózy močového měchýře. Na obrázku 11 můžeme v dolní části vidět předmět s vysokou akumulací RF, jedná se však pouze o výše zmíněný močový sáček, který zůstal během vyšetření položen ve snímané oblasti. Permanentní močový katétr lze vidět i na obrázku 12 vpravo.

U pacienta se po ukončení léčby nadále nevyskytoval flush a fyzickou zátěž zvládal bez větších potíží. Pacient nepociťoval žádné bolesti a vylučování stolice bylo pravidelné, bez komplikací. V zavedeném PMK byl v únoru 2022 zjištěn zánětlivý močový sediment podobný asymptotické uroinfekci.

Odebraná moč byla podrobena rozboru. Výsledky nebyly v dobu dimise pacienta k dispozici. Vzhledem k asymptomatičnosti pacienta a zavedenému PMK byla pacientovi doporučena výměna PMK s následným odběrem moči k provedení testů. Obdobně jako u ostatních pacientů bylo pacientovi doporučeno kontrolní ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT vyšetření odstupu 3 měsíců od ukončení terapie. Pacient byl předán do péče ošetřujícího onkologa, který by měl pacientovi provést kontrolní jaterní a renální testy.



Obrázek 13 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)



Obrázek 14 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

Tabulka 6 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

WB dávka [Gy]	Orgánové dávky [mGy/MBq]		Orgánové dávky [Gy]	
	P ledvina	L ledvina	P ledvina	L ledvina
0,21	0,32	0,44	2,28	3,12
0,34	0,26	0,41	1,85	2,96
0,35	0,33	0,47	2,32	3,32
0,33	0,32	0,44	2,28	3,12

Poterapeutická scintigrafie pacienta 4

Devětapadesátiletá pacientka s generalizovaným NEN těla pankreatu byla léčena od roku 2015. Od roku 2019 pacientka užívala terapii Somatuline Autogel 120 mg, kterou na půl roku přerušila kvůli onemocnění Covid-19. Pacientka po prodělání nemoci v říjnu 2020 opět nasadila léčbu Somatuline Autogel. Po vyšetření Somatokitem v listopadu 2021, jež odhalilo progresi onemocnění, byla pacientce nasazena léčba chemoterapií DTIC v 7 cyklech. Tato terapie byla z důvodu hypoglykémie ukončena v červenci 2021. Během léčby došlo k expanzivní progresi primárního tumoru, reakce metastatických ložisek byla smíšená, nedošlo však k nálezu nových ložisek.

Na poterapeutické scintigrafii v listopadu 2021, po ukončení prvního léčebného cyklu byla pozorována viditelná hepatomegalie. Ložiska se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů byla přítomna v játrech, v pravé nadledvině a v mesenteriu.

V únoru 2022 byl scintigrafický nález stacionární, avšak byla zjištěna výrazná regrese nálezu, především v kaudální části jater.

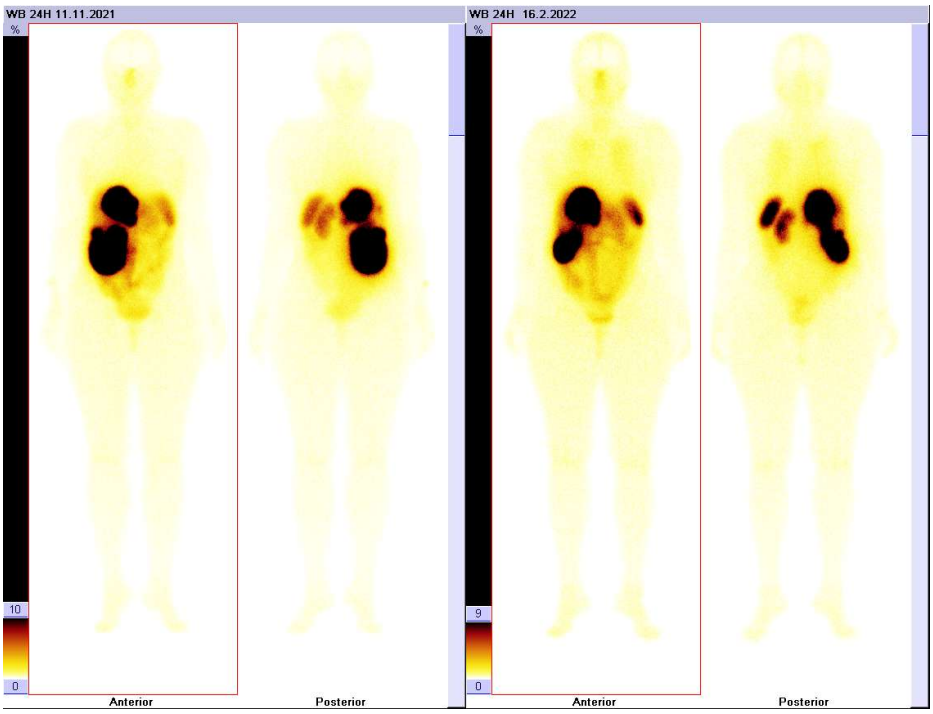
Poslední scintigrafie, která časově zapadá do časového rozsahu sběru dat, byla provedena v dubnu 2022. Jednalo se o celotělové snímání po 3. cyklu terapie, které bylo doplněno cíleným SPECT/LDCT břicha. Nálezem byla ložiska s vysokou akumulací RF v játrech, jedno při kopuli, další v pravém laloku kaudálně. Další menší ložisko bylo lokalizováno v oblasti pravé nadledviny, kdy se dle LDCT nachází těsně nad pravou ledvinou a nelze ho jednoznačně odlišit od jater. Větší ložisko se nacházelo v oblasti mesenteria. V porovnání se scintigrafií z února 2022 došlo ke značné regresi nálezu, především u ložiska v kapuli jater.

Závěr

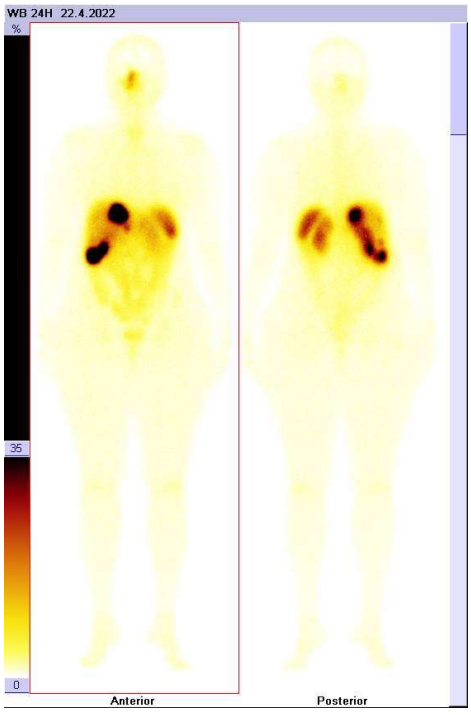
Pacientka 4 v době dokončení práce prozatím nedokončila všechny léčebné cykly, výstup její terapie proto vychází pouze z prvních tří cyklů terapie. V porovnání s první scintigrafií v listopadu 2021 došlo k výrazné regresi nálezu, především v oblasti kapuli jater.

U pacientky se v mezidobí neobjevily hypoglykemické stavy. Pacientka nadále pokračovala v doporučené dietě a subjektivně pociťovala větší únavu. Pacientka vysadila léčbu kortikoidy, po kterých se objevily otoky v oblasti obličeje a břicha. Došlo také k ustoupení bolestí břicha, stolice byla v poslední době řidší. Po dřívější progresi dušnosti teď pacientka pociťovala mírné zlepšení.

Pacientka by po 8 týdnech měla podstoupit poslední cyklus léčby, nebude-li nutné na základě laboratorních výsledků termín odložit.



Obrázek 15 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)



Obrázek 16 – Nález na poterapeutické scintigrafii po třetím cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

Tabulka 7 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

WB dávka [Gy]	Orgánové dávky [mGy/MBq]		Orgánové dávky [Gy]	
	P ledvina	L ledvina	P ledvina	L ledvina
0,86	0,42	0,40	3,12	2,99
0,40	0,42	0,37	3,10	2,69
0,27	0,39	0,33	2,84	2,44

Poterapeutická scintigrafie pacienta 5

Pětasedmdesátiletý pacient podstoupil v roce 2009 operaci tenkého střeva pro ileus, při kterém byl histologicky nalezen NET ilea. Zjištěno bylo také metastatické šíření do krevních a lymfatických cév, ulcerace sliznice a postižení spádových uzlin. V roce 2015 byla pacientovi provedena CHCE s histologickým nálezem grade 2. Pacient užíval léčbu Interferon alfa, kterou po roce nahradil Somatuline Autogel 120 mg. Tato léčba byla v listopadu 2018 doplněna metronomickou Xelodu. Na začátku roku 2021 byla Xeloda nahrazena Xermelou.

Na fúzovaných tomografických řezech ze září 2021 byla nalezena vícečetná ložiska s akumulací RF v játrech a ve skeletu. Skeletální ložiska byla pozorována na přechodu C/Th páteře, v oblasti Th2 a Th8, několik ve sternu a žebrech, v levém humeru proximálně, v kyčelních kostech a sacru a drobným fokusem ve střevní kličce v pravém mesogastriu ventrálně pod břišní stěnou. Na doplňujícím LDCT v oblasti S7 jater byl viditelný st. p. resekci, která byla provedena v roce 2015. Dále byla nefrolitiáza v dolním pólu levé ledviny bez městnání v dutém systému. Nález na plicích byl bez ložiskových změn.

Nález na poterapeutické scintigrafii v listopadu 2021 nadále potvrdil ložiska se zvýšenou denzitou somatostatinových receptorů v játrech, ve skeletu a ve střevní kličce v pravém mesogastriu. Proti předešlému vyšetření se nález více méně nezměnil.

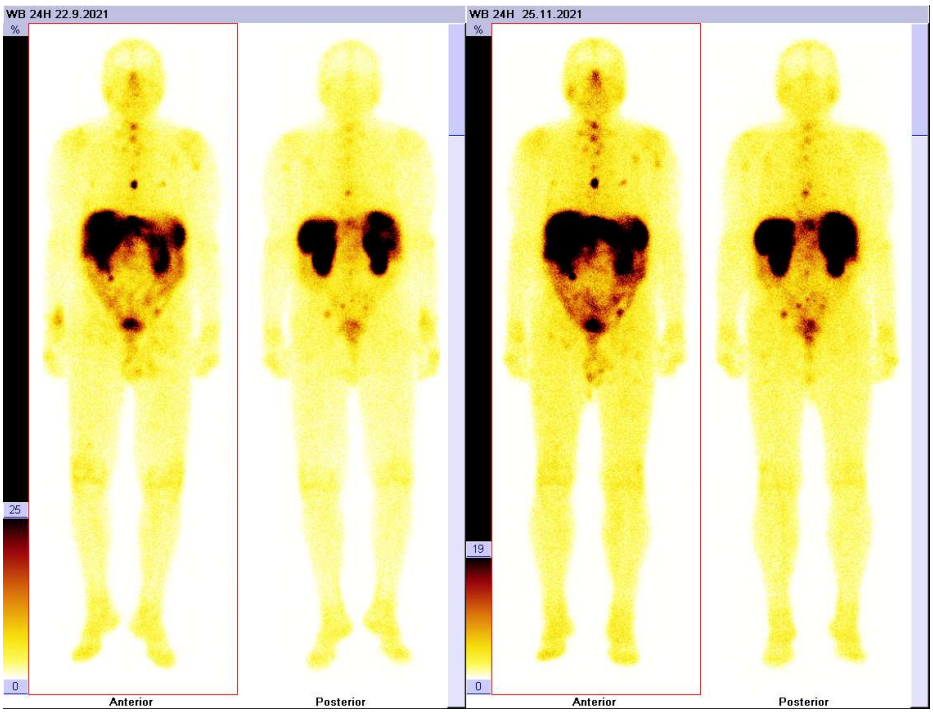
Nález na poterapeutické scintigrafii v lednu 2022 byl stacionární. Poslední WB snímání po 4. cyklu terapie, bylo doplněno cíleným SPECT/LDCT břicha. Na fúzovaných tomografických řezech byla nalezena vícečetná ložiska

s akumulací RF v játrech a ve skeletu. Skeletální ložiska byla lokalizována na přechodu C/Th páteře, v oblasti Th2 a Th8, několik ve sternu a žebrech, v levém humeru proximálně, v kyčelních kostech a sacru a drobným fokusem ve střevní kličce v pravém mesogastriu ventrálně pod břišní stěnou. Ložiska se zvýšenou denzitou somatostatinových receptorů se nacházela ve stejných lokalizacích jako po prvním poterapeutickém snímání. Nález byl nadále hodnocen jako stacionární.

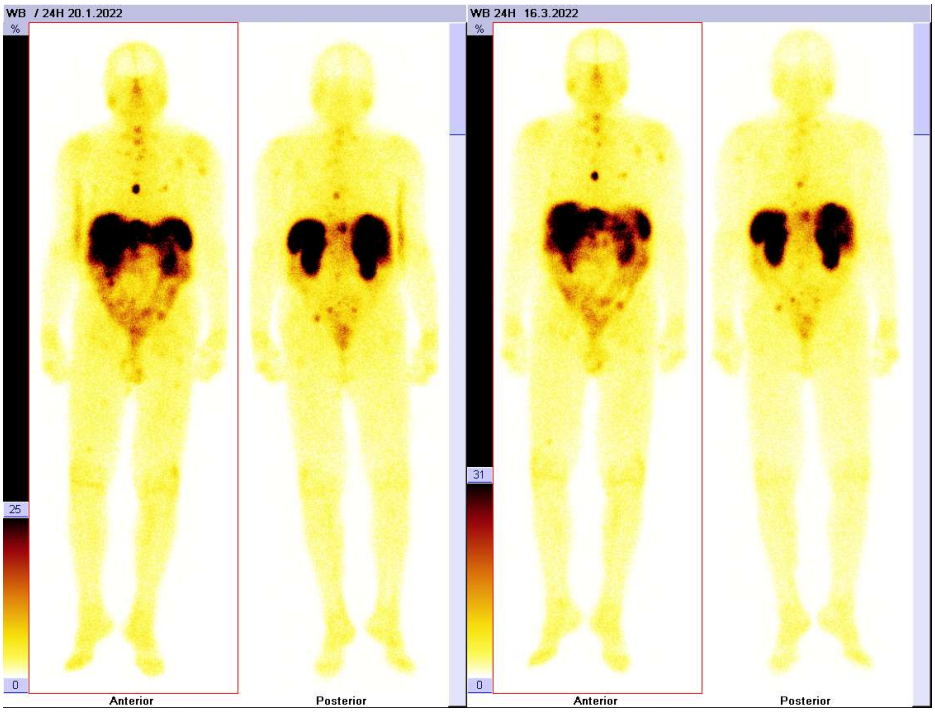
Závěr

U pacienta 5 byl nález po celou dobu terapie stacionární. Po ukončení všech čtyř léčebných cyklů pacient subjektivně pociťoval zlepšení především v zmírnění bolestí břicha. Bolest pociťoval zhruba jednou měsíčně a pouze mírnou. U pacienta nadále přetrvávaly komplikace s průjmy, které se nadále objevovaly několikrát denně. Pacient nadále trpěl i návaly flushe a subjektivně pociťoval zhoršení dušnosti.

Pacientovi byla doporučena vyšetření jaterních a renálních parametrů, stejně tak kontrolní ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT s odstupem 3 měsíců od terapie.



Obrázek 17 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)



Obrázek 18 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

Tabulka 8 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol)

WB dávka [Gy]	Orgánové dávky [mGy/MBq]		Orgánové dávky [Gy]	
	P ledvina	L ledvina	P ledvina	L ledvina
0,19	0,38	0,40	2,68	2,81
0,22	0,38	0,39	2,74	2,8
0,17	0,34	0,34	2,47	2,49
0,20	0,35	0,34	2,52	2,47

6 DISKUZE

Teoretické část práce byla věnována neuroendokrinním nádorům, jejich diagnostice a léčbě. Práce byla zaměřena především na somatostatinové receptory a na ně navázanou diagnostiku a terapii. Podrobně byl popsán postup poterapeutické scintigrafie a její význam. V rámci praktické části byly zpracovány případové studie pěti vybraných pacientů s neuroendokrinním tumorem, kteří v posledním roce podstoupili peptidovou receptorovou radionuklidovou terapii za použití ^{177}Lu-DOTATATE. Zvolení pacienti byli vybráni na základě subjektivního úsudku autora práce. Jedná se o čtyři pacienty s dokončenými všemi cykly léčby a jednu pacientku, jejíž léčba by měla být ukončena v červnu 2022. Důležitou proměnnou při výběru byla především časová náročnost celkové terapie a malé množství plně doléčených pacientů.

Skupinu pacientů pro zpracování případových studií jsme vybrali z interního databázového systému UNIS, který FN Motol využívá pro uchování pacientských dat. Výběr dat byl proveden pod odborným dohledem vedoucí práce a data byla v rámci bakalářské práce anonymizována. K dispozici byly poskytnuty anamnézy vybraných pacientů, snímky z poterapeutických scintigrafií a zápisy z provedených dozimetrických měření. Objektivnost výběru byla nepochybně zatížena faktem, že se jedná o nově používanou metodu terapie, proto v tuto chvíli není zdaleka tak velký vzorek vyléčených pacientů. Výběr byl dále limitován faktem, že se jedná o výběr pacientů pouze z jednoho zdravotnického zařízení. Tento způsob léčby NEN se v České republice zatím využívá ještě pouze ve fakultní nemocnici v Olomouci. Výsledky terapie vybraných pacientů nepochybně nemusí objektivně reflektovat účinnost léčby na celé populaci.

Podmínkou vhodnosti pacienta k podstoupení PRRT pomocí ^{177}Lu je zvýšená exprese somatostatinových receptorů. Tato skutečnost je nejprve ověřena na diagnostické scintigrafii a pokud toto vyšetření prokáže pozitivní nález, může pacient podstoupit další vstupní vyšetření. Pokud pacient splňuje podmínky a indikační kritéria (viz tabulka 3), může být doporučen k léčbě ^{177}Lu-DOTATATE. Následně se po každém provedeném cyklu terapie provádějí poterapeutické scintigrafie z důvodu zjištění vývoje onemocnění. Takto získaná data slouží také k vypočítání absorbované dávky v ledvinách, u kterých hrozí rozvoj nefrotoxicity. Vzhledem k podávání aminokyselin, které působí nefroprotektivně, je však toto riziko nízké.

Úlohou první poterapeutické scintigrafie je mimo jiné porovnání s nálezem předterapeutického ^{68}Ga-PET/CT, který se dnes téměř standardně provádí u všech pacientů indikovaných k PRRT. Nález scintigrafie by měl odpovídat předem lokalizovaným ložiskům z PET/CT. Může dojít i k odhalení nového ložiska, které původně nebylo na PET/CT zachyceno a v mezidobí progredovalo, ve většině případů však nálezy odpovídají.

Ze zkoumané množiny pěti pacientů došlo u dvou z nich (pacient 1 a 5) ke stabilizaci onemocnění. U těchto pacientů byl nález na všech provedených poterapeutických scintigrafiích stacionární. U zbývajících tří pacientů (pacient 2, 3, 4) došlo k morfologickému zmenšení dříve známých ložisek, ke snížení nebo vymizení akumulace ^{177}Lu-DOTATATE v některých z nich. Je pozoruhodné, že i při takto malém počtu zkoumaných pacientů, námi získané výsledky korespondovaly se statistickými daty z interní databáze KNME Motol, ke kterým mi byl poskytnut přístup pod dohledem vedoucí práce.

Tyto interní statistické údaje uvádějí, že u 44 % léčených pacientů dojde ke stabilizaci onemocnění a u 50 % k částečné remisi onemocnění.

Pohlaví se v rámci provedeného šetření neprokázalo jako rozhodující parametr onemocnění. Všichni uvedení pacienti byli starší než 50 let a diagnóza NEN u nich byla provedena již před několika lety.

Nežádoucí účinky léčby ^{177}Lu-DOTATATE byly popsány u velké skupiny pacientů ve studii GEPNET [31]. V této studii byli pacienti léčeni až do výše 22,2-29,6 Gy absorbované dávky v ledvinách. Závažné projevy pozdních radiačních účinků byly pozorovány u 9 z 504 pacientů. Ve dvou případech se vyskytly případy renální insuficience, které ale nejspíš nesouvisely s provedenou léčbou. U tří pacientů se objevila závažná jaterní toxicita. Nejzávažnějším popsaným nežádoucím účinkem byl MDS, který se objevil u čtyřech pacientů. Kromě těchto závažných komplikací se během léčby u šesti pacientů po podání rozvinula hormonální krize nejspíš v důsledku uvolňování bioaktivních látek. Celá tato skupina pacientů disponovala vysoce hormonálně aktivním NET. Po adekvátní péči se všichni tito pacienti uzdravili. [31]

Ve výsledcích všech zkoumaných pacientů lze pozorovat subjektivní zlepšení obtíží spojených s onemocněním. Tato má hypotéza je potvrzena i ve studii Teunissen a kol. [32] V této studii byl padesáti pacientům před zahájením, během a po ukončení léčby podán dotazník zaměřující se na kvalitu života. Celková kvalita života se dle korespondentů výrazně zlepšila. Pacienti pociťovali významné zlepšení symptomů únavy, nespavosti a bolesti. Zlepšení kvality života dotazovaných ve většině případů korespondovalo s prokázanou regresí onemocnění.

Van Essen a kol. [33] ve své studii popsali účinky přeléčení 7,4 GBq ^{177}Lu-DOTATATE u 33 pacientů s NET GIT systému. Tito pacienti byli před podáním terapie vyšetřeni na CT, které potvrdilo progresi tumoru. U 28 pacientů se po podání čtyřech cyklů 7,4 GBq ^{177}Lu-DOTATATE objevila změna v rychlosti mitotické aktivity. U 5 pacientů došlo k významnému klinickému zlepšení. U 8 (24 %) pacientů došlo ke znovuobnovení redukce tumorózní masy. Medián doby do progrese byl stanoven na 17 měsíců a během této doby nebyly u žádného z pacientů pozorovány pozdní nežádoucí účinky. Tato studie vedla k závěru, že terapie ^{177}Lu-DOTATATE může být vhodnou léčebnou alternativou pro pacienty, u kterých nezabrala doposud žádná nasazená léčba.

Valkema a kol. [34] ve své studii porovnávali vliv ^{90}Y-DOTATOC a ^{177}Lu-DOTATATE na funkci ledvin. Odhad střední hodnoty poklesu clearence kreatininu byl u léčby ^{177}Lu-DOTATATE 3,8 % za rok. Ledviny jsou dávkou omezujícím orgánem, proto byl při aplikaci pacientům současně aplikován roztok aminokyselin. Absorbovaná renální dávka byla v tomto případě 19,8 Gy. Jako komorbidity v této studii byl uveden diabetes, hypertenze a vyšší věk, tyto faktory pravděpodobně vedly ke snížení hodnoty clearence kreatininu.

Nově se aplikací PRRT využívá jako neoadjuvantní léčby pro pankreatické NET. Jelikož chirurgické odstranění tumorózní tkáně je jedinou kurativní možností, je neoadjuvantní léčba pomocí PRRT slibnou alternativou. PRRT lze také využít ve formě adjuvantní léčby, která vede k prevenci mikroskopického šíření tumoru v důsledku manipulace během operace či růstu již přítomných metastáz. [16]

Dle publikovaných studií se PRRT ukázala být velmi účinná v kombinaci s cílenou léčbou. Ve studii u pacientů s NEN GIT byla PRRT kombinována s léčbou sunitinibem (komerční název Sutent), kdy u pacientů s NEN pankreasu došlo k výraznému prodloužení mediánu přežití oproti použití placeba. [35] PRRT v kombinaci s everolimem (komerční název Afinitor) také vedlo k prodloužení mediánu přežití oproti stejné léčbě s placebem u pacientů s NET pankreatu.

Běžné lékařské termíny nejsou v práci vysvětlovány. Pokud byl lékařský termín v textu uveden zkratkou, lze vysvětlení tohoto pojmu najít v seznamu zkratek. Taktéž nejsou uváděny překlady v textu použitých latinských názvů.

Sledování poterapeutických scintigrafií, a tím vývoje onemocnění NEN již během léčby na základě vyhodnocení celotělových snímků ze SPECT, nepřineslo nové medicínské ani technické poznatky. Práce byla postavena především na přiblížení nové léčebné metody a nahlédnutí do problematiky léčby neuroendokrinních nádorů založené na radionuklidem značených somatostatinových analogách. K získání objektivního názoru na efektivitu provedené terapie by byl nutný větší vzorek zkoumaných pacientů.

Na tuto práci by v budoucnu mohla jistě navázat jiná akademická práce, která by se například věnovala porovnání účinnosti léčby oproti jiným terapeutickým metodám. Bylo by také možné zpracovat statistická data týkající se množství léčených pacientů, u kterých byla léčba úspěšná.

7 ZÁVĚR

Peptidová receptorová radionuklidová terapie je novou slibnou léčebnou metodou pro léčbu pacientů s metastazujícími inoperabilními gastroenteropankreatickými neuroendokrinními nádory. Možnost použití této léčby se zakládá na předpokladu, že tumorózní tkáň vykazuje dostatečnou expresi somatostatinových receptorů. Tuto skutečnost lze ověřit pomocí Octreoscanu, Tektrotydu či galiového PET/CT vyšetření. I přesto, že indikace pacientů k této léčbě je omezená, doposud získaná data u léčených pacientů napovídají tomu, že se jedná o efektivní metodu léčby. U pacientů došlo ke stabilizaci, mnohdy až k regresi onemocnění. Jedním z možných rizik této léčby je vznik nefrotoxity, které lze předejít kontinuální dozimetrií a současným podáním aminokyselin během aplikace Lutathery.

Prováděná poterapeutická snímání umožňují sledování vývoje onemocnění a jsou základem pro dozimetrické výpočty, které provádí radiologický fyzik. Data pěti zkoumaných pacientů prokazují efektivitu léčby, která se u dvou z nich projevila stabilizací onemocnění, u třech pacientů došlo k částečné remisi onemocnění.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CgA – Chromatogranin A

CNS – Centrální nervová soustava

CT – Computed tomography (Počítačová tomografie)

DNES – Difúzní neuroendokrinní systém

DOTA – Kyselina dodekantetraoctová

DTPA – Kyselina diethylentriaminpentaoctová

FDG – Fluordeoxyglukóza

FN – Fakultní nemocnice

Ga – Galium

GBq – Gigabequerel

GIT – Gastrointestinální

Gy – Gray

Hf – Hafnium

HPED – Hemipankreatektomie

CHCE – Cholecystektomie

In – Indium

i.m. – Intramuskulárně

ICHS – Ischemická choroba srdeční

keV – Kiloelektronvolt

KNME – Klinika endokrinologie a nukleární medicíny

kV – Kilovolt

LDCT – Low dose CT (Nízko dávkové CT)

LF UK – Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

LCHE – Laparoskopická cholecystektomie

LK – Levá komora

mA – Miliampér

MDS – Myelodysplastický syndrom

MELP – Medium Energy Low Penetration (Střední energie nízká penetrace)

MIBG – Meta-iodobenzylguanidin

Mo – Molybden

MR – Magnetická rezonance

MRS – Místní radiologický standard

mSv – Milisievert

NEK – Neuroendokrinní karcinom

NEN – Neuroendokrinní nádor

NES – Neuroendokrinní systém

NET – Neuroendokrinní tumor

NM – Nukleární medicína

NSE – Neuron-specifická enoláza

PCI – Perkutánní koronární intervence

PMK – Permanentní močový katétr

PET – Pozitronová emisní tomografie

PRRT – Peptidová receptorová radionuklidová terapie

RF – Radiofarmakum

RFA – Radiofrekvenční ablace

RIA – Ramus interventricularis anterior

RT – Radioterapie

s.c. – Subkutánně

SPECT – Single Photon Emission Tomography (Jednofotonová emisní tomografie)

SSTR – Somatostatinové receptory

St.p. – Stav po

μSv – Mikrosievert

Sv – Sievert

TACE – Transarteriální chemoembolizace

Tc – Technecium

TUR – Transuretrální resekce

WB – Whole body (Celotělová)

WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK. *Memorix anatomie*. 2. dopl. vyd. Praha: Triton, 2017. ISBN 978-80-7553-873-4.
2. KOČÁREK, Eduard. *Biologie člověka 1*. Praha: Scientia, 2010. ISBN 978-80-86960-47-0.
3. ZAMRAZIL, Václav, et al. Neuroendokrinní tumory. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2007, 9(11): 514-519. [cit. 2022-04-11]. ISSN: 1212-7299. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/08.pdf
4. SEDLÁČKOVÁ, Eva a Viera BAJČIOVÁ. *Neuroendokrinní nádory*. Praha: Maxdorf, 2016. ISBN 978-80-7345-468-5.
5. KLIMSTRA, David S., Irvin, et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* [online]. 2010, 39(6): 707-712. [cit 2021-12-07]. ISSN: 1536-4828. Dostupné z: https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2010/08000/the_pathologic_classification_of_neuroendocrine.2.aspx
6. NAGTEGAAL, Iris D., et al. The 2019 WHO classification of tumours of digestive system. *Histopathology* [online]. 2020, 76(2): 182-188. [cit. 2022-05-07]. ISSN: 1365-2559. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/his.13975
7. ŠIMÍČKOVÁ, Marta, Milana ŠACHLOVÁ, Miroslava NEKULOVÁ a Ladislav PECEN. *Chromogranin A jako cirkulující marker pro monitorování nemocných s neuroendokrinními nádory* [online]. 2005. [cit. 2022-03-31]. ISSN: 2570-8791. Dostupné z: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/chromogranin-a-jako-cirkulujici-marker-pro-monitorovani-nemocnych-s-neuroendokri/

8. SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
9. SEDLÁČKOVÁ, Eva. Současný pohled na léčbu neuroendokrinních nádorů. *Medicína po promoci* [online]. 2015, 16(3), 214-219. [cit. 2022-03-21]. ISSN: 1214-8911. Dostupné z: https://www.tribune.cz/archiv/soucasny-pohled-na-lecbu-neuroendokrinnich-nadoru/
10. BENCSIKOVÁ, Beatrix, a kol. 68Ga-DOTATOC PET/CT vyšetření u pacie nta s gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyš etření v České republice. *Klinická onkologie* [online]. 2019, 32(5): 390-392. [cit. 2022-03-23]. ISSN: 2570-8791. Dostupné z: https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2019-10-15-5/68ga-dota-toc-pet-ct-vysetreni-u-pacienta-s-gastroenteropankreatickym-neuroendok/
11. ADAM, Jan, Jan KADEŘÁVEK, Filip KUŽEL, Jiří VAŠINA a Zdeněk ŘEHÁK. Současné trendy ve využívání PET radiofarmak v onkologické diagnostice. *Klinická onkologie* [online]. 2014, 27(1): 129-136. [cit. 2022-03-23]. ISSN: 2570-8791. Dostupné z: https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2014-06-15-supplementum-1/soucasne-trendy-ve-vyuzivani-pet-radiofarmak-k-onkologicke-diagnostice/
12. TÁBORSKÁ, Kateřina. Somatostatinová receptorová scintigrafie 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC první klinické zkušenosti v České republice. *Nukleární Medicína* [online]. 2012, 1: 7-12. [cit. 2022-04-26]. ISSN: 1803-6597. Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/nuklearni-medicina/2012-1/somatostatinova-receptorova-scintigrafie-99mtc-edda-hynic-toc-prvni-klinicke-zkusenosti-v-ceske-republice-39629

13. GABRIEL, Michael, Clemens DECRISTOFORO, et al. An Intrapatient Comparison of 99mTc-EDTTA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for Diagnosis of Somatostatin Receptor-Expressing Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2003, 44: 708-716. [cit. 2022-04-12]. ISSN: 2159-662X. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732671/
14. PACAK, Karel a David TAIEB. *Diagnostic and therapeutic nuclear medicine for neuroendocrine tumor* [online]. Basel: Birkhauser, 2017. [cit. 2022-05-03]. ISBN 978-3-319-46038-3 Dostupné z: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-46038-3
15. SÚKL. *Souhrn údajů o přípravku Octreotide Teva 10 mg* [online]. 2019, datum poslední revize 20.9.2021. [cit. 2022-04-27]. Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?code=0243404&tab=texts
16. VLIET, EV, et al. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology* [online]. 2013, 97(1): 74-85. [cit. 2022-04-27]. ISSN: 1423-0194. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237390/
17. SÚKL. *Souhrn údajů o přípravku EndolucinBeta 40 GBq/ml* [online]. Datum revize 6.7.2016. [cit. 2022-04-27]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/endolucinbeta-epar-product-information_cs.pdf
18. PRCHALOVÁ, Dana, Tereza KRÁČMEROVÁ, a kol. *Problematika dozimetrie v cílené radionuklidové terapii: Identifikace aktuálních dostupných forem cílené radionuklidové terapie v ČR s ohledem na evropský vývoj, přehled literatury či existujících doporučení a postupů* [online]. Praha, 2017 [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/ZAVERECNA_ZPRAVA_-_reserse_-_final_TK.pdf

19. KWEKKEBOOM D. J., et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy and survival. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2008, 26(13): 2124-30. [cit. 2022-03-30] ISSN: 2124-2130. Dostupné z: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.2553
20. LANČOVÁ, Lucie. *Místní radiologický standard číslo 206/verze 2. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole.* Platné od 1.3.2022. Praha, 2022.
21. SÚKL. *Souhrn údajů o přípravku Lutathera injection 370 MBq/ml*. Datum poslední revize 06/2021. [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/lutathera.pdf
22. ROLLEMAN, Edgar J., Marleen MELIS, Roelf VALKEMA, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2010, 37(5): 1018-1031. [cit. 2022-05-01]. ISSN: 1619-7089. Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-009-1282-y#citeas
23. HOPE, Thomas, et al. NANETS/SNMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2019, 60(7): 937-943. [cit. 2022-04-30]. ISSN: 2159-662X. Dostupné z: https://jnm.snmjournals.org/content/60/7/937
24. FELTL, David, Jakub CVEK a Lukáš KNYBEL. *Stereotaktická radioterapie*. Praha: Mladá fronta, 2019. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4959-7.
25. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. První vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

26. ESSER, Jan-Paul, E.P. KRENNING, et al. Comparison of [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate and [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotide: which peptide is preferable for PRRT?. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2006, 33(11): 1346-1351. [cit. 2022-04-28]. ISSN: 1619-7089. Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-006-0172-9
27. Vyhláška č. 422/2016 Sb. § 3: *Vyhláška o radiační ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje*. In: Sbírka zákonů České republiky. 14.12.2016. [cit. 2022-02-02]. Dostupné z: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2016-422#cast2
28. MIHÁL, Vladimír. Proč a jak psát kazuistiku. *Pediatrie pro praxi* [online]. 2003, 3: 149-151. [cit. 2022-04-24]. ISSN: 1803-5264. Dostupné z: https://pediatriepropraxi.cz/pdf/mihal-kazuistika.pdf
29. HENDL, Jan. *Kvalitativní výzkum: základní teorie, metody a aplikace.* Čtvrté, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Portál, 2016. ISBN 978-80-262-0982-9.
30. MAREŠ, Jiří. *Tvorba případových studií pro výzkumné účely*. *Pedagogika* [online]. 2015, 65(2): 113-142. [cit. 2022-04-30]. ISSN: 2336-2189. Dostupné z: https://pages.pedf.cuni.cz/pedagogika/?p=11212
31. DE KEIZER, Bart, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2008, 35(4): 749–755. [cit. 2022-05-01]. ISSN: 1619-7089. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18210106/

32. TEUNISSEN, Jaap JM, et al. Quality of Life in Patients With Gastroenteropancreatic Tumors Treated With [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2004, 22(13): 2724-2729. [cit. 2022-04-16]. ISSN: 1527-7755. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226340/
33. VAN ESSEN, Martijn, et al. Salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2010, 51(3): 383-390. [cit. 2022-05-02]. ISSN: 1527-7755. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20150247/
34. VALKEMA, Roelf, Stanislas A. PAUWELS, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with 90Y-DOTA0, Tyr3-octreotide and 177Lu-DOTA0, Tyr3-octreotate. *Journal of Nuclear medicine* [online]. 2005, 46(1): 83-91. [cit. 2022-04-26]. ISSN: 1527-7755. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15653656/
35. RAYMOND, Eric, Laetitia DAHAN, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2011, 364(11): 501–513. [cit. 2022-05-03]. ISSN: 1533-4406. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306237/

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Možnosti aplikace infúze – Gravitační metoda (A) (Převzato z [23]) 34

Obrázek 2 – Možnosti aplikace infúze – Pumpová metoda s lahvičkou (B) (Převzato z [23]) 35

Obrázek 3 – Možnosti aplikace infúze – Metoda za použití lineárního dávkovače (C) (Převzato z [23]) 35

Obrázek 4 – Měření dávkového příkonu v jednom metru (Vlastní zdroj) 37

Obrázek 5 – Nastavení parametrů v záložce „Series information“ (Vlastní zdroj) 42

Obrázek 6 – Nastavení parametrů v záložce „Camera parameters“ (Vlastní zdroj) 43

Obrázek 7 – Nastavení parametrů v záložce „Stop conditions“ (Vlastní zdroj) 44

Obrázek 8 – Zobrazení nastavení pacienta na náhledovém monitoru (Vlastní zdroj) 45

Obrázek 9 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 63

Obrázek 10 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 63

Obrázek 11 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 68

Obrázek 12 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 68

Obrázek 13 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 72

Obrázek 14 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 73

Obrázek 15 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 76

Obrázek 16 – Nález na poterapeutické scintigrafii po třetím cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 76

Obrázek 17 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po prvním a druhém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 80

Obrázek 18 – Nález na poterapeutických scintigrafiích po třetím a čtvrtém cyklu (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 80

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 – Tabulka klasifikačních parametrů pro NET gastroenteropankreatického původu (Převzato z [6])....14

Tabulka 2– Přehled údajů o emisi záření ^{177}Lu (Převzato z [17])..... 27

Tabulka 3 – Požadované laboratorní hodnoty před zahájením terapie (Převzato z [20]) 30

Tabulka 4 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 64

Tabulka 5 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 69

Tabulka 6 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 73

Tabulka 7 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 77

Tabulka 8 – Výsledky poterapeutické dozimetrie (Převzato z Interní databáze KNME FN Motol) 81