

# TERANOSTIKA U NUKLEARNOJ MEDICINI: DIJAGNOSTIKA I RADIONUKLIDNO LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA POMOĆU OBILJEŽENIH ANALOGA SOMATOSTATINA

---

**Bačić, Lovro**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:870776>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ  
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Lovro Bačić

TERANOSTIKA U NUKLEARNOJ MEDICINI: DIJAGNOSTIKA I  
RADIONUKLIDNO LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA POMOĆU  
OBILJEŽENIH ANALOGA SOMATOSTATINA

Završni rad

Rijeka, 2022.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY OF RADIOLOGIC TECHNOLOGY

Lovro Bačić

THERANOSTICS IN NUCLEAR MEDICINE: DIAGNOSTICS AND PEPTIDE RECEPTOR  
RADIONUCLIDE THERAPY WITH RADIOLABELLED SOMATOSTATIN ANALOGUES  
IN NEUROENDOCRINE TUMORS

Undergraduate thesis

Rijeka, 2022.

## Izveštće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

### Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci
Studij	Preddiplomski stručni studij radiološka tehnologija
Vrsta studentskog rada	Pregledni rad
Ime i prezime studenta	Lovro Bačić
JMBAG	0351009970

### Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Teranostika u nuklearnoj medicini: dijagnostika i radionuklidno liječenje neuroendokrinih tumora pomoću obilježenih analoga somatostatina
Ime i prezime mentora	Izv.prof.dr.sc. Neva Giroto, dr.med.
Datum predaje rada	26.06.2022.
Identifikacijski br. podneska	1864492698
Datum provjere rada	29.06.2022.
Ime datoteke	Završni rad Lovro Bačić.docx
Veličina datoteke	5.35 MB
Broj znakova	89028
Broj riječi	13 873
Broj stranica	58

### Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	
Ukupno	3%

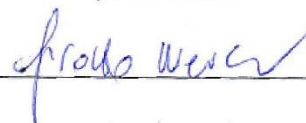
### Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	29.06.2022.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

29.06.2022.

Potpis mentora



Rijeka, 25. 4. 2022.

## Odobrenje nacrt završnog rada

Povjerenstvo za završne i diplomske radove Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci  
odobrava nacrt završnog rada:

TERANOSTIKA U NUKLEARNOJ MEDICINI: DIJAGNOSTIKA I RADIONUKLIDNO  
LIJEČENJE NEUROENDOKRINIH TUMORA POMOĆU OBILJEŽENIH ANALOGA  
SOMATOSTATINA: pregledni rad

THERANOSTICS IN NUCLEAR MEDICINE: DIAGNOSTICS AND PEPTIDE RECEPTOR  
RADIONUCLIDE THERAPY WITH RADIOLABELLED SOMATOSTATIN ANALOGUES IN  
NEUROENDOCRINE TUMORS: review

Student: Lovro Bačić  
Mentor: izv.prof.dr.sc. Neva Giroto, dr. med.  
Komentor: izv.prof.dr.sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija  
Preddiplomski stručni Radiološka tehnologija

Povjerenstvo za završne i diplomske radove

Predsjednik Povjerenstva



Pred. Helena Štrucelj, dipl. psiholog – prof.

## Sadržaj

<b>POPIS KRATICA</b> .....	5
<b>SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI (hrvatski)</b> .....	6
<b>SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI (engleski)</b> .....	7
<b>1. UVOD</b> .....	8
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE</b> .....	9
<b>3. METODE</b> .....	9
<b>4. TERANOSTIKA KAO DIO PERSONALIZIRANE MEDICINE</b> .....	10
<b>5. TERANOSTIKA U NUKLEARNOJ MEDICINI</b> .....	11
5.1. <i>PRIMJENA TERANOSTIKE U NUKLEARNOJ MEDICINI</i> .....	14
5.1.1. <i>BOLESTI ŠTITNJAJČE</i> .....	14
5.1.2. <i>TUMORI NEURALNOG GREBENA</i> .....	15
5.1.3. <i>RAK PROSTATE</i> .....	16
5.1.4. <i>HER2 POZITIVNI TUMOR DOJKE, JAJNIKA I ŽELUCA</i> .....	17
5.1.5. <i>HEPATOCELULARNI KARCINOM I JETRENE METASTAZE KOLOREKTALNOG KARCINOMA</i> .....	18
5.1.6. <i>B-STANIČNI NE-HODGKINOV LIMFOM (NHL)</i> .....	19
<b>6. TERANOSTIKA NEUROENDOKRINIH TUMORA</b> .....	20
6.1. <i>NEUROENDOKRINI TUMOR (NET)</i> .....	20
6.2. <i>TIPOVI NEUROENDOKRINIH TUMORA PREMA LOKALIZACIJI</i> .....	22
6.2.1. <i>GASTROENTEROPANKREATIČNI NET</i> .....	22
6.2.2. <i>NET PLUĆA</i> .....	25
6.3. <i>SOMATOSTATIN I NJEGOVI ANALOZI</i> .....	26
6.4. <i>DIJAGNOSTIKA NET-A POMOĆU SCINTIGRAFIJE SOMATOSTATINSKIH RECEPTORA</i> .....	27
6.4.1. <i>DIJAGNOSTIČKI RADIOFARMACI</i> .....	27
6.4.2. <i>IZVOĐENJE SPECT/CT-a I PET/CT-a U DIJAGNOSTICI NET-A</i> .....	29
6.4.2.1. <i>PRIPREMA PACIJENTA ZA SNIMANJE</i> .....	29
6.4.2.2. <i>PRIPREMA RADIOFARMAKA I SNIMANJE</i> .....	30
6.4.2.3. <i>INTERPRETACIJA NALAZA</i> .....	32
6.4.2.4. <i>DOZIMetriJA</i> .....	33
6.5. <i>RADIONUKLIDNA TERAPIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA</i> .....	34
6.5.1. <i>TERAPIJSKI RADIOFARMACI</i> .....	35
6.5.2. <i>RADIONUKLIDNA TERAPIJA POMOĆU <sup>177</sup>Lu-DOTATATE / <sup>90</sup>Y-DOTATOC</i> ....	36

6.5.2.1.	<i>ODABIR PACIJENATA ZA TERAPIJU</i> .....	36
6.5.2.2.	<i>OSOBLJE I PRIPREMA TERAPIJSKOG POSTUPKA</i> .....	37
6.5.2.3.	<i>PRIPREMA I APLIKACIJA RADIOFARMAKA</i> .....	38
6.5.2.4.	<i>NUSPOJAVE, KOMPLIKACIJE LIJEČENJA I PREPORUKE NAKON TERAPIJE</i> .....	40
6.5.2.5.	<i>REZULTATI LIJEČENJA</i> .....	41
6.5.2.6.	<i>DOZIMETRIJA</i> .....	42
<b>7.</b>	<b>NOVIJI TERANOSTIČKI PRISTUPI U LIJEČENJU NET-A</b> .....	<b>44</b>
	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>45</b>
	<b>LITERATURA</b> .....	<b>46</b>
	<b>PRIVITCI</b> .....	<b>55</b>
	<b>KRATAK ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>56</b>



## POPIS KRATICA

5-HIAA - 5-hidroksiindoloctena kiselina (engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*)

CgA – kromogranin A (engl. *chromogranin A*)

DOTATATE – DOTA-0-Tyr<sup>3</sup>-oktreotat

DOTATOC – DOTA-0-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-oktreotid

EDDA - etilen diamin N,N dioctena kiselina (engl. *ethylenediamine-N,N'-diacetic acid*)

FDG – fluordeoksiglukoza (engl. *fludeoxyglucose*)

HER2 – receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

HYNIC - hidrazino nikotinska kiselina (engl. *hydrazinonicotinic acid*)

LET – linearni prijenos energije (eng. *linear energy transfer*)

MAA – makroagregat humanog serumskog albumina (engl. *macroaggregated human serum albumin*)

MI – mitotski indeks (eng. *mitotic index*)

mIBG – metajodobenzilguanidin (engl. *metaiodobenzylguanidine*)

NET – neuroendokrini tumor (engl. *neuroendocrine tumor*)

NHL – ne-Hodgkinov limfom (engl. *non-Hodgkin lymphoma*)

NIS – natrij-jod (Na<sup>+</sup>/I) simporter

NSE - neuron-specifična enolaza (engl. *neuron-specific enolase*)

PPGL - feokromocitom i paragangliom (engl. *pheochromocytoma and paraganglioma*)

PRRT - receptorska radionuklidna terapija (engl. *peptide receptor radionuclide therapy*)

PSMA – prostatni specifični membranski antigen (engl. *prostate-specific membrane antigen*)

ROI – regija od interesa (engl. *region of interest*)

SIRT – selektivna interna terapija zračenjem (engl. *selective internal radiotherapy therapy*)

SSA – analog somatostatina (engl. *somatostatin analogue*)

SST - somatostatin

SSTR – somatostatinski receptor (engl. *somatostatin receptor*)

SUV – standardizirana vrijednost nakupljanja (engl. *standardized uptake value*)

T<sub>1/2</sub> – vrijeme poluraspada (poluživot)

WB – snimka cijelog tijela (engl. *whole-body scan*)



## SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI (hrvatski)

Teranostika (stopljenica riječi terapija i dijagnostika) je koncept koji u nuklearnoj medicini označava korištenje istog vektora (farmaka, odnosno molekule) usmjerenog na specifični molekularni cilj (membranski receptor ili metabolit) kojeg se obilježava dijagnostičkim i terapijskim radionuklidom. Takve se molekule, odnosno radiofarmaci, primjenjuju prvenstveno u onkološkim indikacijama, pri čemu se dijagnostički radionuklidi na istoj vektorskoj molekuli mogu zamijeniti terapijskim, sa svrhom destrukcije DNA tumorske stanice.

Neuroendokrini tumori su relativno rijetki tumori s manifestacijama koje variraju s obzirom na tumorom zahvaćen organ ili organe. Njihova karakteristika je što na svojoj staničnoj membrani pokazuju pojačanu ekspresiju receptora za somatostatin – neuropeptid čiji se obilježeni, duže živeći analozi koriste za dijagnosticiranje, praćenje bolesti i liječenje. Radionuklidno liječenje se zasniva na teranostičkom principu u kojem se na istoj specifičnoj vektorskoj molekuli dijagnostički radionuklidi ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ) zamijene terapijskim ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) koji zahvaljujući emisiji beta minus čestica mogu djelovati na organ(e) od interesa. Dijagnostički segment teranostike je vezan za pripremu, aplikaciju radiofarmaka pacijentima te snimanje gama i PET kamerama, i u njemu je uloga prvostupnika radiološke tehnologije jasno definirana. Terapijski dio je složeniji i u njemu sudjeluje tim stručnjaka koji uključuje liječnika specijalista nuklearne medicine, onkologa, medicinskog fizičara, medicinsku sestru i prvostupnika radiološke tehnologije čija je uloga u primjeni terapije manje poznata no u dijagnostičkom dijelu koji se i češće provodi, a prvenstveno se odnosi na rad u vrućem laboratoriju, pripremu radiofarmaka za injiciranje, pripremu pacijenta i prostora, no važna je i u drugim segmentima, pogotovo kada fizičar nije dostupan.

**Ključne riječi:** teranostika, neuroendokrini tumor, radionuklidno liječenje, PRRT, somatostatin

## SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI (engleski)

Theranostics (a portmanteau of words therapy and diagnostics) in nuclear medicine is a concept based on the use of the same molecule that is related to a specific molecular target (membrane receptor or metabolite) and labeled with diagnostic and therapeutic radionuclides. Such molecules, i.e., radiopharmaceuticals, are used primarily in oncological indications, in which diagnostic radionuclides attached to the same vector molecule can be replaced by therapeutic ones, to destroy the tumor cell DNA.

Neuroendocrine tumors are rare tumors with manifestations that vary depending on the tumor-affected organ or organs. Their characteristic is that they show increased expression of somatostatin receptors on their cell membrane. Somatostatin is a neuropeptide whose radiolabeled, longer-lived analogs are used for diagnosis, disease monitoring, and radionuclide therapy. Radionuclide therapy is based on the theranostic principle in which, on the same specific vector molecule, diagnostic radionuclides ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ) are replaced by therapeutic ones ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) which, thanks to beta minus radiation, interact with the organ(s) of interest. The diagnostic segment of theranostics is related to the preparation, application of radiopharmaceuticals to patients, and imaging with gamma and PET cameras. In this part, the role of the bachelor of radiological technology is clearly defined. The therapeutic segment is more complex and involves a team of experts including nuclear medicine specialists, oncologists, medical physicists, nurses, and bachelors of radiological technology, whose role in this segment is less recognized than in diagnostics which is performed more often. They are involved in work in a hot laboratory where radiopharmaceutical is prepared for injection, in patient and therapy room preparation, but is also important in other segments of this process, especially when the physicist is not available.

**Key words:** theranostics, neuroendocrine tumor, radionuclide therapy, PRRT, somatostatin

## 1. UVOD

Koncept teranostike je dio personalizirane medicine koja se definira kao primjena idealne terapije za pojedinog, individualnog pacijenta koja specifično djeluje na bolest dijagnosticiranu u određenom stadiju (1 – 4). U nuklearnoj medicini, začeci teranostike se vežu uz dijagnostiku određenih bolesti štitnjače pomoću radionuklida joda-123 ( $^{123}\text{I}$ ) ili joda – 131 ( $^{131}\text{I}$ ) i liječenju pomoću  $^{131}\text{I}$  (5). Mogućnosti teranostike godinama su se širile, tako da danas postoje radiofarmaci kojima se mogu dijagnosticirati i liječiti bolesti poput karcinoma prostate, jetrenih metastaza, tumora neuralnog grebena i dr. Posljednjih dvadesetak godina naročito se istražuju radiofarmaci kojima se omogućava detekcija i liječenje neuroendokrinih tumora i njihovih metastaza.

Evaluacija postojeće bolesti, kao i praćenje napretka liječenja u nuklearnoj medicini provodi se scintigrafijom, i to prvenstveno hibridnim tomografskim tehnikama – jednofotonskom emisijskom tomografijom/kompjutoriziranom tomografijom (single photon emission tomography/computed tomography, SPECT/CT) i pozitronskom emisijskom tomografijom/kompjutoriziranom tomografijom (positron emission tomography/ computed tomography, PET/CT) uz odgovarajuće radiofarmake. Osim radiofarmaka i tehnika snimanja, ključno u izvođenju teranostike je i osoblje. Uz liječnike specijaliste nuklearne medicine, u procesu aktivno sudjeluju i prvostupnici radiološke tehnologije, naročito u dijagnostičkom segmentu. U terapijskom, osim liječnika učestvuju i medicinske sestre i fizičari, a također i prvostupnici radiološke tehnologije, iako njihova uloga za sada nije jasno definirana.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Ciljevi ovog istraživanja su prikazati sadašnju ulogu radionuklidima obilježenih analoga somatostatina u dijagnostici, a naročito liječenju neuroendokrinih tumora, odnosno teranostici te definirati ulogu prvostupnika radiološke tehnologije u izvođenju odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Hipoteza je da je dijagnostika, odnosno dijagnostički dio teranostike neuroendokrinih tumora već potvrđene vrijednosti, dok u terapijskom segmentu iskustva još uvijek nedostaju, pogotovo u našoj zemlji. Druga hipoteza je, u skladu s prvom, da je uloga prvostupnika radiološke tehnologije u dijagnostičkom procesu jasna, ali u terapijskom ovisi o lokalnim uvjetima i treba je definirati.

## **3. METODE**

Pretraživanje literature provedeno je istraživanjem PubMed, Hrčak i Google Scholar baza podataka, internetskih stranica Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (EANM – European Association of Nuclear Medicine) i Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA - International Atomic Energy Agency). Pri odabiru znanstvenih radova korištene su ključne riječi iz uvoda (teranostika, neuroendokrini tumori, radionuklidno liječenje, PRRT, somatostatin). Uključeni su istraživački i pregledni radovi te knjige i druge stručne publikacije vezane uz ključne riječi i temu rada.

Prikupljena literatura prilagođena je ciljevima rada i usmjerena je na potkrepljivanje postavljenih hipoteza, a posebno je istraženo postoje li radovi u kojima je opisana uloga radiološkog tehnologa u teranostici neuroendokrinih tumora.

#### 4. TERANOSTIKA KAO DIO PERSONALIZIRANE MEDICINE

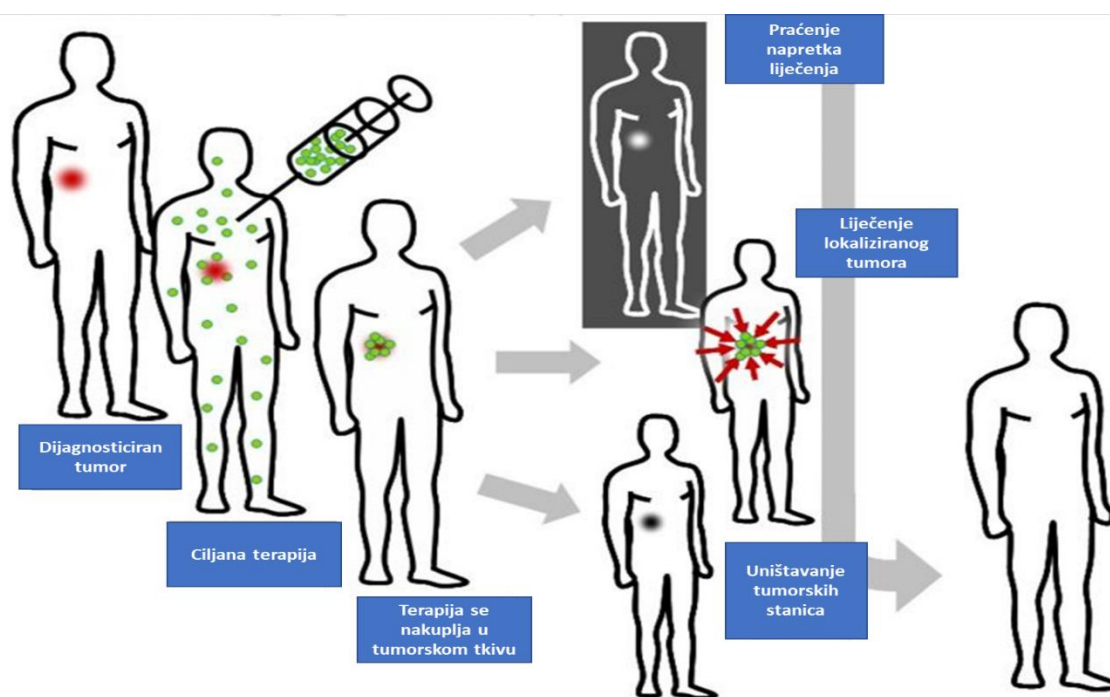
Personalizirana medicina je noviji medicinski pristup prema kojem se kliničke odluke vezane uz liječenje bolesnika donose na temelju karakteristika njegovog organizma i same bolesti, uključujući genetsku osnovu (1). Radi se o modelu koji „omogućuje identifikaciju osnovnog uzroka bolesti te njegovo uklanjanje, produljenje života, ponekad i potpuno izlječenje“ (4), a uključuje terapiju u potpunosti prilagođenu pacijentu, odnosno vrsti i stadiju oboljenja (2).

Jedan od aspekata personalizirane medicine je dijagnostičko-terapijski koncept koji se bazira na uparivanju dijagnostičkih i terapijskih agensa usmjerenih na isti molekularni cilj (3) koji se naziva teranostika. Pojam nastaje kombinacijom riječi terapija i dijagnostika (stopljenica), a začeci sežu od 1900. godine kad je utemeljitelj kemoterapije, P. Ehrlich, kreirao postulat o stvaranju „magičnog metka“ (od eng. *magic bullet*) – specijalnih lijekova koji bi uništavali uzročnike bolesti bez oštećenja zdravog tkiva (3). Iako je koncept dijagnostike i liječenja bolesti štitnjače radioaktivnim jodom u nuklearnoj medicini poznat od 40.-tih godina prošlog stoljeća, teranostika se prvi put kao termin spominje 2002. godine kad je John Funkhouser, glavni izvršni direktor tvrtke PharmaNetics, opisao poslovni model koji je uključivao razvoj dijagnostičkih testova koji su izravno povezani s primjenom specifičnih terapija (6). Sukladno tome, pojam teranostika se odnosi na bilo kakvo uparivanje dijagnostičkih i terapijskih agensa za specifičnu bolest. Primjer teranostičkog pristupa je liječenje onkoloških pacijenata ciljanom terapijom (tzv. „pametnim lijekovima“). Nakon biopsije ili operacije, uzorak bolesnog tkiva se testira na pojavnost pojedinih ciljanih molekula (7), a terapija je usmjerena prema specifičnim molekularnim čimbenicima koji su uključeni u rast tumorske stanice. Na taj način se smanjuje toksičnost terapije jer je djelovanje terapije znatno selektivnije u odnosu na klasičnu kemoterapiju (8).

## 5. TERANOSTIKA U NUKLEARNOJ MEDICINI

Produljenje životnog vijeka dovelo je do novih izazova u domeni onkologije. Zbog starije životne dobi, a shodno tome i učestalijih kroničnih komorbiditeta (9), pacijenti oboljeli od malignoma teže podnose konvencionalnu onkološku terapiju (kemoterapiju i radioterapiju) (5). Iz tih razloga javlja se potreba za novim terapijskim pristupom koji je manje toksičan za zdrava tkiva, a koji ima veći razorni učinak na bolesna tkiva.

Molekularno oslikavanje (od engl. *molecular imaging*) je dijagnostički model koji pruža detaljne snimke metaboličkih procesa unutar pacijentova tijela na molekularnoj i staničnoj razini (10). Za razliku od konvencionalnih radioloških pretraga kojima se rekonstruiraju prvenstveno slike anatomskih presjeka tijela, molekularno oslikavanje pruža uvid u funkcionalnost fizioloških i patoloških procesa u tijelu. Ovakav pristup je najbolje zaživio u onkologiji i nuklearnoj medicini te je omogućio bolje praćenje tijeka bolesti, kao i izradu novih lijekova i terapija (Slika 1) (9, 10).

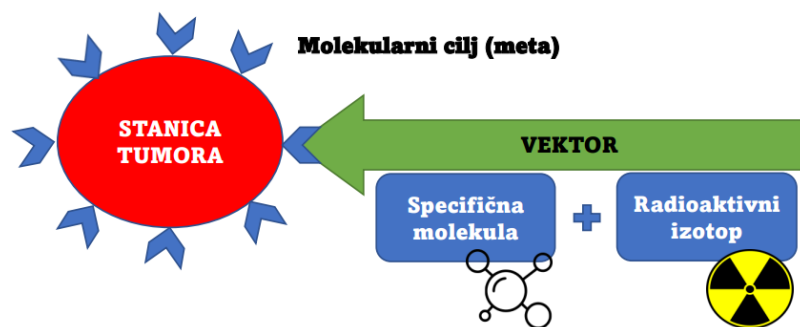


Slika 1. Ilustracija molekularnog oslikavanja i liječenja tumorskih stanica

Izvor: Kristian Molhave. The Opensource Handbook of Nanoscience and Nanotechnology. 2006

U nuklearnoj medicini, oslikavanje određenog organa bazira se na uporabi radiofarmaka – radioaktivnih izotopa (radionuklida) povezanih sa specifičnim molekulama

(farmacima) koje se selektivno nakupljaju u ciljanom organu. Ti su radionuklidi emiteri gama zračenja, pa se distribucija radiofarmaka u tijelu može snimiti gama kamerama. Terapija se odvija na sličan način: zbog specifičnog kemijskog i/ili biološkog afiniteta, radiofarmaci se nakupljaju u stanicama bolesnog tkiva koje se određenim ionizirajućim zračenjem nastoji uništiti (11), ali su u tu svrhu obilježeni radionuklidima drugačijih svojstava, koji emisijom beta minus ili alfa čestica mogu direktno uništavati tumorsko tkivo. Teranostika u nuklearnoj medicini uključuje kombinaciju dijagnostičkog i terapijskog agensa (radionuklida) na istom vektoru (farmaku), usmjerenog na istu metu, odnosno molekularni cilj (Slika 2). Meta, odnosno cilj, je molekularna struktura na koju se radiofarmaci vežu i time daju dijagnostičku informaciju i/ili postižu terapijski učinak na stanicu.



Slika 2. Princip teranostike u nuklearnoj medicini

Dijagnostički i terapijski radiofarmaci koji imaju afinitet prema istoj staničnoj strukturi ili biološkom procesu nazivaju se teranostički parovi (10, 11). Osnovna razlika između dijagnostičkog i terapijskog segmenta teranostičkog para jest u radionuklidu koji je u prvom slučaju gama, a u drugom alfa ili beta minus emiter.

U standardnoj dijagnostici se koriste radionuklidi sa što kraćim vremenom poluraspada ( $T_{1/2}$ ) koji se mogu detektirati izvan tijela pacijenta, a istome ne predaju značajniju dozu zračenja (11). Radi se o gama emiterima, kao što su  $^{99m}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 6,08\text{h}$ ),  $^{123}\text{I}$  ( $T_{1/2} = 13,2\text{h}$ ) i  $^{111}\text{In}$  ( $T_{1/2} = 67\text{h}$ ) (11), čije nestabilne jezgre pri prijelazu u stabilno stanje emitiraju gama zračenje. Osim njih, u pozitronskoj emisijskoj tomografiji koriste se pozitronski emiteri, kao npr.  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 110\text{ min}$ ),  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 67,6\text{ min}$ ),  $^{13}\text{N}$  ( $T_{1/2} = 10\text{ min}$ ),  $^{11}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 20\text{ min}$ ) (12). Oni su redom ciklotronski proizvodi čija se akumulacija u tkivu detektira nakon što se pozitron ( $\beta^+$  čestica) anihilira sa slobodnim elektronom, prilikom čega



dolazi do transformacije materije u dvije gama zrake visoke energije koje se emitiraju pod kutem od 180 stupnjeva. Kako je ciklotronski sustav često nedostupan, a pozitronski emiteri imaju kratko vrijeme poluraspada, njihovo korištenje ponekad predstavlja financijski i logistički izazov (12).

Radionuklidna terapija bazira se na primjeni radionuklida koji oslobađaju energiju emisijom čestičnog zračenja, prvenstveno alfa ( $\alpha$ ) i beta ( $\beta^-$ ) minus čestica. Njihovo djelovanje na tkivo opisano je linearnim prijenosom energije (LET – od eng. *linear energy transfer*) (13), odnosno vrijednošću koja predstavlja količinu energije (keV) koju ionizirajuća čestica otpušta u materiju po jedinici puta ( $\mu\text{m}$ ) (14).

Tablica 1. Vrijednost linearnog prijenosa energije ovisno o vrsti zračenja.

VRSTA ZRAČENJA	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )
Gama zračenje ( $^{60}\text{Co}$ )	0.2
X-zračenje (250 kVp)	2.0
Protoni (10 MeV)	4.7
Alfa čestice (2.5 MeV)	166
Elektroni – beta minus čestice (1 MeV)	0.25

Izvor: D.L. B, Humm JL, Todd-Pokropek A, Aswegen A van. Nuclear Medicine Physics. A Handbook for Teachers and Students.

Na Tablici 1 prikazane su različite vrijednosti LET-a ovisno o vrsti čestičnog ili elektromagnetnog zračenja. Vrijednost LET-a daje informaciju je li određena vrsta zračenja upotrebljiva u dijagnostičke i/ili terapijske svrhe.  $\beta^-$  emiteri oslobađaju čestice srednjih energija (0.1 – 1 MeV), što posljedično znači da će proboj kroz apsorber biti veći, ali LET manji (npr.  $\beta^-$  minus čestica prelazi put od 12 mm u vodi, a LET iznosi  $< 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) (13). Kliničkim razvojem i istraživanjem terapijskog potencijala alfa emitera otkrivene su nove mogućnosti u liječenju malignoma. Alfa raspadom oslobađa se čestica sastavljena od 2 protona i 2 neutrona (alfa čestica) i energija od 2 do čak 9 MeV. Kako se radi o težoj jezgri, ona u apsorberu prijeđe kraći put (50 - 100  $\mu\text{m}$ ), što rezultira visokim LET-om (50–230 keV/ $\mu\text{m}$ ) na izložene stanice (15).

Sukladno navedenom,  $\beta^-$  emiteri uzrokuju djelomičnu ionizaciju i oštećenje DNA. Oštećenje uključuje lom jednog lanca (eng. *single-strand break*), ponekad oba lanca (eng. *double-strand break*), kemijske promjene baza DNA i greške unakrsnog vezanja DNA-

protein (16). Nadalje, zbog dugačkog puta kojeg u tkivu prevale  $\beta^-$  čestice, moguće je stvaranje *crossfire* učinka (od eng. *crossfire effect*) – ozračenja stanica koje nisu od primarnog interesa (16).

S druge strane, alfa čestica ostavlja znatno razornije posljedice na ozračeno tkivo. Uzrokuje lomove dvostruke zavojnice i kemijske modifikacije slabije sposobnosti za reparaciju (17). Zbog kraćeg dometa i destruktivnijih radiobioloških svojstava, deponira veću energiju na manji broj stanica. Stoga se alfa emiteri češće primjenjuju u liječenju manjih primarnih tumora, mikrometastaza i minimalne rezidualne bolesti (16, 17).

## 5.1. PRIMJENA TERANOSTIKE U NUKLEARNOJ MEDICINI

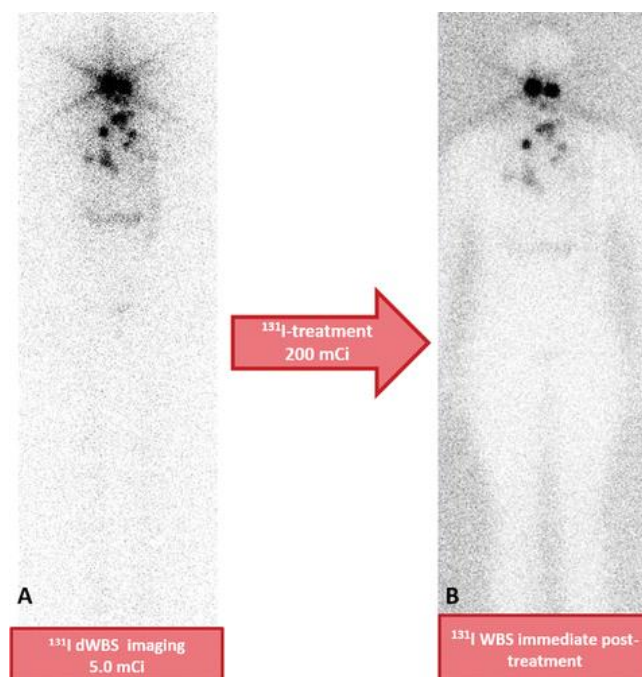
### 5.1.1. BOLESTI ŠTITNJAČE

Principi teranostike u nuklearnoj medicini se koriste od četrdesetih godina 20. stoljeća, otkad je uvedena radionuklidna dijagnostika i terapija bolesti štitnjače. Teranostika bolesti štitnjače temelji se na vezanju za  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simporter (NIS) – glikoprotein koji posreduje u aktivnom transportu joda u štitnjaču i neke druge organe (želudac, žlijezde slinovnice, tanko crijevo, dojku) (9, 18). U štitnjači NIS ima ključnu ulogu u biosintezi hormona štitnjače na način da omogućava unos joda u tireocite.

Prema tome, aplikacija  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehtetata,  $^{123}\text{I}$  ili  $^{131}\text{I}$  koji se najčešće koriste u dijagnostici bolesti štitnjače jer se u tireocite prenose aktivnim transportom pomoću NIS-a, omogućuje vizualizaciju dijela metabolizma joda, odnosno molekularno oslikavanje tog procesa. Posredno se prikazuje funkcionalno tkivo štitnjače, odnosno veličina i funkcija ev. čvorova, dokazuju i procjenjuju poremećaji štitnjače (hipertireoza i hipotireoza) te dijagnosticiraju upalne bolesti štitnjače (18).

Aplikacijom joda-131 je moguća i terapija bolesti štitnjače. Njegova dvojna funkcija jest u fizikalnom raspadu kojim se emitiraju i gama zrake (energije od 364 keV) i  $\beta^-$  čestice (energije od 610 keV). Primjenjuje se oralno, u formi natrijeva jodida ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ), a dijagnostička primjena razlikuje se od terapijske po aktivnosti koja se aplicira. Koristi se za liječenje hipertireoze, karcinoma štitnjače i njegovih presadnica (Slika 3) (4, 18). Osim kod ovih bolesti, jod - 131 se koristi nakon kirurškog odstranjenja tkiva štitnjače kako bi se uništile zaostale stanice nakon operacijskog zahvata. U dijagnostici se zbog duljeg vremena

poluraspada i posljedično visokog radijacijskog opterećenja zamjenjuje jodom-123 koji ima bolja fizikalna svojstva.



Slika 3. Prikaz plućnih i medijastinalnih metastaza pomoću radiojodne ( $^{131}\text{I}$ ) scintigrafije cijelog tijela prije (A) i neposredno nakon liječenja radioaktivnim jodom (B) (3)

### 5.1.2. TUMORI NEURALNOG GREBENA

U teranostici tumora neuralnog grebena koriste se analog norepinefrina (mIBG – metajodobenzilgvanidin) obilježen radioaktivnim jodom ( $^{131}\text{I}$  i  $^{123}\text{I}$ ) (19). Ovaj radiofarmak pokazuje visoku osjetljivost ( $> 90\%$ ) i specifičnost ( $> 95\%$ ) u otkrivanju tumora koji potječu iz neuralnog grebena, kao i kod njegovih sekundarizama, naročito kod neuroblastoma, feokromocitoma i paranaglioma (3).

#### 5.1.2.1. NEUROBLASTOM

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni malignom dječje dobi. Može se razviti duž simpatičkog lanca, od vrata do zdjelice, a najčešće u nadbubrežnoj žlijezdi (19). Uobičajeno liječenje neuroblastoma uključuje kirurško odstranjenje tumora u kombinaciji s (kemo)radioterapijom (20). Zbog slabog fiziološkog nakupljanja mIBG-a u kostima i koštanoj srži, teranostika neuroblastoma  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  – mIBG-om omogućuje ne samo detekciju i

liječenje neuroblastoma, nego i njegovih najčešćih sekundarizama (20). Istraživanja Hoefnagela i suradnika (21) pokazala su da se radionuklidna terapija neuroblastoma može provesti u neoadjuvantne svrhe čime se tumor dovodi u operabilni stadij. Prema recentnijem istraživanju De Krakera i sur. (22), kombinacija predoperativne radionuklidne terapije i kirurškog odstranjenja primarnog tumora je uspješni model liječenja (uspješnost 73%), kod visokorizične, primarno inoperabilne, metastatske bolesti. Uvođenjem radiofarmaka kompatibilnih za snimanja PET/CT kamerama kao što su  $^{124}\text{I}$ -mIBG,  $^{18}\text{F}$ -mFBG,  $^{18}\text{F}$ -FDG i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA peptidi, očekuje se napredak u teranostici neuroblastoma, no njihova se uloga još istražuje (23).

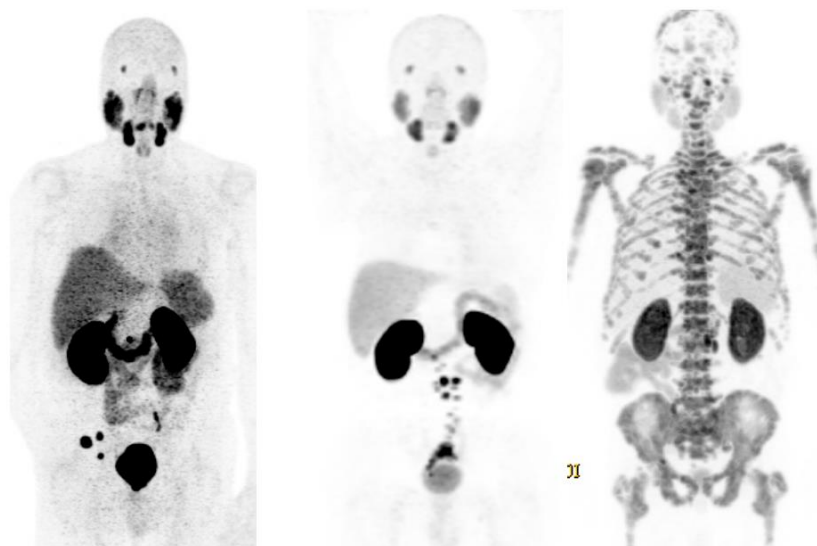
#### 5.1.2.2. *FEOKROMOCITOM I PARAGANGLIOM*

Feokromocitom i paragangliom (zajedno PPGL – od eng. pheochromocytoma and paraganglioma) su rijetki neuroendokrini tumori čija je radionuklidna molekularna terapija i dalje predmet istraživanja. Već je dokazana uspješnost dijagnostike i liječenja teranostičkim parom  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -mIBG -om, no ovi tumori sadrže i receptore za somatostatin, pa se mogu koristiti radiofarmaci koji se vežu i za njih. U konvencionalnoj nuklearnoj medicini kao dijagnostički radiofarmak koristi se tehnecijem obilježen derivat nikotinske kiseline ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  EDDA Hynic-Toc), a u pozitronskoj emisijskoj tomografiji galijem-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) obilježeni analozi somatostatina ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC, DOTA-TOC, DOTA-TATE), a čija je primjena dala izvrsne rezultate u dijagnostici i odabiru pacijenata za radionuklidno liječenje preko receptora (engl. peptide receptor radionuclide therapy, PRRT), kao potencijalnu alternativu teranostici s  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -mIBG (24). Radionuklidna terapija peptidnih receptora korištenjem navedenih analoga obilježenih s  $^{90}\text{Y}$  ili  $^{177}\text{Lu}$  pokazala se obećavajućom u liječenju PPGL-a uz poboljšanje kliničkih simptoma i kontrolu bolesti, bez značajnije bubrežne ili hematološke toksičnosti (24).

#### 5.1.3. *RAK PROSTATE*

Rak prostate je najčešći maligni tumor u muškaraca. Unatoč dobroj prognozi za pacijente čija je bolest otkrivena u ranijim stadijima, prognoza raka prostate kod metastatske bolesti je loša (petogodišnje preživljenje iznosi oko 30%) (3). Epitel prostate u zdravih ljudi proizvodi prostata specifični membranski antigen (PSMA). U stanicama karcinoma prostate i

njegovih sekundarizama postoji prekomjerna ekspresija PSMA, što se koristi u dijagnostici i liječenju (25). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je nedavno odobrila dva različita PSMA radiofarmaka za pozitronsku emisijsku tomografiju,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (trgovački naziv Illuccix®) i  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (trgovački naziv Pylarify®). Dijagnostika raka prostate PET/CT-om ima umjerenu osjetljivost, ali vrlo visoku specifičnost za identifikaciju tumorom zahvaćenih limfnih čvorova u zdjelici (Slika 4) (26).



Slika 4. Pozitronska emisijska tomografija s  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Vidljive metastaze u kostima zdjelice (lijevo), metastaze u zdjelničnim i retroperitonealnim limfnim čvorovima (sredina) i difuzne koštane metastaze (desno).  
Izvor: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) PET Scan

Radionuklidna terapija raka prostate za sada se bazira na uporabi lutecijem-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) obilježenog PSMA. Osim njega, u svrhu istraživanja se koristi i alfa emiter aktinij-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ), međutim još nije u široj kliničkoj uporabi. Navedeni radiofarmaci postižu uspjeh kod uznapredovanog, PSMA pozitivnog raka prostate i prema dosadašnjim istraživanjima (30, 31) pokazuju visoku učinkovitost u produljenju života oboljelih.

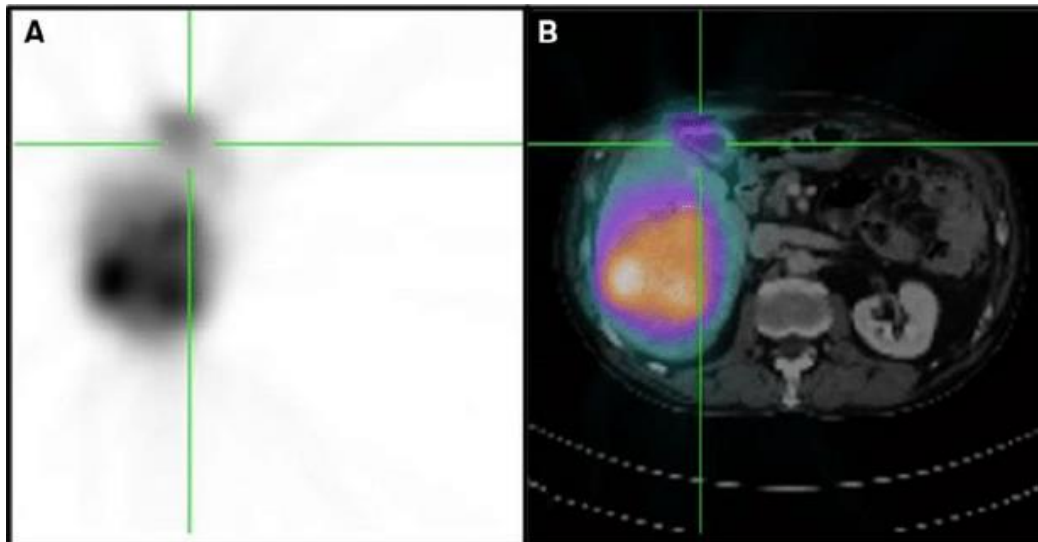
#### 5.1.4. HER2 POZITIVNI TUMOR DOJKE, JAJNIKA I ŽELUCA

Receptori za humani epidermalni faktor rasta 2 (engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) su tumorski biljezi prisutni kod pojedinih vrsta malignoma (dojke, jajnika i želuca). Danas se u liječenju takvih tumora koriste monoklonska protutijela (trastuzumab, pertuzumab) i konjugat protutijela i lijeka (trastuzumab emtanzin) što je primjer biološkog

ciljanog liječenja (29). U nuklearno medicinskoj dijagnostici HER2 pozitivnih tumora koristi se cirkonijem-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) obilježeni trastuzumab ( $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab), dok se u terapijske svrhe radiofarmaci još istražuju. Radionuklidna terapija s beta i alfa česticama obilježenim trastuzumabom ( $^{177}\text{Lu}$ -trastuzumab i  $^{227}\text{Th}$ -trastuzumab) u budućnosti bi mogla biti opcija u palijativnom liječenju (32, 33).

#### 5.1.5. HEPATOCELULARNI KARCINOM I JETRENE METASTAZE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Jetra je često sjelo metastaza, posebno karcinoma gastrointestinalnog (GI) trakta. Kod pacijenata koji nisu kandidati za kirurški zahvat i/ili ne podnose sistemsku kemoterapiju moguća je selektivna interna terapija zračenjem (engl. Selective internal radiation therapy, SIRT) odnosno radioembolizacija. Radi se o terapiji mikrosferama obilježenim itrijem-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) koja se pokazala učinkovitom u produljenju petogodišnjeg preživljavanja (31). Prije terapije izvodi se CT ili MR angiografija kojom se prikazuju arterije koje ulaze u jetru te se bira najbolji položaj katetera za liječenje tumora (32). Zatim se u hepatalnu arteriju apliciraju tehnecijem-99m obilježene čestice albumina (engl. *macro aggregated albumin*,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA), koje se inače koriste za perfuzijsku scintigrafiju pluća. Čestice MAA imaju karakteristike slične mikrosferama i imaju trojnu funkciju. Prva je otkrivanje mogućeg *shunt-a*, odnosno akumulacije radiofarmaka izvan jetre koja bi mogla štetiti pacijentu (33). Nadalje, moguće je otkrivanje patološke vaskularizacije koja se eventualno nije prikazala na angiografiji (Slika 5), a treća je funkcija ove scintigrafije izračun ukupne doze koju će primiti tumorska masa u odnosu na zdravo tkivo jetre (33), što je u korelaciji s ishodom liječenja. Nakon toga se na isti način apliciraju mikrosfere obilježenim itrijem-90.



Slika 5. Planarna scintigrafija i SPECT/CT (aksijalni presjek) s ekstrahepatalnom akumulacijom  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA u žučnom mjehuru (36).

#### 5.1.6. B-STANIČNI NE-HODGKINOV LIMFOM (NHL)

Ne-Hodgkinovi limfomi su heterogena skupina karcinoma koju karakterizira patološka proliferacija monoklonskih protutijela bijelih krvnih stanica (limfocita) u dijelovima limfnog sustava (34). U 90% slučajeva se radi o B-staničnim limfomima koji na membranama stanica nose CD20 antigen (tumorski biljeg) (34). S obzirom na mogućnost vezanja antitijela na ove antigene, razvijene su biološke terapije kojima se nastoji dovesti do uništenja limfocita kod kojih je taj biljeg prisutan. Jedna od mogućih terapija je radioimunoterapija. Prisustvo CD20 moguće prikazati snimanjem s jodom-131 obilježenim CD20 antitijelom - tositumomabom, a liječenje provesti Y-90-obilježenim analogom, ibritumomab-tiuxetanom (Zevalin) (35,36). Učinak radionuklidne terapije Zevalinom iznosi 80%, a kod čak 30% pacijenata očekivan je potpuni odgovor (36).



## 6. TERANOSTIKA NEUROENDOKRINIH TUMORA

### 6.1. NEUROENDOKRINI TUMOR (NET)

Neuroendokrini tumori su nehomogena skupina malignih bolesti koja nastaje iz neuroendokrinih stanica. Karakteristika ovih stanica jest međusobna povezanost živčanih i endokrinih obilježja, odnosno otpuštanje hormona (endokrini odgovor) na signale iz živčanih stanica (37). Neuroendokrine stanice su vrlo rasprostranjene po tijelu, a nalaze se u endokrinim žlijezdama (hipofiza, paratireoidne žlijezde, štitnjača, gušterača) i u organima u kojima su identificirane stanice difuznog endokrinog sustava, npr. pluća i organi probavnog trakta (38). Svojstva živčanih stanica vidljiva su u prisustvu tzv. granula guste jezgre (od eng. *dense core granules*) koje pohranjuju monoamine (38), no od neurona se razlikuju po tome što nemaju sinapse. Endokrina svojstva odnose se na sintezu i izlučivanje monoamina.

NET-ovi mogu nastati gotovo u svim dijelovima tijela. Češći su u području gastrointestinalnog (GI) trakta, pluća i gušterače, a mogu nastati i unutar tkiva dojke, prostate, timusa, kože, grkljana, CNS-a, štitnjače i u organima urogenitalnog sustava (39, 40). Većina ovih tumora nastaje sporadično, ali povećani rizik postoji kod pacijenata s multiplom endokrinom neoplazijom tipa I (MEN-1), Sippleovim sindrom (MEN-2), von Hippel-Lindauovim sindromom, kod neurofibromatoze, tuberozne skleroze i kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom (42, 44).

Danas se koristi klasifikacija NET-ova prema lokalizaciji novotvorine i s obzirom na stupanj diferencijacije tumora (G1 – G3b) (40, 41). Histološki, stanice tumora stadija G1 ne razlikuju se značajno od zdravog okolnog tkiva i nemaju tendenciju ubrzanog širenja u okolna tkiva. Nasuprot tome, u stadiju G3 liječenje je znatno teže jer je bolest najčešće već proširena u okolne organe, a histološka slika više nije diferencirana. Petogodišnje preživljenje je u obrnuto proporcionalnoj vezi s dva prognostička parametra – mitotskim indeksom (MI) i proliferacijskim biljegom (Ki-67) (42) čije više vrijednosti odgovaraju lošijoj prognozi.

S obzirom da su dva najčešća sjela NET-a GI trakt i pluća, Svjetska zdravstvena organizacija izdala je 2019. i 2021. posebne klasifikacije tih tumora za navedene regije (47, 48). U klasifikaciji NET-ova pluća, osim proliferacijskog parametra (MI), razdioba se temelji na pojavnosti nekrotičnog tkiva (Tablica 2). Klasifikacija NET-ova GI trakta uključuje oba prognostička parametra (Tablica 3).

Tablica 2. Klasifikacija NET-ova pluća i timusa prema WHO (2021.) (43)

<b>Naziv tumora</b>	<b>Mitotski indeks (MI)</b>	<b>Prisutnost nekroze</b>
Karcinoid	<2	Nema
Atipični karcinoid	2 – 10	Vidljivi začeci nekroze
Kombinirani NEC i NSCLC	>10	Prisutna nekroza

NEC – neuroendokrini karcinom; NSCLC – karcinom pluća nemalih stanica (od eng. non-small cell lung carcinoma)

Tablica 3. Klasifikacija NET-ova gastrointestinalnog trakta prema WHO (2019.) (44)

<b>Terminologija</b>	<b>Stupanj diferencijacije</b>	<b>Mitotski indeks (MI)</b>	<b>Ki-67 indeks (%)</b>
NET, G1	Dobro diferenciran	<2	<3
NET, G2	Dobro diferenciran	2 – 20	3 – 20
NET, G3	Dobro diferenciran	>20	>20
SCNEC	Slabo diferenciran	>20	>20
LCNEC	Slabo diferenciran	>20	>20
MiNEN	Dobro ili slabo diferenciran	Varijabilno	Varijabilno

SCNEC – neuroendokrini karcinom malih stanica (od eng. small cell NEC); LCNEC - neuroendokrini karcinom velikih stanica (od eng. large cell NEC); MiNEN – kombinirani neneuroendokrini i neuroendokrini tumor (od eng. mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm)

Dijagnostika NET-a uključuje multidisciplinarnu suradnju specijalista različitih medicinskih područja (patologije, onkologije, kirurgije, radiologije, nuklearne medicine).

Tumorski markeri u dijagnostici NET-ova su obično hormoni ili amini koje izlučuju neuroendokrine stanice. Oni imaju izvjestan doprinos u postavljanju dijagnoze, ali ih se ne može koristiti bez dodatnih testova zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti u detekciji primarnog tumora ili za određivanje proširenosti bolesti (45). Najčešće korišteni tumorski markeri su kromogranin A (CgA) i 5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA).

Kromogranin A (CgA) je glikoprotein visoko zastupljen u sekretornim granulama neuroendokrinih tumora (46). Povišen je u serumu u 60 – 80% slučajeva NET-a, ali ima ograničenu osjetljivost od 63 do 80% i specifičnost od 72 do 85% (45). Lažno pozitivne rezultate mogu dati atrofični gastritis, pankreatitis, kronični hepatitis, ciroza jetre, oštećena funkcija bubrega, kronično zatajenje srca i dr. (38). Lažno negativni rezultati mogući su kod loše diferenciranih NET-ova (38). Drugi marker, 5-HIAA, je sekrecijski produkt serotonina sa specifičnošću od 90%, ali s vrlo niskom osjetljivošću (35 – 68%) u bolesnika s NET-om (47). Određuje se u 24 satnom urinu. Prije određivanja važno je izbjegavati voće poput banana, kivija, avokada (40) i lijekove poput paracetamola, heparina ili analoge somatostatina jer su uočeni lažno pozitivni i lažno negativni rezultati (49, 51).

Drugi biomarkeri su neuron-specifična enolaza (NSE) i pankreatični polipeptid. NSE se koristi kod atipičnih karcinoida, neuroendokrinog karcinoma (NEC-a) pluća i mikrocitoma, dok se pankreatični polipeptid koristi za praćenje i procjenu odgovora na buduće terapije NET-a gušterače (47). Specifični biomarkeri poput gastrina, kalcitonina, somatostatina, VIP-a, glukagona i dr. koriste se specifično za praćenje specifičnih podtipova neuroendokrinih tumora (47).

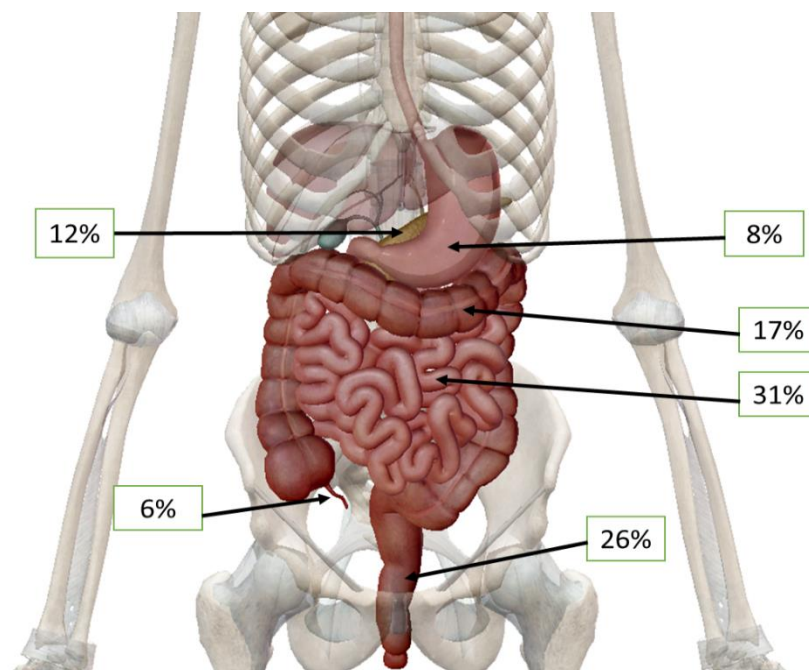
Slikovne dijagnostičke metode uključuju pregled ultrazvukom, radiološke (magnetsku rezonanciju, kompjuteriziranu tomografiju) i nuklearno medicinske (PET/CT i SPECT/CT) (40).

## *6.2. TIPOVI NEUROENDOKRINIH TUMORA PREMA LOKALIZACIJI*

Prema lokalizaciji i postotku učestalosti, najčešća sjela neuroendokrinih tumora su gastrointestinalni trakt (48%) i gušterača (9%) pa se svrstavaju u zasebnu skupinu - gastroenteropankreatični tumori (GEP) te pluća (25%).

### *6.2.1. GASTROENTEROPANKREATIČNI NET*

U probavnom traktu, najčešće su neuroendokrinim tumorom zahvaćeni tanko crijevo (30,8%), rektum (26,3%), debelo crijevo (17,6%), gušterača (12,1%), želudac (8,7%) i slijepo crijevo (5,7%) (Slika 6) (52, 53).



Slika 6. Učestalost neuroendokrinih tumora unutar probavnog trakta (Izvor: Visible Body. 3D Human Anatomy Atlas, 2013.)

Klinička slika GEP NET-a ovisi o organu koji je zahvaćen i hormonu koji se izlučuje. Simptomi su nespecifični; pacijenti se uglavnom žale na povremene probavne smetnje i nelagodu u području trbuha. Kod većih tumora može doći do intestinalne opstrukcije, a kod karcinoida lokaliziranog u GI traktu učestala je pojava karcinoidnog sindroma (48) koji se očituje dijarejom, hipertenzijom, navalom krvi u lice što uzrokuje crvenilo kože i drugim manifestacijama.

NET želuca je rijedak neuroendokrini tumor probavnog trakta. Postoje četiri tipa ovog tumora, podijeljena prema kliničko patološkim osobinama. Tip I ima najbolju prognozu, s vrlo niskom incidencijom metastaza (2 – 5%) (49) Tip II je povezan s Zollinger-Ellisonovim sindromom i ima sličnu prognozu tipu I. Osim prognoze, slična im je pojačana koncentracija CgA markera i vrlo nizak Ki-67 (<2%) (49). Tipovi III i IV smatraju se agresivnim tumorima, s čestim presadnicama, žarišnom nekrozom i lošom prognozom (49).

Tanko crijevo je najčešće sijelo neuroendokrinih tumora. Radi se o indolentim,

multifokalnim tumorima s čestim presadnicama u udaljene organe (50). U približno 89% slučajeva NET tankog crijeva je primarno lokaliziran u ileumu, 7% u jejunumu i 2% u dvanaesniku (50).

NET dvanaesnika ima karakteristiku da ne uzrokuje značajnije simptome, nego se u početnom stadiju otkriva slučajno, prilikom rutinskog pregleda. Postoji pet tipova NET-a dvanaesnika: gastrinom, somatostatinom, nefunkcionalni NET duodenuma, gangliocitni paragangliom i neuroendokrini karcinom duodenuma (50). Gastrinom i somatostatinom mogu se javiti sporadično ili u sklopu MEN 1 sindroma i zajedno su najučestaliji funkcionalni NET-ovi dvanaesnika (44, 54).

Simptomi NET-a ileuma i jejunuma su nespecifični, kao što je nejasna bol u trbuhu i gubitak težine (51), a prisutni su i kod drugih NET-ova GI trakta. Specifični lokalni simptomi su lokalizirana stenoza i melena, a sistemski uključuju dijareju i crvenilo (51).

NET debelog crijeva ima najlošije petogodišnje preživljavanje u odnosu na ostale NET-ove GI trakta (40 - 70%), s nešto boljom prognozom za distalnije dijelove koji su dostupniji endoskopskim pretragama (52). Često se otkriva u uznapredovanoj fazi sa simptomima sličnim adenokarcinomu (opstrukcija crijeva, krvarenje i bol u području crijeva) (52). NET rektuma generalno ima znatno bolje petogodišnje preživljenje (75 – 88%), dok se kod tumora manjih od 2 cm, otkrivenim u početnim stadijima bolesti može očekivati i potpuno izlječenje (52).

NET gušterače je rijedak karcinom gušterače i čini svega 1% svih karcinoma gušterače (40). NET-ovi ovog organa dijele se na funkcionalne (60%) i nefunkcionalne (40%) s obzirom na to uzrokuju li hipersekrecijski sindrom – pojačano izlučivanje hormona (40, 53). Funkcionalni NET-ovi, s obzirom na vrstu, imaju različite simptome, opisane u Tablici 4. Hormoni poput inzulina, glukagona, somatostatina i polipeptida gušterače izraženi su imunokemijski u normalnim uvjetima, dok su u slučaju neuroendokrinog tumora gušterače izraženi i drugi, poput gastrina i dr. (53).

Tablica 4. Funkcionalni NET-ovi gušterače i njihovi simptomi (53)

<b>NET gušterače</b>	<b>Simptomi</b>
Inzulinom	Hipoglikemija
Gastrinom	Teška peptička ulceracija
VIPom	Vodenasta dijareja, hipokalemija, aklorhidrija (WDHA sindrom)
Glukagonom	Intolerancija na glukozu, nekrolitički migracijski eritem, stomatitis/glositis, hipoaminoacidemija
Somatostatinom	Hiperglikemija, kolelitijaza, steatoreja, aklorhidrija

U području slijepog crijeva, NET-ovi čine 50% novotvorina (54). Uglavnom se dijagnosticiraju kod pacijenata s dijagnozom akutnog apendicitisa i otkrivaju se u otprilike 1% uzoraka apendektomija (54). Češće se otkrivaju u žena zbog učestalijeg izvođenja laparoskopskih zahvata zbog raznih stanja koja uzrokuju bol u donjem dijelu abdomena (38). Pojavnost karcinoidnog sindroma je vrlo rijetka (manja od 1%) (38).

### 6.2.2. NET PLUĆA

Prema novoj klasifikaciji WHO iz 2021. godine, neuroendokrine tumore pluća dijelimo na tipične karcinoide, atipične karcinome i neuroendokrine karcinome malih i velikih stanica (Tablica 2) (42, 59). Navedeni tumori poredani su prema predviđenom petogodišnjem preživljavanju koji ovisi o mitotskom indeksu, procjeni nekroze te citološkoj i imunohistokemijskoj analizi tumorskih markera (55).

Tipični karcinomi pluća su rijetki neuroendokrini tumori plućnog epitela koji čine manje od 1% svih tumora pluća (56). Uglavnom se javljaju centralno, u području glavnih bronha (80%), a progresija bolesti i pojedini rizični čimbenici za razvoj bolesti i dalje nisu poznati sa sigurnošću (56), iako postoji određena povezanost s MEN1 sindromom i pozitivnom obiteljskom anamnezom (57). Češći su u žena, a srednja dob oboljelih je 45 do 50 godina (38). Čak 25% oboljelih ima asimptomatsku bolest i koja se otkriva kod evaluacije nespecifičnih patoloških manifestacija plućne bolesti, poput kašlja, boli u prsima, dispneje i sl. (57). Karcinoidni sindrom se veže uz uznapredovalu bolest, najčešće kod jetrenih metastaza (38). Za razliku od tipičnog, atipični karcinoid pluća je uzročno-posljedično povezan s pušenjem i javlja se češće u muškaraca s prosječnom dobi od 60 godina (38). Radi

se o agresivnijem tipu tumora, s češćim metastazama, ali i dalje niskom incidencijom karcinoidnog i paraneoplastičnih sindroma (38).

Sitnostanični NEC pluća je najčešći neuroendokrini tumor pluća, povezan s najlošijim ishodom (58). Velikostanični NEC ima slično agresivno ponašanje i kliničku manifestaciju kao i sitnostanični karcinom, a razlike se vide u lokalizaciji (uglavnom nastaje periferno za razliku od sitnostaničnog koji nastaje centralno) i učestalosti paraneoplastičnog sindroma (npr. Cushingov sindrom ili neurološki paraneoplastični sindromi) koji je češće vezan uz sitnostanični karcinom (38).

### *6.3. SOMATOSTATIN I NJEGOVI ANALOZI*

Somatostatin (SST) je ciklični peptid s raznim regulatornim učincima na organizam. Nastaje iz SST proteina-prekursora nakon čega ga nalazimo u nekoliko peptidnih hormona: SST-14, SST-28 i neurostatin (59). SST-14 i SST-28 su dva aktivna oblika, s vrlo sličnim djelovanjem na organizam (60). Razlikuju se po duljini lanca aminokiselina (četrnaest i dvadeset osam) i prema mjestu djelovanja. Kraći oblik (SST-14) djeluje prvenstveno u području CNS-a, dok dulji oblik (SST-28) ima funkciju u GI traktu (59).

Somatostatin se proizvodi u više organa. U Langerhansovim otočićima unutar gušterače proizvode ga delta stanice (60) koje se nalaze i drugdje unutar gastrointestinalnog trakta, a sadrže 65% somatostatina ukupno prisutnog u cijelom tijelu (60). Također, somatostatin se proizvodi i unutar hipotalamusa gdje je prvi put i identificiran kao SST-14 (60).

SST inhibira lučenje hormona rasta (GH), prolaktina (PRL), tireotropina (TSH), kolekistokinina (CCK) i drugih hormona koji se stvaraju unutar GI trakta (59). Poznato je da modificira neurotransmisiju i formiranje memorije u CNS-u, sprječava angiogenezu i ima antiproliferativne učinke na zdrave i kancerogene stanice (59).

Ekspresija somatostatinskih receptora (SSTR) važna je u dijagnostici i radionuklidnom liječenju NET-ova. Važno je napomenuti da je ekspresija SSTR-a pojačana i kod nekih drugih tkiva i ne-neuroendokrinih stanica. Tako na primjer neke imunološke stanice, poput monocita/makrofaga, B i T limfocita i drugih, mogu imati pojačanu ekspresiju SSTR-a (61). Postoji pet podtipova receptora koji se označuju kao SSTR1-5 za koje somatostatin ima visok afinitet vezanja (62).



U GEP tumorima (najčešći NET-ovi) su najizraženiji SSTR 2 i 5, zbog čega su sintetizirani analozi somatostatina koji se za njih vežu: oktreatid, lantreatid i pasitreatid (62). U kliničkoj praksi služe kao prva linija liječenja u perioperativnom razdoblju, za metaboličke simptome bolesti i kontrolu rasta tumora (62). Posebnost nuklearne medicine jest mogućnost obilježavanja sintetičkih analoga somatostatina radionuklidima u svrhu teranostike NET-a.

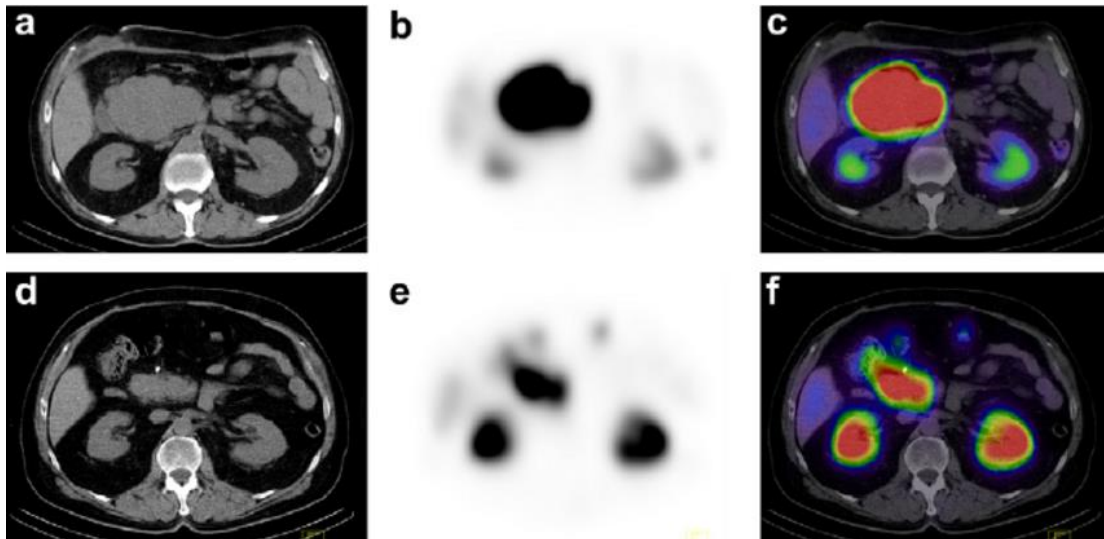
#### 6.4. *DIJAGNOSTIKA NET-A POMOĆU SCINTIGRAFIJE SOMATOSTATINSKIH RECEPTORA*

##### 6.4.1. *DIJAGNOSTIČKI RADIOFARMACI*

Dijagnostika neuroendokrinih tumora morfološkim, radiološkim pretragama poput CT-a ili UZV-a smatra se nedovoljno osjetljivom, što može otežati donošenje konačne dijagnoze (63). Nuklearno medicinske hibridne slikovne metode, SPECT/CT i PET/CT pomoću radiofarmaka specifičnih za somatostatinske receptore, osjetljivije su dijagnostičke metode koje omogućuju bolju detekciju primarnog NET-a i njegovih presadnica. Radiofarmaci su analozi somatostatina, odnosno oktreatida (63), a obilježeni su radionuklidima pogodnim za snimanje SPECT/CT-om ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) i PET/CT-om ( $^{68}\text{Ga}$ ).

Prvi radionuklid kojim se omogućio prikaz pozitivnih somatostatinskih receptora bio je jod-123 (64). Pomoću metode kloriranja postignuta je supstitucija oktreatida s Tyr3 čime se ta molekula mogla vezati uz radioaktivni jod-123 u radiofarmak  $^{123}\text{I}$ -Tyr3-oktreatid (65). Nedostaci ovog radiofarmaka bili su otežan postupak obilježavanja, cijena i slaba dostupnost  $^{123}\text{I}$ , a uočeno je značajno nakupljanje ovog radiofarmaka u crijevima što je otežavalo interpretaciju abdominalne regije koja je najčešće zahvaćena NET-om (65).

Navedeni nedostaci potaknuli su razvoj drugog radiofarmaka, a to je  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-1-oktreatid (kasnije nazvan  $^{111}\text{In}$ -pentetreatid, *OctreoScan*®). Ovaj radiofarmak se lakše priprema i primarno izlučuje putem bubrega što olakšava interpretaciju područja abdomena (66). *OctreoScan* se često nadopunjuje SPECT/CT snimkama za poboljšanje lokalizacije suspektne tvorbe (Slika 7) (66).



Slika 7. SPECT/CT s  $^{111}\text{In}$ -oktreotidom prije (a, b, c) i nakon radionuklidne terapije (d, e, f) kod pacijenta s primarnim neuroendokrinim tumorom gušterače (68)

Prednost ovog radiofarmaka jest visoka specifičnost (66), ali se pojačano akumulira u jetri što otežava detekciju manjih sekundarizama, a zbog duljeg poluzivota indija-111 radijacijsko opterećenje za pacijenta relativno je visoko (69, 70).

Uvođenjem tehnecijem-99m obilježenog analoga,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC TOC-a (Tektrotyd®) postignuta je veća senzitivnost i specifičnost uz bolja farmakokinetička svojstva te niže radijacijsko opterećenje za pacijenta u odnosu na OctreoScan®(68), prvenstveno zbog znatno kraćeg vremena poluraspada tehnecija-99m ( $T_{1/2} = 6\text{h}$ ). Pritom i snimanje traje kraće, a SPECT/CT snimke su, zbog povoljnije energije tehnecija-99m bolje rezolucije (3). Ipak, značajni je napredak postignut 2000. godine kad su sintetizirani analozi SST-a obilježeni pozitronskim emiterom, galijem-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) (3).

Galij-68 je radionuklid dobiven u  $^{68}\text{Ga} - ^{68}\text{Ge}$  generatoru, s vremenom poluraspada od 67,6 minuta i maksimalnom energijom  $\beta^+$  čestica od 1,9 MeV-a (69). Radiofarmak se sastoji od analoga somatostatina [Phe1-Tyr<sup>3</sup>-oktreotid (TOC), NaI<sup>3</sup>-oktreotid (NOC) ili Tyr<sup>3</sup>-oktreotat (TATE)] obilježenog galijem-68 pomoću linker molekule dodekanetraoctene kiseline (DOTA) (75, 76). Osim bolje rezolucije, radiofarmaci  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/DOTATOC/DOTANOC skraćuju vrijeme snimanja i imaju bolju specifičnost uz prihvatljivo radijacijsko opterećenje (4, 74). Postoje određene razlike u afinitetu različitih analoga SST-a za različite receptore. Tako  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC pokazuje dobar afinitet za SST receptore 2, 3 i 5,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC se također veže na SST receptor 2 i 5 (iako s nižim

afinitetom od DOTA-NOC), a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE ima dominantan afinitet za SST receptor 2 (73).

Prema istraživanju Kunikowske i sur. (72), PET/CT s  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-om je senzitivnija dijagnostička metoda od SPECT/CT-a s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  HYNIC TOC-om, s boljom vizualizacijom tumora GI trakta i manjih metastaza u području skeleta, limfnih čvorova i jetre. Primarno je tome razlog bolja rezolucija PET/CT tehnologije.

NET-ovi se mogu prikazati i korištenjem drugih molekularnih i metaboličkih ciljeva, a ne isključivo SSTR-a, zbog njihovih neuroendokrinih funkcionalnih značajki (74). Najšire proučavan za ovu primjenu je pozitronski radiofarmak 6- $^{18}\text{F}$ -fluoro-dihidroksifenilalanin ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) (74). S obzirom da se radi o radiofarmaku koji je teže dostupan i čija je sinteza složena, glavna klinička indikacija za snimanje s  $^{18}\text{F}$ -DOPA jesu tumori s nižom/varijabilnom ekspresijom SSTR, kao što su neuroektodermalni tumori (74).

#### *6.4.2. IZVOĐENJE SPECT/CT-a I PET/CT-a U DIJAGNOSTICI NET-A*

Europsko udruženje nuklearne medicine objavilo je 2017. godine smjernice za izvođenje PET/CT dijagnostike neuroendokrinih tumora, a posljednjih godina sve se više nastoji smjericama obuhvatiti i terapijski segment koji je u opsegu nuklearne medicine, odnosno teranostike (75).

SPECT/CT i PET/CT somatostatinskih receptora ima nekoliko važnih funkcija, a to su: lokalizacija primarnog tumora, detekcija udaljenih metastaza i praćenje bolesti (76). Tim se metodama može pratiti napredak liječenja, detektirati recidiv bolesti te omogućiti odabir pacijenata koji su kandidati za radionuklidno liječenje (76).

##### *6.4.2.1. PRIPREMA PACIJENTA ZA SNIMANJE*

Nakon pregleda medicinske dokumentacije i provjere indikacije koju provodi liječnik specijalist nuklearne medicine, pacijenta treba obavijestiti o pripremi kojom se nastoji maksimalizirati akumulacija radiofarmaka u ciljane organe (73, 77, 78). Pacijentu treba naglasiti da bude dobro hidriran (treba popiti barem 1 l vode 2 sata prije pregleda), kako bi eliminacijom viška radioaktivnosti pojačanim mokrenjem vrijeme izloženosti ionizirajućem zračenju bilo što kraće (78). Prije pregleda treba prekinuti uzimanje lijekova na bazi analoga somatostatina, kao što su oktreotid, pasitretid ili lantreotid (77). Prekid terapije ovisi o vrsti

lijeka, naime za kratkoživuće analoge iznosi tjedan dana, a za dugoživuće četiri tjedna, pa pregled treba pažljivo isplanirati (73).

Prije scintigrafije NET-a s indijem-111 (*Octreoscan*) i s tehnecijem-99m obilježenim radiofarmakom (*Tektrotyd*), pacijentu se savjetuje lagana prehrana (riža, tost, kukuruzno mlijeko), a dan prije pregleda primjena laganih laksativa (79). Na pretragu s *Tektrotyd*-om se dolazi natašte, sve do završetka prvog SPECT/CT snimanja abdomena (79). Za PET/CT pregled s galijem-68 nije potrebno biti natašte. Također, za razliku od klasičnih PET/CT snimanja s fluorom-18 obilježenom fluoro-deoksiglukozom ( $^{18}\text{F}$ - FDG) koja se najčešće izvode, nije potrebno posebno mirovanje prije injiciranja radiofarmaka (78).

Za optimalnu interpretaciju nalaza, liječnik specijalist nuklearne medicine treba imati svu dokumentaciju potrebnu za pregled. Ona uključuje laboratorijske rezultate tumorskih markera i hormona, nalaze prethodno učinjenih, radioloških slikovnih metoda (CT, MR, UZV), rezultat patohistološke analize, ev. prisutnost infekcije, informacije o kliničkoj slici, odnosno simptomima bolesti te provedenom liječenju (80, 83).

#### 6.4.2.2. *PRIPREMA RADIOFARMAKA I SNIMANJE*

Radiofarmak priprema radiološki tehnolog u vrućem laboratoriju. Radi se o već unaprijed pripremljenim komercijalnim pripravcima čiji je sadržaj dovoljno promiješati prije primjene. Tako se za pripremu  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida kombinira sadržaj iz jedne bočice koja sadrži  $^{111}\text{In}$  u formi klorida, s pentetreotidom i ostalim sastojcima iz druge (79). Koristi se aspiracijska igla, pazeći da se pritom ne aspirira zrak i dodaje 2 do 3 ml fiziološke otopine (79). U pripravi *Tektrotyd*-a, također se miješa sadržaj dviju bočica – jedne s molekulama hidrazino nikotinske kiseline (HYNIC) i druge s molekulama etilen diamin N,N diocetene kiseline (EDDA), te se sadržaju dodaje tehnecij-99m iz generatorske kolone u kojoj se nalazi u kemijskom obliku pertehnetata (79). Oba pripremljena radiofarmaka se moraju iskoristiti unutar 6 sati, a prije aplikacije se provodi test radiokemijske čistoće (79).

Radiofarmak se aplicira putem prethodno postavljene intravenske kanile kako bi se smanjila mogućnost ekstravazacije (74). Prosječna aplicirana aktivnost je 122 MBq za *OctreoScan*, 740 MBq za scintigrafiju s *Tektrotyd*-om, a u rasponu od 150 do 185 MBq za PET/CT s  $^{68}\text{Ga}$  - obilježenim somatostatinskim analogima (77,79). Aktivnost radiofarmaka za aplikaciju izmjeri se u kalibratoru aktivnosti i ona smije varirati do  $\pm 10\%$  od preporučene vrijednosti (80).

Položaj na ležaju za snimanje je na leđima, s rukama iznad glave ili, ukoliko je pacijentu taj položaj zbog smetnji ili bolova nemoguć, s rukama uz tijelo (77).

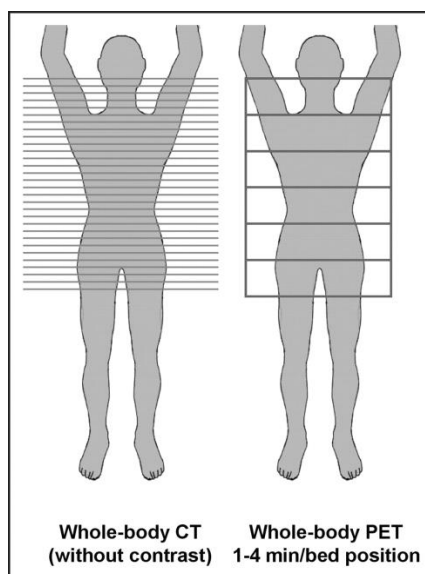
Snimanje s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom započinje četiri sata po aplikaciji radiofarmaka (79). Prvo se učini snimka cijelog tijela (engl. *whole-body*, WB) pri čemu se ležaj za snimanje pomiče 8-20 cm/min, potom SPECT/CT regije abdomena radi lakše interpretacije te regije, dok još nema fiziološke aktivnosti u crijevu (79). Nakon 24 sata snima se druga WB snimka i SPECT/CT drugih dijelova tijela u kojima je suspektna pojava lezija, a prema potrebi se mogu raditi i snimke 48 h i 72 h po aplikaciji radiofarmaka (79).

Scintigrafija i SPECT/CT s Tektrotyd-om snima se na način da se prvo učini snimka cijelog tijela 10 minuta po aplikaciji radiofarmaka uz pomak ležaja 20 – 40 cm/min, potom se isto snimanje ponavlja nakon 2 (12 cm/min) i nakon 4 sata (10 cm/min) (79). Sporije kretanje kreveta znači da će snimanje trajati dulje, što je potrebno kako bi se nadoknadio manji broj impulsa zbog raspada tehnecija-99m. SPECT snimke toraksa i abdomena snimaju se nakon 2 i 4 sata, a uz SPECT snimanje nakon 4 sata učini se snimka istog segmenta tijela s niskodoznim (engl. *low dose*) CT-om, na način da pacijent ostaje na istom ležaju za snimanje koji se sam pomiče ulazeći u CT detektor.

CT snimka se potom softverski preklapa sa SPECT snimkom pa se na taj način informacija o akumulaciji radiofarmaka može preciznije anatomske locirati, a snimke se ujedno korigiraju za atenuaciju. Po potrebi se tomografski, odnosno SPECT/CT-om mogu snimiti i drugi dijelovi tijela (npr. glave i vrat) (79).

Kod PET/CT-a s  $^{68}\text{Ga}$  obilježenim somatostatinskim analogima, snimanje započinje 45-60 minuta nakon aplikacije radiofarmaka, ali je moguće i kasnije, do 75 minuta po aplikaciji (78,80). Snima se područje od baze lubanje približno do granice gornje i srednje trećine natkoljenice, a snimanje traje 40 - 60 minuta za  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE i 60 – 90 min za  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC/NOC. Snimanje se može produžiti ukoliko liječnik zatraži dodatnu snimku određene regije (77). Trajanje akvizicije varira 1-5 min po pomaku stola (uglavnom 3 do 4 minute za dobivanje kvalitetnih 3D rekonstrukcija), a ovisi o apliciranoj aktivnosti, građi tijela pacijenta i osjetljivosti PET detektora (78).

Položaj pacijenta za SPECT/CT i PET/CT snimanja prikazan je na Slici 8.



Slika 8. PET/CT-om i SPECT/CT-om se dobivaju presjeci tijela od baze lubanje do srednje trećine natkoljenice.

Izvor: [https://jnm.snmjournals.org/content/45/1\\_suppl/46S/tab-figures-data](https://jnm.snmjournals.org/content/45/1_suppl/46S/tab-figures-data)

Nakon PET-a, slijedi CT dio pregleda. Rutinski se, kao i kod SPECT/CT snimanja uvijek snimi niskodozni CT koji se također izvodi zbog korekcije atenuacije i anatomske lokalizacije te direktno pridružuje PET snimci. Pri tome se ne koriste intravenozna kontrastna sredstva, a pacijent, kao i kod SPECT/CT pretrage ostaje na istom ležaju za snimanje koji se sam pomiče u CT detektor.

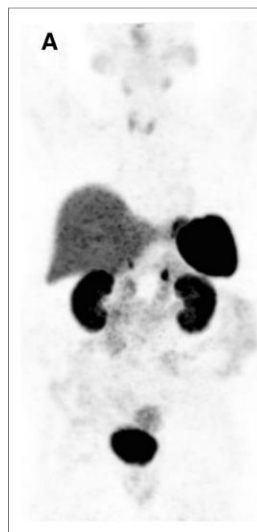
Ukoliko je indicirano, o čemu odlučuje liječnik, PET/CT snimanju se dodaje i dijagnostički CT s intravenskim, a po potrebi i oralnim kontrastnim sredstvom (78).

Vrijeme aplikacije radiofarmaka i vrijeme početka snimanja važne su varijable te je potrebno o njima voditi računa jer o njima ovisi standardizirana vrijednost nakupljanja (eng. *standardized uptake value*, SUV), koja je pokazatelj aktivnosti tumora, odnosno sadržaja somatostatinskih receptora (78).

#### 6.4.2.3. INTERPRETACIJA NALAZA

Nalaz interpretiraju liječnik specijalist nuklearne medicine, a ukoliko se snimi i dijagnostički CT, i radiolog (77). Poznavanje povijesti bolesti, laboratorijskih nalaza i rezultata drugih dijagnostičkih slikovnih metoda (CT, MR, UTZ) su korisne u interpretaciji nalaza (78), no važno je i poznavanje fiziološke biodistribucije radiofarmaka. Hipofiza, slezena, jetra, nadbubrežne žlijezde i organi mokraćnog sustava pojačano akumuliraju  $^{68}\text{Ga}$ -

DOTATATE, dok štitnjača, žlijezde slinovnice, parotidne žlijezde, glava gušterače, želudac, prostata i crijeva pokazuju slabiju ili varijabilnu akumulaciju (Slika 9) (80,81). Radiofarmak  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid pokazuje pojačanu akumulaciju u štitnjači, hipofizi, jetri, slezeni, crijevima i organima mokraćnog sustava (82). Izlučivanje  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-oktreotida prvenstveno se odvija bubrezima u kojima je također vidljiva pojačana akumulacija ovog radiofarmaka (83). Jetra ima manju ulogu u njegovu izlučivanju zbog čega je u njoj akumulacija nešto slabija, a vrlo mala količina radiofarmaka se zadržava u drugim žlijezdama (štitnjači, hipofizi, nadbubrežnim žlijezdama) i organima (žučnjak, slezena, crijeva) (83).



Slika 9. Fiziološka biodistribucija Ga-68-DOTATATE (81)

Nadalje, navedeni dijagnostički radiofarmaci pokazuju različitu osjetljivost kod različitih tipova tumora, čemu su uzroci različita ekspresija i gustoća prisutnosti SSTR-a, histologija i veličina tumora (73). Interpretaciju mogu otežati fiziološka akumulacija, upalne promjene (74), kao i artefakti. Nepravilno preklapanje PET ili SPECT podataka sa niskom doznim CT-om mogu uzrokovati artefakte korekcije atenuacije (78). Ovi se artefakti prepoznaju na fuzijskim slikama i PET ili SPECT snimkama bez korekcije atenuacije (78).

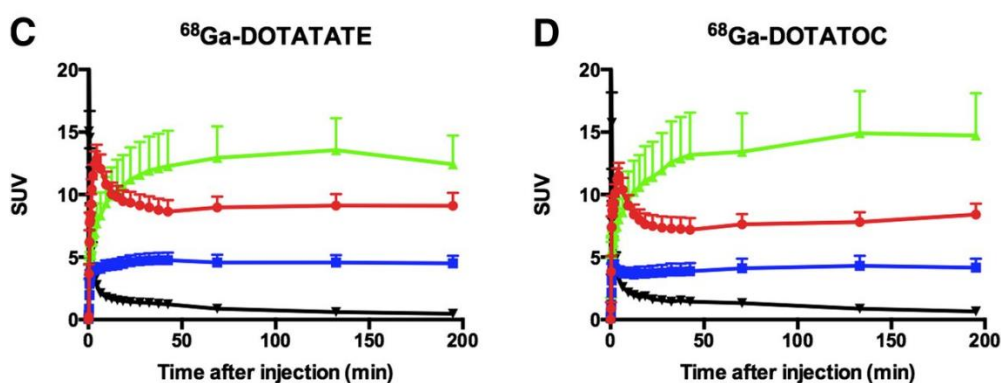
#### 6.4.2.4. DOZIMetriJA

Efektivna doza na cijelo tijelo nakon scintigrafije s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom iznosi više od 10 mSv (0.117 mSv/MBq), dok je nakon scintigrafije s Tektrotyd-om efektivna doza manja od 5 mSv (0.0056 mSv/MBq), što je jedna od pogodnosti pregleda s ovim radiofarmakom (79).



Različiti galijem obilježeni somatostatinski analozi pokazuju minimalne razlike u efektivnoj dozi na cijelo tijelo, stoga ona nije faktor koji se uzima u obzir pri odabiru idealnog radiofarmaka za snimanje (84). Minimalne razlike vidljive su u akumulaciji u nekim organima u kojima je općenito pojačana akumulacija ovih radiofarmaka, što je prikazano na Slici 10.

Kod  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, nakon aplicirane aktivnosti od 185 MBq odrasloj osobi od 75 kg, efektivna doza iznosi 4,8 mSv. Efektivna doza koja proizlazi iz CT komponente pregleda ovisi o primjenjenoj jakosti struje te iznosi čak 9 mSv za niskodozni CT izveden s 80 mAs ili svega 1 mSv za niskodozni CT izveden s 10 mAs (80).



Slika 10. Utjecaj vremena od aplikacije  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE (C) i  $^{68}\text{Ga}$ -DOATA-TOC (D) na izmjereni SUV u slezeni (zeleno), bubrezima (crveno), jetri (plavo) i koštanoj srži (crno) (82)

### 6.5. RADIONUKLIDNA TERAPIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA

Odabir optimalne terapije NET-a određuje multidisciplinarni liječnički tim kojeg čine internisti, onkolozi, kirurzi, radiolozi, specijalisti nuklearne medicine i patolozi (85). Osim liječnika specijalista nuklearne medicine, u radionuklidnom liječenju NET-a sudjeluje i drugo medicinsko osoblje – medicinske sestre, radiofarmaceuti, medicinski fizičari i radiološki (ili ukoliko postoje nuklearni) tehnolozi, čija se uloga razlikuje ovisno o lokalnim uvjetima (86).

### 6.5.1. TERAPIJSKI RADIOFARMACI

Radionuklidna terapija peptidnih receptora (PRRT) uključuje primjenu specifičnih radiofarmaka koji imaju direktan ionizirajući učinak na tumorske stanice (87). U tu svrhu koriste se peptidi - analozi somatostatina obilježeni radionuklidima, prvenstveno beta minus emiterima.

Prvi radionuklid koji se osamdesetih godina prošlog stoljeća koristio za liječenje NET-ova bio je indij-111. Osim što emitira gama zračenje koje se koristi u dijagnostičke svrhe,  $^{111}\text{In}$  emitira i Augerove elektrone niske energije i vrlo kratkog dometa u tkivu (88) pa je mogao biti korišten kao dijagnostički i terapijski radionuklid. Kao terapijski radionuklid ubrzo je napušten zbog slabije učinkovitosti, no još uvijek se, iako značajno rjeđe, koristi u dijagnostici.

Danas se za liječenje NET-a koriste radionuklidi itrij-90 ( $^{90}\text{Y}$ ,  $E_{\text{max}} = 2.27 \text{ MeV}$ ) i lutecij-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $E_{\text{max}} = 0.49 \text{ MeV}$ ) (41). Oni su dominantno beta minus emiteri čije čestice (elektroni) prodiru u tkivo razarajući primarni tumor, pri čemu se zdravo tkivo minimalno oštećuje (89). Kako  $^{177}\text{Lu}$  emitira i gama zračenje, može se koristiti i za snimanje gama kamerom, odnosno praćenje odgovora na liječenje pomoću scintigrafije te za određivanje dozimetrijskih parametara (89). Beta minus čestice itrija – 90 imaju veći domet u tkivu pa se njegova primjena općenito preporuča kod većih primarnih i/ili metastatskih lezija, a lutecija - 177 kod manjih lezija zbog kraćeg dometa.

Tablica 5. Fizikalne karakteristike  $^{177}\text{Lu}$  i  $^{90}\text{Y}$

Radionuklid	Vrijeme poluraspada	Domet elektrona u tkivu (srednja, maksimalna vrijednost)	Druge emisije zračenja
Lutecij-177	6.75 dana	0.23 mm, 1.7 mm	Gama zračenje (113 i 208 keV)
Itrij-90	2.67 dana	3.9 mm, 11 mm	<i>Bremsstrahlung</i> i pozitronsko zračenje

Peptidi koji se koriste u terapijske svrhe, odnosno obilježavaju navedenim radionuklidima su najčešće DOTATOC i DOTATATE u formi  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-a i  $^{177}\text{Lu}$ -

DOTATAT-a (85). Radi se istim analozima somatostatina (oktreotid i oktreotat) korištenim za dijagnostički segment teranostike NET-a koji se kemijski, pomoću kelatorske molekule (DOTA) vežu za terapijske radionuklide (90).

### 6.5.2. *RADIONUKLIDNA TERAPIJA POMOĆU <sup>177</sup>Lu-DOTATATE / <sup>90</sup>Y-DOTATOC*

Liječenje neuroendokrinih tumora radionuklidima je organizacijski zahtjevan proces koji uključuje pažljivo planiranje, koordinaciju, nadzor pacijenata te primjenu dodatne potporne terapije te je složeniji za izvođenje od drugih oblika radionuklidne terapije. Izvodi se kao jednokratna intravenska infuzija svakih 6 - 12 tjedana, u dva do pet ciklusa.

#### 6.5.2.1. *ODABIR PACIJENATA ZA TERAPIJU*

Radionuklidna terapija peptidnih receptora je moguća samo kod dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora s pojačanom ekspresijom somatostatinskih receptora, prvenstveno SSTR-2, a najčešće kod GEP NET-ova i NET-ova pluća. Rjeđe se primjenjuje kod medularnog karcinoma štitnjače, meningeoma, feokromocitoma i paraganglioma (85,87). Preporuka je da se PRRT izvodi kod inoperabilnih, metastatskih te NET-ova stadija G1 - 2 (41,85,87). Prethodno je obavezna histološka potvrda NET-a te dokaz o pojačanoj ekspresiji receptora za somatostatin (41) što se prvenstveno potvrđuje patološkom akumulacijom radiofarmaka na PET/CT s <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE ili SPECT/CT snimkama s <sup>99m</sup>Tc-EDDA-Hynic-TOC, <sup>111</sup>In-oktreotidom (41,91) te imunohistokemijskom analizom. U obzir treba uzeti i opće stanje pacijenta koje se određuje prema Karnofsky/Lansky ljestvici, a čija vrijednost mora biti iznad 60% (87). Od ostalih kriterija, važni su Ki-67 i MI koji moraju biti ≤20 % te uredna funkcija jetre i bubrega što se dokazuje laboratorijskim nalazima (kreatinin, jetreni enzimi, LDH i ukupan broj krvnih stanica) (87,92).

Kontraindikacije za PRRT su trudnoća i dojenje, teži psihijatrijski poremećaji, teže kardiovaskularne bolesti i akutne pridružene bolesti (86,87). Relativne kontraindikacije uključuju slabiju bubrežnu funkciju (vrijednost kreatinina u serumu > 150 μmol/L (> 1.7 mg/dl)), oslabljenu funkciju jetre (razina bilirubina tri puta veća od normalnih vrijednosti i vrijednost albumina u serumu < 3.0 g/dl) i supresija koštane srži (86,92).

Potrebno je i prestati uzimati lijekove na bazi somatostatina kako ne bi ometali vezanje radiofarmaka na receptore. Dugoživuće analoge treba, kao i kod dijagnostičkog postupka prestati uzimati 4 tjedna prije, a kratkoživuće na tjedan dana prije PRRT.

Dva najrizičnija organa kod primjene PRRT-a su bubrezi i koštana srž, naročito kod uporabe  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC (87). Stoga je Lu-177-DOTATATE sigurniji radiofarmak, odnosno lakše se podnosi pa je u široj primjeni (93).

Ukoliko se radiofarmak aplicira bez adekvatne zaštite bubrežnih kanalića, s obzirom da se tim putem izlučuje, postoji rizik da će zaostati u intersticiju i izazvati nepotrebno ozračenje bubrežnog tkiva (87). Kako bi se smanjio rizik od retencije radiofarmaka u bubrežima, koriste se pozitivno nabijene molekule kao što su L-lizin i/ili L-arginin (aminokiseline) koje inhibiraju proksimalnu tubularnu reapsorpciju radiofarmaka i posljedično smanjuju absorbiranu dozu zračenja u bubrežima za 9 do 53% (85–87,92). Ova pomoćna terapija često za nuspojavu ima pojavu mučnine i povraćanja, stoga se koriste i antiemetici.

#### *6.5.2.2. OSOBLJE I PRIPREMA TERAPIJSKOG POSTUPKA*

Terapijski postupak započinje prihvatom radiofarmaka, provjerom kvalitete i odvajanjem pojedinačne doze za pacijenta, potom se nastavlja primjenom aminokiselina za zaštitu bubrega, antiemetika te konačno samog radiofarmaka.

U procesu radionuklidne terapije smije učestvovati samo osoblje educirano za rad s otvorenim izvorima zračenja što osim pripreme i primjene radiofarmaka uključuje i poznavanje pravila odlaganja radioaktivnog otpada, postupaka dekontaminacije te dozimetrije (86,87,93,94). Osim liječnika specijalista nuklearne medicine, u timu za izvođenje PRRT su radiofarmaceut, medicinske sestre, radiološki (ili ukoliko postoje nuklearno medicinski) tehnolozi te medicinski fizičari zaduženi za dozimetrijske izračune.

Prostor u kojem će pacijent boraviti tijekom i nakon primjene terapije treba pripremiti, no zbog vrlo kratkog dometa terapijskih radionuklida za PRRT zidovi prostorije ne moraju nužno biti obloženi olovnom zaštitom, kao što je to slučaj kod terapije jodom-131 (86). Zidovi i podovi unutar prostorije, kao i krevet pacijenta trebaju se djelomično obložiti upijajućim materijalima koji sprječavaju kontaminaciju prostora radioaktivnim urinom ili drugim tjelesnim izlučevinama (86,94). Potrebno je pripremiti posudu u koju će se odlagati sav radioaktivni otpad koji bi mogao sadržavati radiofarmak.

Zadaća radiofarmaceuta jest priprema radiofarmaka iz komercijalnog kompleta ili dovršavanje sinteze ukoliko se radiofarmak dostavlja u djelomično sintetiziranom obliku te kontrola kvalitete pripremljenog radiofarmaka. Ukoliko nema radiofarmaceuta, smije se koristiti samo komercijalni komplet radiofarmaka, a kontrolu kvalitete provodi radiološki tehnolog. Radiofarmaceut ili radiološki tehnolog odvajaju terapijsku aktivnost koju je prethodno odredio liječnik specijalist nuklearne medicine. Zadatak medicinskog fizičara je paziti na adekvatnost zaštite od zračenja tijekom postupka, mjeriti dozu zračenja ukoliko dođe do kontaminacije te provoditi mjere za sigurno odlaganje radioaktivnog otpada. Također, fizičar je zadužen i za dozimetrijski nadzor pri otpuštanju pacijenta nakon primjene terapije (94). Ukoliko, međutim, fizičar nije dostupan ili nije član tima, tada radiološki tehnolog sudjeluje i u tim poslovima.

### 6.5.2.3. *PRIPREMA I APLIKACIJA RADIOFARMAKA*

Dan prije dolaska pacijenta na terapiju radiološki (nuklearni) tehnolog vizualno provjerava pristiglu dozu radiofarmaka i utvrđuje da u njoj nema vidljivih čestica (94). Važno je provesti test radiokemijske čistoće koja mora biti >98%, odnosno provjeriti postotak prisutnog slobodnog radionuklida. Također, masa peptida u spoju s lutecijem treba biti između 100-200 µg i ne smije prijeći granicu od 250 µg, a za farmake obilježene itrijem-90 između 100-150 µg (87).

Tijekom aplikacije komercijalnih otopina aminokiselina često dolazi do mučnine i povraćanja pa se provodi premedikacija. Antiemetik aplicira medicinska sestra, na indicaciju liječnika i to najčešće antagonist 5-hidroksi triptaminskih (5-HT<sub>3</sub>), odnosno serotoninских receptora (granisetron, ondansetron, palonosetron), antagonist neurokinin-1 (NK1) receptora (fosaprepitant) ili antagonist histaminskih (H<sub>2</sub>) receptora (famotidin) (95). U smanjenju mučnina također mogu biti korisni benzodiazepini, kao i kortikosteroidi (deksametazon) (95). Ova se terapija primjenjuje najčešće oralno, ali može i intravenozno, najkasnije 30 minuta prije infuzije aminokiselina.

Medicinska sestra ili radiološki (nuklearni) tehnolog postavlja intravensku kanilu (86,94) za aplikaciju aminokiselina. Infuzija aminokiselina može se primijeniti prije ili na dan primjene PRRT, razrijeđena fiziološkom otopinom, ovisno o protokolu (Tablica 6).

Tablica 6. Mogući protokoli apliciranja aminokiselina (87)

<b>Protokol</b>	<b>Metoda razrjeđivanja</b>	<b>Trajanje, početak infuzije</b>
Jednodnevni	25 g lizina i 25 g arginina u 2 l fiziološke otopine	4 sata, 30 – 60 min prije PRRT
Trodnevni	1. dan: 25 g lizina u 1L fiziološke otopine 2. i 3. dan: 12.5 g lizina u 0.5 L fiziološke otopine	1. dan 4 sata 2. dan 3 sata, 30 – 60 min prije PRRT
Trodnevni	1.dan: 50 g lizina i arginina u 2L fiziološke otopine 2. i 3. dan: 12.5 g lizina u 0.5 L fiziološke otopine	1. dan 4 sata 2. dan 3 sata, 30 – 60 min prije PRRT
Jednodnevni	25 g lizina i 25 g arginina u 2L fiziološke otopine + Gelofuzin (aplikacija u bolusu)	4 sata, 30 – 60 min prije PRRT *Gelofuzin se aplicira 3h po aplikaciji radiofarmaka

Terapijski radiofarmak se aplicira uz nazočnost liječnika specijalista, pritom vodeći računa da se aplicira adekvatna, predviđena aktivnost (Tablica 7) (85). Poželjno je da se otvori drugi intravenski put, odvojen od onoga za infuziju aminokiselina kako bi sigurno sav radioaktivni materijal bio apliciran (96). Prije primjene poželjno je da pacijent isprazni mokraćni mjehur, a neposredno prije pripreme liječnik treba provjeriti venski put te osobne podatke pacijenta kako se terapija ne bi aplicirala krivoj osobi. Tehnolog potom spaja sustav za primjenu radiofarmaka na vensku kanilu, a liječnik otvara infuziju. Vrijeme početka infuzije treba registrirati.

Postoje tri metode kojima se radiofarmak priprema za infuziju, od kojih je najčešća gravitacijska metoda (engl. *Gravity method*) (97). Ova metoda uključuje dvije igle umetnute u bočicu s radiofarmakom. Kraćom iglom se dostavlja fiziološka otopina koja ne ulazi u sadržaj bočice i zbog gravitacije potiskuje radiofarmak u drugu, dužu iglu preko koje se pripravak dostavlja u venu (95–97). Neki centri koriste druge dvije metode koje se baziraju na korištenju automatske pumpe, no kod njih postoji problem što značajno ozračuje osoblje koje sudjeluje u primjeni (95). Pojedinačna doza radiofarmaka se primijeni unutar 30 – 60 minuta, zabilježi se vrijeme završetka te se aplicira bolus (oko 400 ml) fiziološke otopine, a ukupni ciklus liječenja traje oko pet sati (85,87,94,95).

Po završetku, tehnolog izmjeri i zabilježi eventualnu rezidualnu aktivnost u korištenom priboru kako bi se izračunala aktivnost koja je u konačnici aplicirana pacijentu.

Tablica 7. Protokoli radionuklidnog liječenja NET-a (87)

	<sup>177</sup> Lu- DOTATATE/DOTATOC	<sup>90</sup> Y-DOTATATE/DOTATOC	
		1. mogućnost	2. mogućnost
<b>Aktivnost</b>	5.55 – 7.4 GBq	3.7 GBq	2.78 GBq
<b>Broj ciklusa liječenja</b>	3 – 5	2	2 – 4
<b>Vremenski razmak između ciklusa</b>	6 -12 tjedana	6 – 12 tjedana	6 – 12 tjedana

#### 6.5.2.4. *NUSPOJAVE, KOMPLIKACIJE LIJEČENJA I PREPORUKE NAKON TERAPIJE*

Iako rijetka, jedna od mogućih i opasnih komplikacija terapije je ekstravazacija radiofarmaka na mjestu injiciranja (86). Ukoliko do nje dođe, moguće je provesti aspiraciju radiofarmaka s područja oko intravenske kanile, za što je potrebno kontrolirano okruženje i zaštita prostora od kontaminacije (86). Zadaća medicinskog fizičara je pratiti i računati kolika je ukupna doza na ozračenu kožu (95), a liječnika i medicinske sestre liječenje simptoma poput boli i upale na mjestu ekstravazacije (97). Nadalje, kako je vrijeme poluraspada <sup>177</sup>Lu i <sup>90</sup>Y relativno dugo, valja biti na oprezu od kontaminacije izlučevinama pacijenta, naročito urinom (87,92,95–97). S obzirom na kraći poluživot lutecija-177, pacijenti se mogu po završetku terapije otpustiti. Nakon PRRT s <sup>177</sup>Lu i <sup>90</sup>Y važno je upozoriti pacijente na moguću kontaminaciju. Preporuka je da dva dana nakon terapije moraju biti pažljivi kod mokrenja, naročito ako koriste zajedničke toalete s ukućanima (87,97). Treba uputiti pacijenta da ukoliko radioaktivni urin dođe na površinu kože, kontaminirani dio opere hladnom vodom, bez trljanja (86,87).

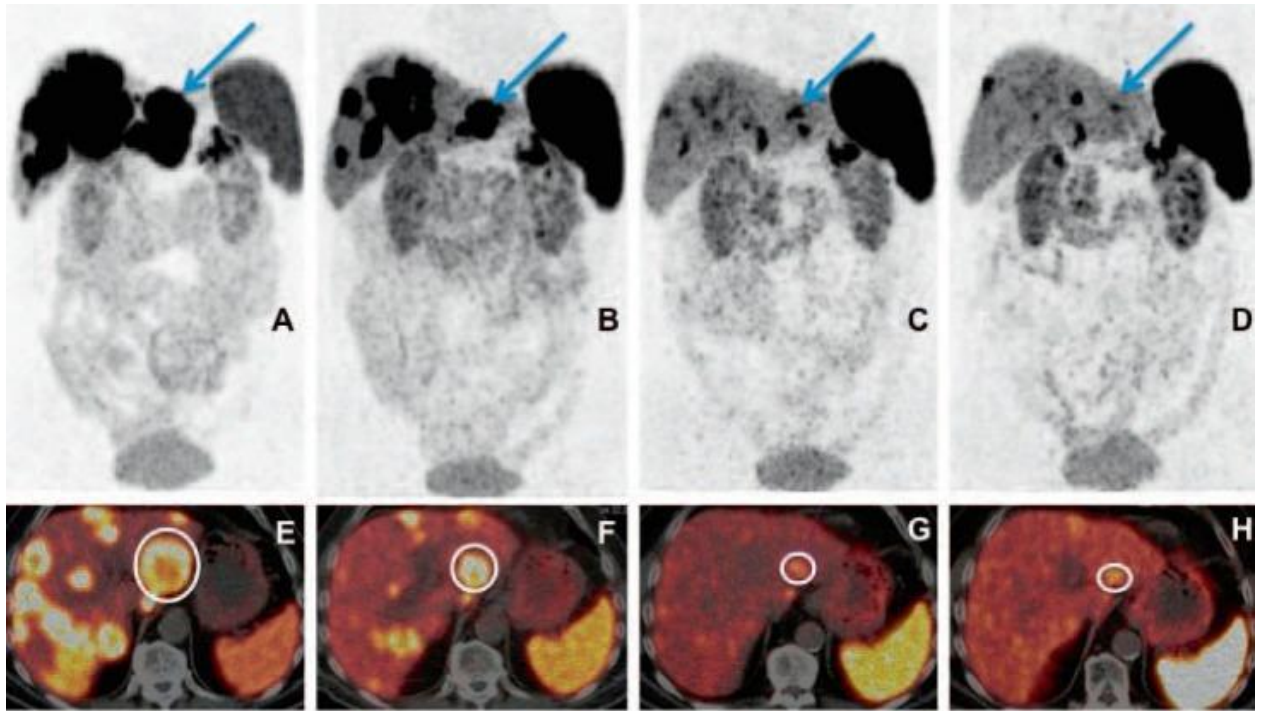
Dosad nije poznato izlučuju li se radiofarmaci poput  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE putem majčinog mlijeka, no ukoliko je pacijentica ujedno i dojilja, treba je savjetovati da prestane dojiti dok traje terapija te da ne bude u kontaktu s djetetom tijekom nekoliko dana, ovisno o dozimetrijskim podacima (97). Također, ukoliko pacijent(ica) planira roditeljstvo ubrzo nakon terapije, savjet je da se prije početka liječenja obavi kriopohrana spolnih stanica zbog još nepoznatog, ali potencijalno toksičnog utjecaja radiofarmaka na gonade (97).

Nuspojave liječenja su uglavnom blage, posebno kod terapije s lutecijem-177. Nekoliko mjeseci nakon PRRT moguća je renalna toksičnost (7.3% / god za  $^{90}\text{Y}$  i 3.8% za  $^{177}\text{Lu}$  obilježene analoge somatostatina) te nepovoljan utjecaj na stanice koštane srži (10-13% za  $^{90}\text{Y}$  i 2-3% za  $^{177}\text{Lu}$  obilježene analoge somatostatina) (41,87). Sindrom mijelodisplazije javlja se u 2%, a akutna leukemija u oko 1% pacijenata (41).

#### 6.5.2.5. *REZULTATI LIJEČENJA*

Radionuklidna terapija pokazala se kao efektivna metoda liječenja inoperabilnih, metastatskih, a dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora. Prema meta-analizi Seong-Jang i sur. (98) u koju su uključena 473 pacijenata liječenih s  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, odgovor na terapiju je zabilježen u 18 – 44% pacijenta te se bolest dovela u kontrolirani stadij u čak 74 – 89% slučajeva (98,99). Liječenje s itrijem-90 obilježenim analogima somatostatina efektivna je i relativno sigurna metoda liječenja NET-a, ali je povezana s češćim nuspojavama (100,101). U velikom retrospektivnom istraživanju Imhof i sur. (102) dokazala se povezanost  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE s dužim preživljenjem (54% preživjelih pacijenata unutar 23 mjeseca od početka terapije), ali i većom hematološkom toksičnošću (u 12,8% slučajeva je zabilježena hematološka toksičnost 3. i 4. stupnja) i renalnom toksičnošću (u 9,2% pacijenata je zabilježena renalna toksičnost 4. i 5. stupnja).



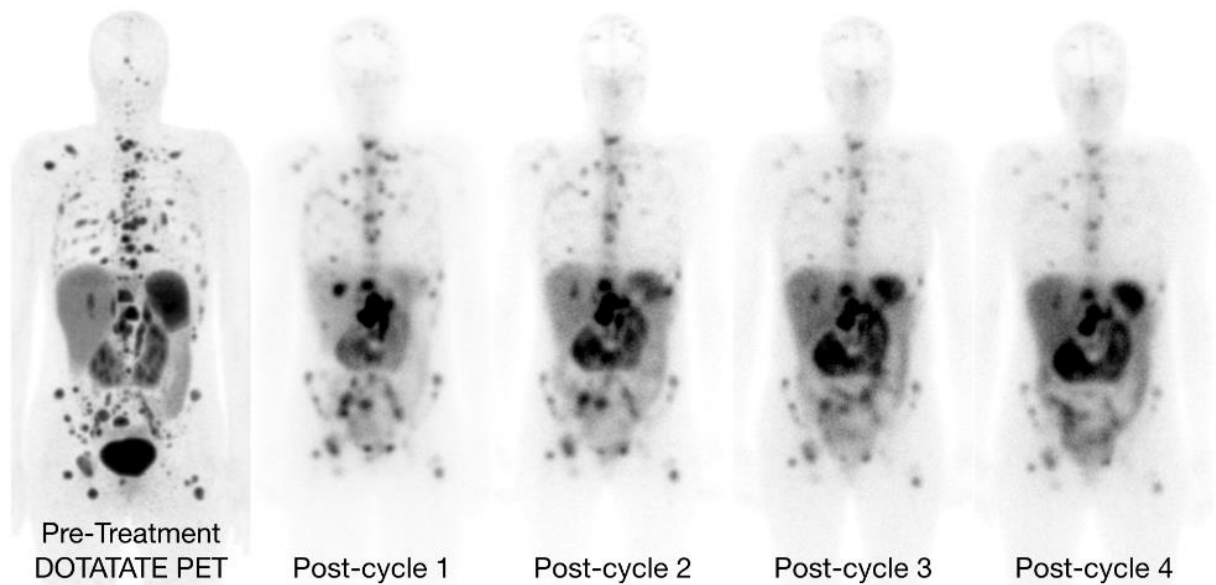


Slika 11. PET/CT s  $^{68}\text{Ga}$ -SSTa učinjen nakon 4 ciklusa PRRT (jedan s Y-90 i tri s Lu-177). Vidljiva je remisija NET-a repa gušterače s metastazama u jetri (42)

#### 6.5.2.6. DOZIMETRIJA

Dozimetrijske vrijednosti se računaju pomoću uzoraka krvi i urina te pomoću krivulja aktivnosti u vremenu (od eng. *time-activity curve*) dobivenih iz odabranih područja od interesa (ROI – *region of interest*) na planarnim snimkama tijela koje je moguće učiniti u vremenskim razmacima nakon aplikacije radiofarmaka ako se aplicira lutecij-177, koji je ujedno i gama emiter (41). Bolja analiza dozimetrijskih vrijednosti je moguća mjerenjem akumulacije radioaktivnosti na tomografskim, SPECT/CT snimkama koje omogućuju trodimenzionalni prikaz distribucije radioaktivnosti u određenim dijelovima tijela/organa, čime se mogu dobiti znatno precizniji podatci o absorbiranoj dozi zračenja (41). Pomoću tih snimki je moguće pratiti i napredak liječenja nakon pojedinačnih ciklusa (95).

Procijenjena apsorbirana doza zračenja nakon radiofarmaka obilježenih s  $^{177}\text{Lu}$  iznosi: 1,8–2,7 mGy/MBq za slezenu, 1,0–2,2 mGy/MBq za bubrege (0,7–1,1 mGy/MBq nakon zaštite aminokiselinama) i 0,1–0,3 mGy/MBq za jetru (103). Kod  $^{90}\text{Y}$  su mjerene vrijednosti više i za slezenu iznose 1,5–19,4 mGy/MBq, za bubrege 1,06–10,3 mGy/MBq i za jetru 0,1–2,6 mGy/MBq (103).



Slika 12. Snimke cijelog tijela nakon primjene <sup>177</sup>Lu-DOTATATE u nekoliko ciklusa

Pacijenti uglavnom dobro podnose PRRT, uz relativno malo nuspojava, a naročito s <sup>177</sup>Lu-DOTATATE koji se zbog smanjene hematološke i renalne toksičnosti primjenjuje u većini centara. Tijekom infuzije radiofarmaka treba pratiti opće stanje pacijenta jer zbog učinka terapije može doći do pojačanog oslobađanja hormona i stimulacije odgovarajućih receptora istim mehanizmom kojim NET-ovi uzrokuju funkcionalne simptome (85, 93). Ova, tzv. neuroendokrina (karcinoidna) kriza obično se razvije tijekom terapije ili unutar 24 sata od početka terapija, a očituje se crvenilom, bronhospazmom, hipertenzijom i dijarejom te se liječi simptomatski (93, 95).

## 7. NOVIJI TERANOSTIČKI PRISTUPI U LIJEČENJU NET-A

Cilj radionuklidnog liječenja je postizanje duljeg preživljenja bolesnika zahvaćenih NET-om, uz što manje narušavanje kvalitete života. Danas se u tu svrhu istražuju i radionuklidi koji su alfa-emiteri:  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  i  $^{212}\text{Pb}$ . Svojstvo visokog LET-a alfa čestica omogućuje veći radiobiološki utjecaj na maligne stanice, uz manje ozračenje zdravih stanica, čime su se smanjile nuspojave poput renalne ili hematološke toksičnosti (104,105). Radi se o dosta malim uzorcima, stoga su potrebna daljna istraživanja.

Osim radionuklida, istražuju se i novi radiofarmaci koji umjesto dosad opisivanih agonista receptora za somatostatin, uključuju antagoniste ( $^{111}\text{In}$ -DOTA-SST-ANT:  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-BASS i  $^{177}\text{Lu}$ -OPS201) (86,105). Zbog pojačanog afiniteta prema receptoru, antagonisti bi se u budućnosti mogli pokazati boljima u dijagnostici pa i PRRT. Dosadašnja istraživanja s  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 pokazala su 1.7 – 10.6 puta jaču akumulaciju u tumorom zahvaćenom organu nego što je slučaj s radiofarmacima s obilježenim agonistima (105).

Kombinacija PRRT s ostalim načinima liječenja (kemoterapija, TACE, radiofrekventna ablacija) također je predmet kliničkih ispitivanja (41,86,105). Claringbold i sur. (106) ispitali su djelovanje kombinirane terapije  $^{177}\text{Lu}$ -oktreotatom s kapecitabinom i temozolomidom gdje je 15% pacijenata imalo potpuni, 38% djelomični odgovor na terapiju, a u 38% pacijenata je zamijećena stabilna bolest.

Predmet istraživanja su i novi analozi somatostatina koji bi kao molekularni cilj mogli obuhvatiti sve podtipove somatostatinskih receptora (41). Većina farmaka (analogi peptida) omogućuje molekularno oslikavanje ili liječenje NET-ova s pojačanom ekspresijom SSTR2. Epigenetska modulacija SSTR2 gena omogućila bi efikasnije liječenje NET-ova GEP trakta, naročito NET-ova gušterače (105). Kao i za ostale teranostičke pristupe, ova vrsta liječenja je za sada predmet istraživanja.

## ZAKLJUČAK

Teranostika u nuklearnoj medicini je dijagnostičko-terapijski pristup koji ima važno mjesto u dijagnostici i liječenju malignih bolesti, naročito NET-ova, ali su potrebna daljnja istraživanja, naročito u terapijskom segmentu. PET/CT s  $^{68}\text{Ga}$  - obilježenim analogima somatostatina trenutno je najosjetljivija slikovna metoda u dijagnostici neuroendokrinih tumora s pojačanom ekspresijom somatostatinskih receptora. Ukoliko je nedostupan, dobra alternativa je SPECT/CT s tehnecijem-99m obilježenim analogom ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – Edda-Hynic-Toc). Receptorska radionuklidna terapija s lutecijem-177 i nešto rjeđe itrijem -90 prisutna je već više godina u kliničkoj praksi i ima potvrđenu ulogu kod inoperabilnih, metastatskih, a dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora, no neujednačeno je dostupna pa su iskustva limitirana. Radiološki (nuklearni) tehnolozi su značajni članovi tima koji provodi teranostiku. Njihova uloga u dijagnostičkom dijelu je jasno definirana, no u terapijskom ovisi o lokalnim uvjetima. U dijagnostici, radiološki (nuklearni) tehnolog informira pacijenta o tijeku pregleda, aplicira radiofarmak i namješta pacijenta u položaj za snimanje kojeg i izvodi. Odgovoran je za kontrolu kvalitete procesa, uključujući instrumentaciju. U terapijskom segmentu njegova je uloga vezana uz provjeru radiofarmaka, pripremu pacijenta i prostora, postavljanje venskog puta za infuziju, kontrolu eventualne kontaminacije te izmjeru ostatne aktivnosti u sustavu za aplikaciju. U slučaju kada fizičar nije dostupan, njegova je uloga i u dozimetrijskim izmjerama prije otpuštanja pacijenta.

## LITERATURA

1. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *International Journal of Cancer*. 2015 Jul 15;137(2):262–6.
2. Jeelani S, Jagat Reddy RC, Maheswaran T, Asokan GS, Dany A, Anand B. Theranostics: A treasured tailor for tomorrow. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2014.
3. Marin JFG, Nunes RF, Coutinho AM, Zaniboni EC, Costa LB, Barbosa FG, et al. Theranostics in nuclear medicine: Emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *Radiographics*. 2020;
4. Personalizirana medicina u Hrvatskoj. *Medix* [Internet]. 2013;104/105:28–30. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/157110>
5. Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: Radioiodine and beyond. *British Journal of Radiology*. 2018.
6. Ahn BC. Personalized Medicine Based on Theranostic Radioiodine Molecular Imaging for Differentiated Thyroid Cancer. *BioMed Research International*. 2016;2016:1–9.
7. Onkologija.net. ŠTO SU PAMETNI LIJEKOVI (CILJANA TERAPIJA)? [Internet]. Available from: <https://www.onkologija.net/ciljana-terapija>
8. Vrbanec D, Belev B. “pametni lijekovi” u gastrointestinalnoj onkologiji. *Medicus*. 2013;21(2):249–57.
9. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4821–8.
10. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. What is Nuclear Medicine and Molecular Imaging? 2016.
11. Rösch F, Herzog H, Qaim SM. The Beginning and Development of the Theranostic Approach in Nuclear Medicine, as Exemplified by the Radionuclide Pair <sup>86</sup>Y and <sup>90</sup>Y. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017 Jun 20;10(2).
12. Pruis IJ, van Dongen GAMS, Veldhuijzen van Zanten SEM. The Added Value of Diagnostic and Theranostic PET Imaging for the Treatment of CNS Tumors. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 4;21(3).
13. Bavelaar BM, Lee BQ, Gill MR, Falzone N, Vallis KA. Subcellular Targeting of Theranostic Radionuclides. *Front Pharmacol*. 2018;9:996.
14. D.L. B, Humm JL, Todd-Pokropek A, Aswegen A van. *Nuclear Medicine Physics. A Handbook for Teachers and Students*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014. 57–58 p.
15. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:12.

16. D'Huyvetter M, Xavier C, Caveliers V, Lahoutte T, Muyldermans S, Devoogdt N. Radiolabeled nanobodies as theranostic tools in targeted radionuclide therapy of cancer. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014 Dec;11(12):1939–54.
17. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012 Oct;53(10):1633–51.
18. Kućukalić-Selimović E, Bašić A. ZNAČAJ NUKLEARNE MEDICINE U MENADŽMENTU PACIJENATA S KARCINOMOM ŠTITNJAJE. In: *Međunarodni znanstveni sipozij Tumori štitnjače u kliničkoj praksi. Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine; 2016.*
19. Agrawal A, Rangarajan V, Shah S, Puranik A, Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *Br J Radiol.* 2018 Nov;91(1091):20180103.
20. Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med.* 2016 May;46(3):184–202.
21. Hoefnagel CA, De Kraker J, Valdés Olmos RA VPA. [<sup>131</sup>I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med.* 1995;39(4 Suppl):61–4.
22. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer.* 2008 Mar;44(4):551–6.
23. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, Wenker STM, Chatalic KLS, Poot AJ, et al. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med.* 2021 Apr 4;11(4).
24. Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocrine-Related Cancer.* 2019 Nov;26(11):R627–52.
25. Sandhu S, Guo C, Hofman MS. Radionuclide Therapy in Prostate Cancer: From Standalone to Combination PSMA Theranostics. *Journal of Nuclear Medicine.* 2021 Dec;62(12):1660–8.
26. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *J Nucl Med.* 2022;63(1):59–68.
27. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021 Sep 16;385(12):1091–103.
28. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of <sup>177</sup>Lu–PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment

- Response and Patterns of Progression. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019 Feb;17(1):15–22.
29. Barca C, Griessinger C, Faust A, Depke D, Essler M, Windhorst A, et al. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals*. 2021 Dec 22;15(1):13.
  30. Abbas N, Bruland ØS, Brevik EM, Dahle J. Preclinical evaluation of <sup>227</sup>Th-labeled and <sup>177</sup>Lu-labeled trastuzumab in mice with HER-2-positive ovarian cancer xenografts. *Nuclear Medicine Communications*. 2012 Aug;33(8):838–47.
  31. Raval M, Bande D, Pillai AK, Blaszkowsky LS, Ganguli S, Beg MS, et al. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol*. 2014;4:120.
  32. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):559–75.
  33. Spyridonidis T, Papathanasiou N, Spyridonidis J, Ntzoumani C, Spyropoulou D, Katsanos K, et al. <sup>90</sup>Y-microsphere radioembolization: The method, clinical evidence and perspective. *Hell J Nucl Med*. 23(3):330–8.
  34. Onkologija.hr. Ne-Hodgkinov limfom – ciljano biološko liječenje [Internet]. 2017. Available from: <https://www.onkologija.hr/ne-hodgkinov-limfom/ne-hodgkinov-limfom-lijecenje/ne-hodgkinov-limfom-ciljano-biolosko-lijecenje/>
  35. Dodig D, Kusić Z. Radioimunoterapija B-staničnih non-Hodgkinovih limfoma. In: *Klinička nuklearna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. p. 295.
  36. Krasniqi A, D’Huyvetter M, Xavier C, Van der Jeught K, Muyltermans S, Van Der Heyden J, et al. Theranostic Radiolabeled Anti-CD20 sdAb for Targeted Radionuclide Therapy of Non-Hodgkin Lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2017 Dec;16(12):2828–39.
  37. Onkologija.net. Neuroendokrini tumori [Internet]. Available from: <https://www.onkologija.net/neuroendokrini-tumori-net>
  38. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017 Dec;19(12):991–1002.
  39. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Canadian Medical Association Journal*. 2017 Mar 13;189(10):E398–404.
  40. Vrdoljak, Eduard ; Belac Lovasić, Ingrid ; Kusić, Zvonko ; Gugić, Damir ; Juretić, Antonio ; Ban, Marija ; Bezić, Joško ; Boban, Marijo ; Boraska Jelavić, Tihana ; Bošković, Lidija ; Cambj Sapunar, Liana ; Hrepić, Darijo ; Marjanović, Inga ; Omrčen, Tomis J. Neuroendokrini tumori. In: *Klinička onkologija, 3 obnovljeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb; 2018. p. 169–71.

41. Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc Med* [Internet]. 2017 Oct;33(5):358–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177165>
42. Dejthevaporn T, Jennetisin V, Rattanasiri S, Sornmayura P. P-111 Correlation of Mitotic Index and Ki-67 and Their Impacts on Survival of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) at Ramathibodi Hospital. *Annals of Oncology*. 2016 Jun;27:ii33.
43. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Modern Pathology*. 2022 Jan 18;35(S1):36–50.
44. Popa O, Taban SM, Pantea S, Plopeanu AD, Barna RA, Cornianu M, et al. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Exp Ther Med*. 2021 Oct;22(4):1179.
45. Herrera-Martínez AD, Hofland LJ, Gálvez Moreno MA, Castaño JP, de Herder WW, Feelders RA. Neuroendocrine neoplasms: current and potential diagnostic, predictive and prognostic markers. *Endocrine-Related Cancer*. 2019 Mar;26(3):R157–79.
46. Bhattacharyya T, Gupta R, Kapoor R, Mittal B, Kalra N. A systematic review of management of neuroendocrine tumors: An experience from a tertiary care centre from India. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2014;3(5):363.
47. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201–11.
48. Yazdanpanah O, Surapaneni S, Shanah L, Kabashneh S. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2021 Mar 19;13(3):e14006.
49. Li TT. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(1):118.
50. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2020 Aug 15;12(8):791–807.
51. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–38.
52. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88–97.
53. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chinese Journal of Cancer*. 2013 Jun 5;32(6):312–24.



54. Bayhan Z, Yildiz YA, Akdeniz Y, Gonullu E, Altintoprak F, Mantoglu B, et al. Appendix Neuroendocrine Tumor: Retrospective Analysis of 4026 Appendectomy Patients in a Single Center. *Emergency Medicine International*. 2020 Sep 3;2020:1–6.
55. Pelosi G, Travis WD. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Pathologica*. 2021 Oct;113(5):377–87.
56. Limaiem F, Tariq MA, Wallen JM. Lung Carcinoid Tumors. *StatPearls*. 2022.
57. Gosain R, Mukherjee S, Yendamuri S, Iyer R. Management of Typical and Atypical Pulmonary Carcinoids Based on Different Established Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 12;10(12):510.
58. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Translational Lung Cancer Research*. 2017 Oct;6(5):513–29.
59. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Feb 29;21(5):1682.
60. O’Toole TJ, Sharma S. Physiology, Somatostatin. *StatPearls*. 2022.
61. Kasprzak A. Somatostatin and Its Receptor System in Colorectal Cancer. *Biomedicines*. 2021 Nov 22;9(11):1743.
62. Shamsi BH, Chato M, Xu XK, Xu X, Chen XQ. Versatile Functions of Somatostatin and Somatostatin Receptors in the Gastrointestinal System. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Mar 16;12.
63. Dodig D, Kusić Z. Scintigrafija somatostatinskih receptora. In: *Klinička nuklearna medicina*. 2012. p. 255–7.
64. Teunissen JJM, Kwkkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2011 Oct;18(S1):S27–51.
65. Bodei L. Somatostatin Receptor Scintigraphy: Blazing in Indium and Quenching in Gallium (perspective on “Somatostatin Receptor Scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe-1-Octreotide in Man: Metabolism, Dosimetry and Comparison with Iodine-123-Tyr-3-Octreotide” *J Nuc. Journal of Nuclear Medicine*. 2020 Dec;61(Supplement 2):121S-129S.
66. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol*. 2(2):159–68.
67. Barber TW, Hofman MS, Thomson BNJ, Hicks RJ. The potential for induction peptide receptor chemoradionuclide therapy to render inoperable pancreatic and duodenal neuroendocrine tumours resectable. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012 Jan;38(1):64–71.

68. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nuclear Medicine Review*. 2016 Jul 29;19(2):93–8.
69. Dodig D, Kusić Z. Pozitronski emiteri namjenjeni pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET). In: *Klinička nuklearna medicina*. 2012. p. 49.
70. Kumar R, Sharma P, Singh H, Bal C. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with <sup>68</sup>Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2014;29(1):2.
71. National Cancer Institute. gallium Ga 68-DOTATATE [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/gallium-ga-68-dotatate>
72. Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Clinical Nuclear Medicine*. 2017 Dec;42(12):905–11.
73. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2010 Oct 2;37(10):2004–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-010-1512-3>
74. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and <sup>18</sup>F-DOPA. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2017 Aug 25;44(9):1588–601. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3728-y>
75. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *European Journal of Cancer*. 2021 Mar;146:56–73.
76. Kaewput C, Vinjamuri S. Role of Combined <sup>68</sup>Ga DOTA-Peptides and <sup>18</sup>F FDG PET/CT in the Evaluation of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Diagnostics*. 2022 Jan 22;12(2):280.
77. University of Washington Medical Center. Ga-68 Dotatate NETSPOT PET/CT Study. How to prepare and what to expect [Internet]. 2018. Available from: [https://www.uwmedicine.org/sites/default/files/2018-10/181019\\_Radiology\\_Preps\\_GA-68-Dotatate-Netspot-PET-CT-Study.pdf](https://www.uwmedicine.org/sites/default/files/2018-10/181019_Radiology_Preps_GA-68-Dotatate-Netspot-PET-CT-Study.pdf)
78. Subramaniam RM, Bradshaw ML, Lewis K, Pinho D, Shah C, Walker RC. ACR Practice Parameter for the Performance of Gallium-68 DOTATATE PET/CT for Neuroendocrine Tumors. *Clinical Nuclear Medicine* [Internet]. 2018 Dec;43(12):899–908. Available from: <https://journals.lww.com/00003072-201812000-00005>
79. Girotto N. Neuroendocrine tumor (NET) imaging in conventional nuclear medicine: Is there still a role for conventional nuclear medicine in NET imaging? EANM 2020 Congress. Vienna; 2020.

80. Bodei L, Ambrosini V, Herrmann K, Modlin I. Current Concepts in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2017 Nov;58(11):1718–26. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.186361>
81. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, et al. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2018 Aug;211(2):267–77. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.18.19881>
82. Kapoor M, Kasi A. Octreotide Scan. 2022.
83. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nuclear Medicine Review*. 2016 Jul 29;19(2):93–8.
84. Sandström M, Velikyan I, Garske-Román U, Sörensen J, Eriksson B, Granberg D, et al. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013 Oct;54(10):1755–9.
85. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours [Internet]. Vienna: IAEA Human Health Series No. 20; 2013 [cited 2022 May 31]. Available from: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf)
86. Kendi AT, Halfdanarson TR, Packard A, Dundar A, Subramaniam RM. Therapy With  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: Clinical Implementation and Impact on Care of Patients With Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Roentgenology*. 2019 Aug;213(2):309–17.
87. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013 May 7;40(5):800–16.
88. Giovacchini G, Nicolas G, Forrer F. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Somatostatin Analogues in Neuroendocrine Tumors. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2012 May 1;12(5):526–42.
89. Pencharz D, Gnanasegaran G, Navalkisoor S. Theranostics in neuroendocrine tumours: somatostatin receptor imaging and therapy. *The British Journal of Radiology*. 2018 Nov;91(1091):20180108.
90. Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocrine-Related Cancer*. 2020 Mar;27(3):R67–77.
91. Bodei L, Pepe G, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors with somatostatin analogues. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2010;14:347–51.

92. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):295–309.
93. Mitra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. *American Journal of Roentgenology*. 2018 Aug;211(2):278–85.
94. Abbott A, Sakellis CG, Andersen E, Kuzuhara Y, Gilbert L, Boyle K, et al. Guidance on 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2018 Sep;46(3):237–44.
95. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor–Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019 Jul 1;60(7):937–43.
96. Love C, Desai NB, Abraham T, Banks KP, Bodei L, Boike T, et al. ACR-ACNM-ASTRO-SNMMI Practice Parameter for Lutetium-177 (Lu-177) DOTATATE Therapy. *American Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun;45(6):233–42.
97. The European Medicines Agency (EMA). Lutathera: EPAR - Product Information [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 8]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_en.pdf)
98. Kim SJ, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of 177Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015 Dec 9;42(13):1964–70.
99. Camus B, Cottreau AS, Palmieri LJ, Dermine S, Tenenbaum F, Brezault C, et al. Indications of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) in Gastroenteropancreatic and Pulmonary Neuroendocrine Tumors: An Updated Review. *J Clin Med*. 2021 Mar 18;10(6).
100. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A, Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R. Nephrotoxicity after PRRT - still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATAT. *Endokrynol Pol*. 2013;64(1).
101. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Annals of Oncology*. 2010 Apr;21(4):787–94.
102. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jun 10;29(17):2416–23.

103. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review. *Journal of nuclear medicine*. 2006;47(9):1467–75.
104. Kunikowska J, Królicki L. Targeted  $\alpha$ -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2020 Mar;50(2):171–6.
105. del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, Segura A, Merino-Torres JF. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS: Present and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 24;14(3):584.
106. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II Study of Radiopeptide <sup>177</sup> Lu-Octreotate in Combination with Capecitabine and Temozolomide in Advanced Low-Grade Neuroendocrine Tumors. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2012 Nov;27(9):561–9.

## PRIVITCI

### Privitak A – Popis ilustracija

#### Slike

Slika 1. Ilustracija molekularnog oslikavanja i liječenja tumorskih stanica .....	11
Slika 2. Princip teranostike u nuklearnoj medicini .....	12
Slika 3. Prikaz plućnih i medijastinalnih metastaza pomoću radiojodne ( <sup>131</sup> I) scintigrafije cijelog tijela prije (A) i nakon liječenja radioaktivnim jodom (B) (3).....	15
Slika 4. Pozitronska emisijska tomografija s 68Ga-PSMA-11. Vidljive metastaze u kostima zdjelice (lijevo), metastaze u zdjelčnim i retroperitonealnim limfnim čvorovima (sredina) i difuzne koštane metastaze (desno). Izvor: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) PET Scan .....	17
Slika 5. Planarna scintigrafija i SPECT/CT (aksijalni presjek) s pojačanom ekstrahepatalnom akumulacijom <sup>99m</sup> Tc-MAA u žučnom mjehuru (36).....	19
Slika 6. Učestalost neuroendokrinih tumora unutar probavnog trakta (Izvor: Visible Body. 3D Human Anatomy Atlas, 2013.).....	23
Slika 7. SPECT/CT s <sup>111</sup> In-oktreotid prije (a, b, c) i nakon PRRT (d, e, f) kod pacijenta s primarnim neuroendokrinim tumorom gušterače (68).....	28
Slika 8. PET/CT-om i SPECT/CT-om se dobivaju presjeci tijela od baze lubanje do srednje trećine natkoljenice. Izvor: <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/45/1_suppl/46S/tab-figures-data">https://jnm.snmjournals.org/content/45/1_suppl/46S/tab-figures-data</a> .....	32
Slika 9. Fiziološka biodistribucija Ga-68-DOTATATE (81) .....	33
Slika 10. Utjecaj vremena od aplikacije 68Ga-DOTA-TATE (C) i 68Ga-DOATA-TOC (D) na izmjereni SUV u slezeni (zeleno), bubrezima (crveno), jetri (plavo) i koštanoj srži (crno) (82) .....	34
Slika 11. PET/CT s <sup>68</sup> Ga-SSTa učinjen nakon 4 ciklusa PRRT (jedan s Y-90 i tri s Lu-177). Vidljiva je remisija NET-a repa gušterače s metastazama u jetri (42).....	42
Slika 12. Snimke cijelog tijela nakon primjene <sup>177</sup> Lu-DOTATATE u nekoliko ciklusa .....	43

#### Tablice

Tablica 1. Vrijednost linearnog prijenosa energije ovisno o vrsti zračenja .....	13
Tablica 2. Klasifikacija NET-a pluća i timusa prema WHO (2021.) (44) .....	21
Tablica 3. Klasifikacija NET-a GI trakta prema WHO (2019.) (44) .....	21
Tablica 4. Funkcionalni NET-ovi gušterače i njihovi simptomi (53) .....	25
Tablica 5. Fizikalne karakteristike <sup>177</sup> Lu i <sup>90</sup> Y .....	35
Tablica 6. Mogući protokoli apliciranja aminokiselina (87) .....	39
Tablica 7. Protokoli radionuklidnog liječenja NET-a (87) .....	40

## KRATAK ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zadru, 13. 9. 2000. godine. Osnovnoškolsko obrazovanje (2007. – 2015.) stekao sam u OŠ Jurja Dalmatinca u Pagu, a srednjoškolsko (2015. – 2019.) u SŠ Bartula Kašića u Pagu, smjer opće gimnazije.

Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, smjer Radiološke tehnologije upisujem 2019. godine. Tijekom studiranja volontiram dvije godine (2020./2021. i 2021./2022.) u projektu Student-mentor, jedan sam od voditelja Radiološkog kviza (2021.) i Kviza općeg znanja (2022.) na FZSRi, a u listopadu 2021. godine sam bio aktivni učesnik na 4. Kongresu radiološke tehnologije s temom *Dual energy CT*.