

^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT vyšetření u pacienta s gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyšetření v České republice

^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT Examination in a Patient with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor – First Examination in the Czech Republic

Bencsiková B.¹, Řehák Z.², Budinský M.³, Hejnová R.⁴, Kozáková Š.³, Kiss I.¹, Demlová R.³, Svoboda M.^{1,5}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Neuroendokrinní nádory (NEN) představují velmi heterogenní skupinu nádorů vznikajících z buněk difuzního neuroendokrinního systému, jejichž definujícím znakem je endokrinní diferenciací nádorových buněk spojená se schopností produkovat, hromadit a uvolňovat biologicky aktivní látky hormonální povahy [1]. Nejčastějšími lokalizacemi NEN jsou zažívací trakt od žaludku po rektum, pankreas (tzn. gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory – GEP NEN) a dýchací cesty. Méně obvyklými primárními lokalizacemi NEN jsou ovaria, kůže, zcela raritně střední ucho nebo jinde [2]. Společnou vlastností NEN je exprese somatostatinových receptorů pěti podtypů (SSTR1–5). GEP NEN vykazují vždy expresi více než jednoho podtypu receptorů, nejčastěji je však zastoupen podtyp SSTR 2 [3].

Obecně je diagnostika GEP NEN metodami nukleární medicíny založena na zobrazování SSTR v ložisku. Dnešní kamery k zobrazování jsou vesměs hybridní – jednofotonová emisní výpočetní

tomografie (single-photon emission computed tomography) a výpočetní tomografie (computed tomography) (SPECT/CT), pozitronová emisní tomografie a výpočetní tomografie (PET/CT) nebo pozitronová emisní tomografie a magnetická rezonance (magnetic resonance imaging) (PET/MRI) kombinující metabolické zobrazení (SPECT/PET) s morfoloogickým zobrazením (CT/MRI). V konvenční (planární a SPECT) diagnostice byl prvním, od roku 1994 využívaným radiofarmakem pro zobrazování GEP NEN ^{111}In -pentetreotid (OctreoScan, Mallinckrodt Medical BV, Le Petten, Nizozemí) [4]. Méně rozšířené je v ČR další radiofarmakum pro konvenční (planární a SPECT) diagnostiku, a to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC octreotid (Tektrotyd, Narodowe Centrum Badań Jadrowych Polatom, Otwock, Polsko) [5]. PET proti konvenční (planární a SPECT) scintigrafii nabízí zejména výrazně lepší rozlišení, což je dáno hlavně díky zobrazení dvou fotonů místo jednoho i koincidenční detekcí místo kolimované [6]. Nejrozšířenější z pozitronových radiofarmak,

Tato práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

This work was supported by the grant MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

Přijato/Accepted: 26. 7. 2019

tzv. DOTA-konjugovaných peptidů značených galliem-68 (⁶⁸Ga), je ⁶⁸Ga DOTA-TOC. Toto radiofarmakum nabízí vyšší afinitu k somatostatinovým receptorům podtypu SSTR2 a doplňkově afinitu i k receptorům podtypu SSTR5. První údaje o klinickém využití radiofarmaka ⁶⁸Ga-DOTA-TOC pocházejí již z roku 2001 [7]. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření proti scintigrafii ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) má vyšší senzitivitu (96 vs. 86 %) a výrazně vyšší specifitu (93 vs. 50 %) [8]. Je proto logické, že dnes je toto vyšetření u pacientů s GEP NEN považováno za metodu volby k diagnostice, lokalizaci a sledování pacientů. Dále je doporučeno pro výběr pacientů s metastatickým onemocněním před terapií DOTA-peptidy s terapeutickým radionuklidem (luteciem ¹⁷⁷Lu nebo ytriem ⁹⁰Y). U pacientů s jinými nádory lze vyšetření využít k průkazu exprese SSTR v daném typu nádoru před zvážením terapie somatostatinovými analogy [9]. Vyšetření PET/CT s ⁶⁸Ga-DOTA-TOC proti konvenční (planární a SPECT) scintigrafii s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) přináší řadu výhod [10–13]:

- zrychluje celé vyšetření, které tak trvá celkově méně než 2 hod (akumulace 45–90 (optimálně 60) min, poté snímání do 25 min). Naproti tomu scintigrafie s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) vyžaduje akumulaci 4–5 hod s následným snímáním a opakovanými snímáními po 24 hod, někdy i 48 hod, často i s nutností použít laxativum;
- lépe vizualizuje malé léze, lépe hodnotí ložiska zejména v játrech a skeletu, nabízí možnost kvantifikací;
- snižuje radiační zátěž pro pacienta (efektivní dávka 4,2 mSv vs. 12 mSv z obvyklých aplikovaných aktivit radiofarmak bez příspěvku CT);
- díky kratšímu poločasu rozpadu radionuklidu (68 min vs. 67 hod) mimo jiné výrazně snižuje radiační zátěž po vyšetření pro osoby v blízkosti pacienta (personál, rodinu).

Nevýhodou zůstává relativní nedostupnost v ČR a absence úhrady (aktuálně v červenci 2019). Proto Masarykův onkologický ústav, který je uznaným centrem pro léčbu NEN v rámci evropské referenční sítě EURACAN, vytvo-

řil a financuje projekt zaměřený na diagnostiku NEN pomocí ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT ve formě neintervenční peregistrační akademické klinické studie. Přitom předpokládá, že do ukončení projektu bude nalezeno financování z veřejného zdravotního pojištění, aby se toto vyšetření mohlo provádět i v dalších PET centrech v ČR.

Studie potrvá 1,5 roku a může zařadit cca 50 dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými GEP NEN. U těchto pacientů půjde o:

- zjištění primárního nádoru;
- zjištění rozsahu onemocnění před chirurgickým výkonem nebo lokální léčbou;
- upřesnění diagnostiky recidiv;
- zpřesnění rozsahu metastatického postižení u nových pacientů i pacientů v léčbě.

Kazuistika

Čtyřiapadesátiletý pacient s metastatickým NEN ilea grade 2 zahájil léčbu v prosinci 2015. Anamnesticky byly u pacienta dlouhodobě zažívací potíže, průjemy, bolesti břicha, nadýmání. Pro zhoršení bolesti v epigastriu v listopadu 2015 bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem jaterních ložisek, pacient byl dále došetřován. V prosinci 2015 byla provedena operační revize a resekce nádoru ilea, nález byl multifokální. Peroperačně byl nález dalších ložisek proximálně na tenké kličce, hmatný paket uzlin v radixu mezenteria a při aortě, bez možnosti chirurgického odstranění. Histologické vyšetření prokázalo multifokální NEN grade 2, chromogranin A pozitivní, synaptofyzin pozitivní, Ki67 5%. Pacient byl následně odeslán na naše pracoviště. Vstupní scintigrafie s ¹¹¹In-pentetreotidem (OctreoScan) v lednu 2016 prokázala pouze patologickou akumulaci radiofarmaka v paketu uzlin v radixu mezenteria. Vyšetření CT zobrazilo několik ložisek v obou lalocích jater a patologickou lymfadenopatii v mezenteriu při radixu. Pacient zahájil léčbu analogem somatostatinu (Sandostatin LAR, Novartis, Basilej, Švýcarsko) od února 2016 a od listopadu 2016 v kombinaci s interferonem-alfa-2b (IntronA, Merck Sharp & Dohme Limited,

Hoddesdon, Velká Británie). Od března 2019 se u pacienta objevily nové potíže, bolesti břicha, hubnutí. CT vyšetřením byla prokázána pouze mírná progresie lymfadenopatie v mezenteriu, retroperitoneu a radixu mezenteria. V rámci restagingu jsme tedy doplnili funkční zobrazovací ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření s cílem upřesnění rozsahu nemoci před další zvažovanou onkologickou léčbou. Vyšetření proběhlo dne 26. června 2019 jako první vyšetření tohoto typu v ČR.

Příprava radiofarmaka

Radiofarmakum, edotreotid značený ⁶⁸Ga, bylo připraveno z registrovaných přípravků – radionuklidový generátor jako zdroj radionuklidu v podobě chloridu galitého (⁶⁸Ga) – GalliaPharm 1,48 GBq radionuklidový generátor (Eckert & Ziegler RadioPharma GmbH, Berlín, Německo) a SomaKit TOC 40 µg kit pro radiofarmakum (Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, Francie). Radionuklidový generátor byl eluován 5 ml 0,1 M kyseliny chlorovodíkové přímo do lahvičky kitu SomaKit TOC. Po přidání 0,5 ml reakčního pufru byl přípravek inkubován při teplotě 95 °C po dobu 7 min (C-MAG HS 7, ETS-D5, Ika Werke GmbH, Staufen, Německo). Po 10 min chlazení při pokojové teplotě bylo provedeno hodnocení jakosti přípravku dle požadavků Souhrnu údajů o přípravku (vzhled, pH, efektivita značení radionuklidem – koloidní formy ⁶⁸Ga a volné ⁶⁸Ga). Po uvolnění přípravku k aplikaci bylo radiofarmakum rozplněno do injekční stříkačky s využitím µDDS-A (Tema Sinergie, Faenza, Itálie). Takto připravené radiofarmakum bylo předáno k aplikaci na oddělení nukleární medicíny.

PET/CT vyšetření

Aplikace 202 MBq radiofarmaka byla provedena intravenózně (i.v.) kanylou s proplachem 20 ml fyziologického roztoku. Snímání proběhlo na PET/CT skeneru Biograph mCT Flow SIEMENS (Erlangen, Německo), zahájeno bylo v 56. min od aplikace diagnostickým CT s perorálním (p.o.) podáním kontrastní látky 20 ml Ultravist 350 (Bayer AG, Leverkusen, Německo) i s i.v. podáním kontrastní látky 80 ml Iomeron 400 (Bracco, Milán, Itálie).

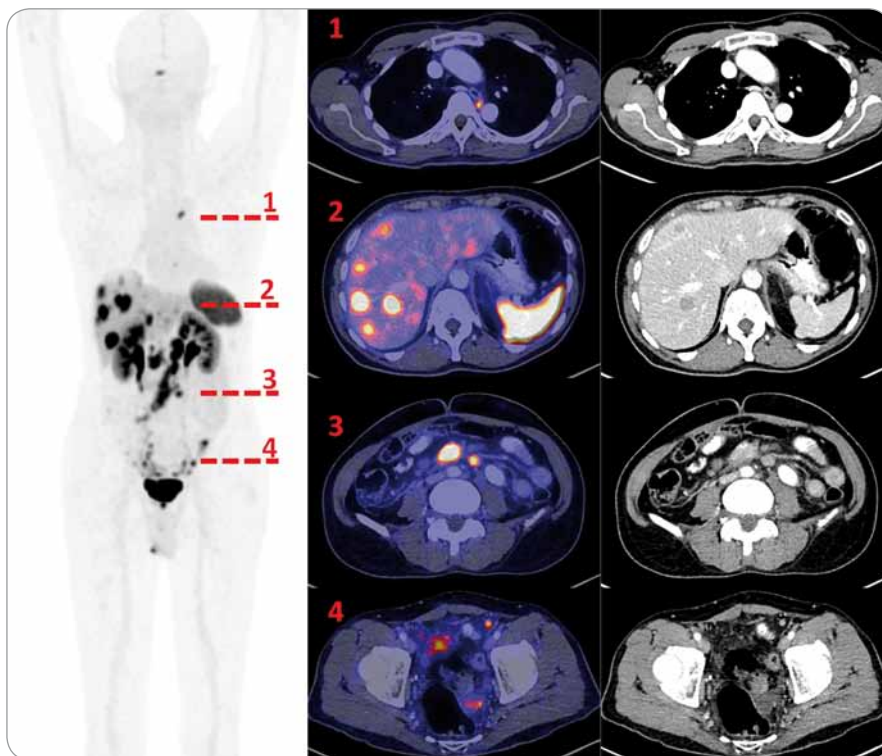
Parametry snímání: 80 kV 130 mAs eff., pitch 1,4 CARE Dose 4D zapnuto, CARE kV zapnuto, station time 0,5 s, slice 5 mm. Rekonstrukce řezů proběhla iterační metodou, Siemens SAFIRE zapnuto. V 60. min následovalo snímání PET v délce 20 min v rozsahu vertex – kolena se vzpažením horních končetin (obr. 1). Vyhodnocení proběhlo na konzolích Siemens se softwarem Syngovia. PET snímky byly rekonstruovány iterativní metodou s 2 iteracemi a 21 subsety, ImageSize 200 × 200, FWHM 4,0 mm, metoda rekonstrukce TrueX + TOF (ultraHD PET). Obrazy vyšetření byly hodnoceny jak vizuálně, tak i semikvantitativně. Nález byl hodnocen jako pozitivní, pokud akumulace v ložisku převyšovala akumulaci jaterní v parametru SUV_{max} (max. hodnota standardized uptake value). Další referenční akumulace jsme stanovovali v hýžděm svalu a aortální blood-pool.

Výsledky

Akumulace radiofarmaka v hypofýze, slezině a při vylučování radiofarmaka i v ledvinách, močovém měchýři a kapku kontaminace moči na spodním prádle pacienta jsme hodnotili jako fyziologické. Jako patologické akumulace jsme hodnotili ložiska v mediastinu, mnohočetně v játrech, v uzlinách retroperitonea oboustranně, v mezenteriu, drobná ložiska na kličkách střevních a v pánvi (obr. 1). Referenční akumulace: játra SUV_{max} 4,86; aortální blood-pool SUV_{max} 1,63; hýždě svalstvo SUV_{max} 0,93. Patologické akumulace (uvádíme nejvyšší v dané lokalizaci): jaterní ložiska SUV_{max} 40,08; mediastinální uzliny (SUV_{max} 11,11); retroperitoneální uzliny (SUV_{max} 29,06); mezenteriaální uzliny (SUV_{max} 17,66); drobná ložiska na kličkách střevních a v pánvi (SUV_{max} 14,29).

Závěr

⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření jsme prováděli u pacienta se známým nálezem GEP NEN i přibližným rozsahem onemocnění. Potvrzujeme, že toto vyšetření je v současnosti v ČR proveditelné, v našem případě ve formě ne-intervenční poregistrační akademické klinické studie, kde výrobu radiofarmaka ⁶⁸Ga-DOTA-TOC hradí ze svých prostředků Masarykův onkologický ústav.



Obr. 1. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT vyšetření. Vlevo sumovaná projekce tzv. MIP (maximum intensity projection) PET vyšetření v černobílé barevné škále, červeně jsou označeny úrovně axiálních řezů, které jsou v detailech (PET zobrazení v barevné škále Hot Metal) vpravo. Řada 1 je ve výši dvou drobných splývajících, metabolicky aktivních uzlin mediastina vlevo mezi aortou a jícnem ve výši obratle Th 5. Řada 2 ukazuje některé z četných jaterních metastáz (jen některé však mají na CT korelát) a fyziologickou akumulaci radiofarmaka ve slezině. Řada 3 dokumentuje aktivní, zvětšené uzliny v mezenteriu. V řadě 4 dokumentujeme četná drobná nádorová ložiska v pánvi.

⁶⁸Ga-DOTA-TOC – pozitronové radiofarmakum DOTA-konjugovaných peptidů značených galliem-68, PET – pozitronová emisní tomografie, CT – počítačová tomografie

Předpokládáme, že nejpozději do ukončení studie bude pro toto vyšetření nalezeno financování z veřejného zdravotního pojištění, aby se mohlo provádět i v dalších PET centrech v ČR.

Literatura

- Mandys V. Patologie. In: Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Maxdorf: Praha 2016.
- Vítek P. Neuroendokrinní nádory. In: Onkologie v klinické praxi. Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta 2019.
- Bencsiková B. Antiproliferační účinek analog somatostatinu – analýza dat a klinické aplikace v kontextu výsledků studie CLARINET. Klin Onkol 2016; 29(4): 253–258. doi: 10.14735/amko2016253.
- Kubinyi J. Funkční zobrazovací vyšetření. In Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Maxdorf: Praha 2016.
- Táborská K. Somatostatinová receptorová scintigrafie ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC první klinické zkušenosti v České republice. Nucl Med 2012; 1: 7–12.
- Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. Nucl Med Commun 2008, 29(3): 193–207. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f3a515.

- Hofmann M, Maecke H, Borner R et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001; 28(12): 1751–1757. doi: 10.1007/s002590100639.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendlr D et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007; 48(4): 508–518.
- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10): 2004–2010. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.
- Graham MM, Gu X, Ginader T et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC imaging of neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. J Nucl Med 2017; 58(9): 1452–1458. doi: 10.2967/jnumed.117.191197.
- Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54(1): 3–15.
- Švec P, Hrubý M. Radiofarmaka pro diagnostiku a terapii neuroendokrinních nádorů. Chem Listy 2017; 111(1): 3–10.
- Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2011; 18 (Suppl 1): S27–S51. doi: 10.1530/ERC-10-0282.