



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

**Theragnostika – nové postupy v nukleární medicíně**

## **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Studijní program: **SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ**

**Autor:** Michaela Procházková

**Vedoucí práce:** doc. MUDr. Milada Zemanová Ph.D

České Budějovice 2022

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem *Theragnostika – nové postupy v nukleární medicíně* jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské/diplomové práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské/diplomové práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské/diplomové práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 2.5.2022

.....

Procházková Michaela

### **Poděkování**

Mé poděkování patří doc. MUDr. Miladě Zemanové Ph.D za odborné vedení mé práce, za její čas, ochotu, poskytnutí důležitých podkladů a za cenné rady. Rovněž děkuji všem radiologickým asistentům, kteří se podíleli na sběru dat k praktické části práce.

## **Theragnostika – nové postupy v nukleární medicíně**

### **Abstrakt**

Tématem bakalářské práce je theragnostika – nové postupy v nukleární medicíně. Theragnostika představuje personalizovanou léčebnou strategii, která kombinuje diagnostiku s terapií a nachází uplatnění především při léčbě rakoviny. Theragnostika jako medicínský obor se stále vyvíjí. Cílem mé práce bylo zmapování praktického využití současných indikací theragnostických metod v nukleární medicíně.

V teoretické části práce je definován pojem theragnostika a následné rozdělení theragnostických metod prostřednictvím nanočástic či radionuklidů. Je zde popsáno využití radionuklidové theragnostiky v klinické praxi, a to zejména při léčbě štítné žlázy, neuroendokrinních nádorů a rakoviny prostaty. V této části práce se nachází i klinické studie pro theragnostickou praxi. Dále v teoretické části práce je zmapováno praktické využití současných indikací theragnostických metod, ale i možné budoucí perspektivy theragnostické léčby. Teoretická část je zpracována z odborných publikací a článků.

Praktická část práce se zaměřuje na informovanost radiologických asistentů o této nové léčebné metodě. Respondenti byli radiologičtí asistenti napříč nemocnicemi. K vyplnění výzkumných otázek k dotazníkovému šetření bylo zahrnuto 32 respondentů. Vyhodnocení z nasbíraných dat dotazníkové šetření je ve formě procentuální úspěšnosti radiologických asistentů.

Celkový koncept této bakalářské práce může sloužit jako studijní materiál pro studenty vysokých škol oboru radiologický asistent.

### **Klíčová slova**

theragnostika; léčba rakoviny; radionuklidová léčba; neuroendokrinní nádory; terapie radiojódem; rakovina prostaty

## **Theragnostics – new methods in nuclear medicine**

### **Abstract**

The main topic of the bachelor thesis is theragnostics – new methods in nuclear medicine. Theragnostics is a personalized treatment strategy that combines diagnostics with therapy and finds application primarily in the treatment of cancer. Theragnostics as a medical field is still evolving. The aim of this work was to map the practical use of current indications of theragnostic methods in nuclear medicine.

The theoretical part of the thesis defines the concept of theragnostics and theragnostic methods containing nanoparticles and radionuclides. There is described the use of radionuclide theragnostics in clinical practice, especially in the treatment of thyroid gland, neuroendocrine tumors and prostate cancer. In this part of the thesis there are also clinical studies for theragnostic practice. Furthermore in the theoretical part of the thesis is mapped the practical use of current indications of theragnostic methods, as well as possible future perspectives of theragnostic treatment. The theoretical part is processed from professional publications and articles.

The practical part of the work focuses on the awareness of radiology assistants about this new treatment method. The respondents were radiology assistants across hospitals. There were 32 respondents involved to complete the research questions for the questionnaire survey. The evaluation from the collected data of the questionnaire survey is in the form of the percentage success of radiological assistants.

The overall concept of this bachelor's thesis can serve as a study material for university students in the field of radiology assistant.

### **Key words**

theragnostics; cancer treatment; radionuclide treatment; neuroendocrine tumors; radioiodine therapy; prostate cancer

## Obsah

1	Theragnostika .....	9
2	Theragnostika a léčba rakoviny .....	10
2.1	Metody léčby rakoviny .....	10
2.2	Theragnostická medicína .....	15
3	Theragnostické metody .....	15
3.1	Theragnostická nanomedicína.....	16
3.1.1	Theragnostická léčba aterosklerózy .....	19
3.1.2	Detekce a léčba cirkulujících buněk (CTC).....	20
3.2	Radionuklidová theragnostika.....	21
3.2.1	Theragnostické radionuklidy .....	21
3.2.2	Terapie radiojódem .....	25
3.2.3	Neuroendokrinní nádory (NEN) .....	26
3.2.4	PSMA – cílená léčba rakoviny prostaty .....	34
4	Klinické studie pro theragnostickou praxi.....	35
5	Souhrn praktického využití současných theragnostických metod v nukleární medicíně .....	37
6	Cíle práce.....	39
6.1	6.1 Výzkumné otázky.....	39
7	Metodika výzkumu.....	40
8	Výsledky.....	41
8.1	Otázka č. 1.....	41
8.2	Otázka č. 2.....	42
8.3	Otázka č. 3.....	43
8.4	Otázka č. 4.....	44
8.5	Otázka č. 5.....	45
8.6	Otázka č. 6.....	46

8.7	Otázka č. 7.....	47
8.8	Otázka č. 8.....	48
8.9	Otázka č. 9.....	49
8.10	Otázka č. 10.....	50
9	Diskuze.....	51
10	Závěr.....	54
11	Seznam použitých zdrojů.....	55
12	Seznam obrázků.....	65
13	Přílohy.....	66
14	Seznam použitých zkratk.....	68

## Úvod

Rakovina je jednou z nejčastějších smrtelných onemocnění u nás i ve světě navzdory všem dostupným léčebným modalitám.

V současné době se rychle vyvíjí a objevují zcela nové medicínské strategie, které by mohly mít velký vliv na včasnou diagnózu, prognózu onemocnění či zmírnění nebo eliminaci nežádoucích účinků, a tím zásadně zkvalitnit život onkologického pacienta. Právě theragnostika jako stále se vyvíjející personalizovaná medicína přináší jak v klinické praxi, tak i jako velmi slibnou budoucí perspektivu ke splnění těchto kritérií.

Toto téma jsem si vybrala z toho důvodu, že s tímto termínem jsem se předtím nikdy nesešla, a díky tomu jsem se o této nové medicínské strategii chtěla dozvědět co nejvíce, jelikož theragnostika jako personalizovaná medicína by mohla být velkým průlomem především při léčbě rakoviny. Theragnostika v České republice je na vzestupu a z tohoto důvodů jsem se rozhodla zmapovat současné indikace theragnostických metod v nukleární medicíně.



## 1 Theragnostika

*„Theragnostika je cílená léčebná strategie, využívající kombinaci diagnostiky s terapií. V širší definici se theragnostika označuje jako „použití vhodné diagnostické metodologie k personalizaci samostatné terapeutické intervence.“ (Janib et al., 2010 , s. 1052).*

Theragnostické využití lze převážně najít v oblasti onkologie. Theragnostika jako medicínská disciplína se stále vyvíjí. Cílem je využití diagnostického postupu na molekulární nebo nano úrovni, jehož výsledky jsou nezbytné pro individuální terapii pacienta. (Idée et al., 2013) (Lu, 2014) (Wiesing, 2019)

Základem léčby pacientů v dnešní době je podávání příslušných léků na dané onemocnění. Díky theragnostice se od obecného léčení, kdy se podává jeden druh léků všem, dostáváme k personalizované farmakoterapii tzv. “na míru” pacienta. Díky této specifikaci lze u pacientů příznivěji ovlivnit prognózu onemocnění. Theragnostika díky lepšímu přizpůsobení individuální zdravotnické péče o pacienty přináší naději na vyléčení život ohrožujících lidských nemocí, převážně v onkologické oblasti. (Idée et al., 2013) (Lu, 2014) (Wiesing, 2019)

Budoucí perspektivou theragnostiky ve 21.století je včasná detekce onemocnění prostřednictvím biomarkerů, ovlivnění dané prognózy a zvolení nejvhodnější personalizované terapie, která bere v úvahu individuální genetickou stránku pacienta. (Angelakeris, 2017)

Principem radionuklidové theragnostiky je, že neradioaktivní část daného radiofarmaka je navázána nejdříve na diagnostický radionuklid (např.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), následně proběhne vyšetření, kde se zmonitoruje distribuce a intenzita vazby radiofarmaka v nádorových tkáních. Poté jsme schopni odhadnout, zda by terapie prostřednictvím totožné neradioaktivní části, ale s terapeutickým radionuklidem (např.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC) přinesla terapeutický účinek. (Sedláčková & Bajčiová, 2016).

## **2 Theragnostika a léčba rakoviny**

Rakovina je nemoc, která je charakterizována nekontrolovaným růstem a dělením buněk. Dělení buněk zajišťují geny. Pokud dojde k poškození genu mutací a k jejich nekontrolovanému šíření do organismu, zmutované buňky se dále dělí s již poškozenou DNA. To způsobí, že poškozené dceřiné buňky začínají ničit obranyschopnost organismus a dochází k destrukci okolních tkání. Zmutované buňky se mohou šířit krevní i lymfatickou cestou a metastazovat i do jiných orgánů organismu. Konkrétní příčiny vzniku jsou nejasné, ale mezi hlavní rizikové faktory patří dědičné předpoklady, oslabená imunita, UV záření, kouření a životní styl. (Petruželka & Konopásek, 2003)

Navzdory všem léčebným metodám, rakovina se stále řadí mezi celosvětově nejčastější smrtelné onemocnění. (Petruželka & Konopásek, 2003)

Ač se vyskytuje spousta typů rakovin a každý pacient je zcela individuální, základní principy onkologické léčby platí obecně pro všechny. V zásadě platí, že čím dříve se začne s léčbou, tím lepší prognóza. Nádory, které se zachytí v pozdějších stádiích a které metastazují, je mnohem těžší vyléčit a závisí na míře poškození. Léčba se využívá k omezení, zastavení, kompletnímu odstranění nebo ke zmírnění symptomů způsobených nádorem. (Petruželka & Konopásek, 2003)

Onkologická léčba je multidisciplinární obor, který zahrnuje pečlivou diagnostiku se stanovením lokalizace a rozsahu nádoru. Léčba rakoviny je velmi individuální. Mezi nejčastěji používané léčebné lokoregionální techniky v onkologii patří chirurgická léčba, radioterapie, hypertermická léčba, radiofrekvenční ablace a kryoterapie. Další možností je systémová léčba, která zahrnuje chemoterapii, imunoterapii a cílenou léčbu. (Jeelani et al., 2014)

### **2.1 Metody léčby rakoviny**

#### **Chirurgická léčba**

Chirurgická léčba zpravidla bývá první volbou při léčbě nádorů, jelikož umožňuje úplné odstranění nádorů a poskytuje největší šanci na úplné vyléčení. Vyskytují se ovšem i nádory, u kterých není chirurgická možná. (Petruželka & Konopásek, 2003)

## Radioterapie

Radioterapie neboli terapie ionizujícím zářením se používá až u poloviny onkologicky léčených pacientů. Může se aplikovat jak samostatně, tak kombinovaně. Cílem léčby ionizujícího záření je dostat maximální možnou dávku do nádoru a zároveň nepoškodit okolní zdravé tkáně. Radioterapie se rozděluje na teleterapii a brachyterapii. Teleterapie je zevní radioterapie, kdy zdroj záření se nachází v určité vzdálenosti od těla pacienta. Nejčastěji využívaným zdrojem záření u zevní radioterapie je lineární urychlovač, kobaltový ozařovač nebo gamanůž. Brachyterapií se označuje ozařování z těsné vzdálenosti otevřenými zářiči. U brachyterapie je zdroj záření zaveden do těla pacienta do místa nádoru nebo do jeho těsné blízkosti. Nejčastější využití brachyterapie nachází u gynekologických onkologických onemocnění jako je např. nádor dělohy či děložního čípku. (Hynková, 2009) (Nemocnice Agel, nedatováno)

## Hypertermická léčba

Podstatou hypertermické léčby je využívání vysokých teplot kolem 41–45 °C díky kterým se buňky poškodí, zpomalí se jejich dělení a nebo se zcela zlikvidují. Zdrojem tepelného záření je nejčastěji mikrovlnné vlnění a ultrazvukové vlnění. Hypertermie může být lokální, kdy se ohřívá jen oblast nádoru, nebo celotělová hypertermie, která se experimentálně aplikuje pro již metastazující onemocnění. (Fait, 2017)

## Perkutánní radiofrekvenční ablace

Perkutánní radiofrekvenční ablace patří mezi intervenční výkony, které se konají pod kontrolou CT nebo ultrazvuku. Cílem této léčby je pomocí tepelných účinků vysokofrekvenčního proudu zničit nádorové buňky a metastazující ložiska. Nejvíce se používají při léčbě rakoviny jater, plic, prostaty, ledvin, nadledvin a kostí. (Léčba rakoviny, 2021) (Nemocnice na Homolce, nedatováno)

## Kryoterapie

Kryoterapie je léčba, při které dochází k destrukci nádorových buněk mrazem nejčastěji prostřednictvím tekutého dusíku. Kryochirurgie neboli chirurgická léčba mrazem

se užívá i při léčbě onkologických onemocnění nejčastěji kožních nádorů, ke zprůchodnění konečníku, průdušnic, průdušek či močové trubice. (Fait, 2017)

## Chemoterapie

Chemoterapie využívá pro léčbu nádorových onemocnění cytostatika, která jsou cytotoxická a způsobí poškození DNA, což vede k zastavení šíření nebo nekróze buněk. Jedná se o jednu z hlavních modalit léčby onkologických onemocnění. Chemoterapie se označuje jako systémová léčba, jelikož veškerá podaná chemoterapeutika se distribuují krví, a tím se dostávají do celého organismu, kde dochází k regulaci nejen nádorových, ale i zdravých buněk. Z tohoto důvodu chemoterapie s sebou přináší mnoho nežádoucích účinků. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Chemoterapeutika, která slouží k destrukci nádorových buněk se nazývají cytostatika. Chemoterapie se standardně provádí v cyklech, kdy je terapie podávána v pravidelných intervalech, po kterých následuje 2–3týdenní pauza. Množství cyklů je individuální a odvíjí se od diagnózy a léčebného záměru chemoterapie. Nejčastěji se podává 3 až 6 cyklů a poté následuje vyšetření, kde se zhodnotí efekt léčby. Chemoterapeutický režim může obsahovat jeden druh cytostatik nebo kombinaci více druhů. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Chemoterapii lze rozdělit na kurativní, paliativní, adjuvantní nebo neoadjuvantní. Cílem kurativní chemoterapie je úplné odstranění nádorového ložiska a uzdravení pacienta. Kurativní chemoterapie se využívá např. u leukémie či nádorů varlat. Paliativní chemoterapie se indikuje u pacientů s progresivním typem onemocnění, které nelze vyléčit. Způsobí zpomalení růstu a dělení nádorových buněk, což vede ke zmírnění symptomů. Pokud se aplikuje chemoterapie po operaci ke zničení zbytkových nádorových buněk a zabraňuje možnosti recidiv, hovoříme o adjuvantní chemoterapii. Nejčastější aplikace u rakoviny prsu, střev a plic. Neoadjuvantní chemoterapie je terapeutická forma chemoterapie, která má za cíl co největší zmenšení nádoru před operací. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Chemoterapie se u vybraných onemocnění kombinuje s cílenou léčbou, imunoterapií či radioterapií, jelikož některé podávané medikamenty mohou zvyšovat citlivost buněk na ionizující záření. Kombinace či podávané léky závisí vždy na konkrétním druhu nádorového onemocnění. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

## Imunoterapie

Imunoterapie je léčebná modalita, která spočívá v reaktivaci obranyschopnosti proti nádorovým buňkám. Imunoterapie v současné době patří mezi zcela inovativní metody pro léčbu nádorů. Narozdíl od konvenčnějších metod léčby jako je například radioterapie nebo chemoterapie je schopna modulovat obranyschopnost jedince tak, že dochází k aktivaci protirakovinného imunitního systému a k následné likvidaci nádorových buněk. Imunoterapii lze využít i k zacílení léčiv do oblasti nádoru. (Hořejší & Bartůňková, 2009)

Imunoterapii rozdělujeme na dvě základní oblasti, a to pasivní či aktivní. Pasivní imunoterapie představuje podání již hotových protilátek nebo aktivovaných bílých krvinek do organismu. Naproti tomu aktivní imunoterapie je terapie, při které se podávají do organismu specifické antigeny. Pasivní imunoterapie nachází své uplatnění při podávání radioaktivních izotopů nebo cytostatik zacílených na nádorové buňky, zatímco nenádorové buňky zůstávají nezasázeny. Vývoj imunoterapie je slibný i pro autoimunitní onemocnění či alergické reakce. (Hořejší & Bartůňková, 2009)

K reaktivaci imunitního systému se nejvíce užívají tzv. checkpoint inhibitory neboli inhibitory kontrolních bodů buňky. Tyto kontrolní body se nachází na povrchu T – lymfocytů, které jsou schopné zničit nádorové buňky. Nádorové buňky dokáží prostřednictvím specifických ligand zastavit protinádorovou obranyschopnost, a tím nedochází k jejich destrukci. Funkce „checkpoint“ inhibitorů spočívá ve znovuoobnovení obranyschopnosti T – lymfocytů a následné destrukci nádorových buněk. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Dalším způsobem imunoterapie je podání monoklonálních protilátek, terapeutických vakcín, profylaktických vakcín nebo cytokinů. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Monoklonální protilátky se vážou na signální a regulační bílkoviny na povrchu nádorových buněk, tím zabraňují jejich růstu, dělení a zároveň obnovují imunitní reakci. V praxi se využívají monoklonální protilátky jako trastuzumab, pertuzumab a další. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Terapeutické vakcíny mohou být např. vakcína BCG, která se při onkologickém onemocnění aplikuje přímo do močového měchýře nebo vakcína T-VEG, která se využívá při maligním melanomu a aplikuje se přímo do ložiska nádoru. Profylaktické vakcíny nachází uplatnění např. proti HPV virům, které nejčastěji způsobují rakovinu děložního čípku. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

Cytokiny jsou molekuly, které regulují obranyschopnost a tvorbu krvinek. Cytokiny konkrétněji interferon alfa se podávají u neuroendokrinních nádorů. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno)

#### Cílená léčba

Na rozdíl od chemoterapie, kdy se poškozují nespecificky DNA nádorových i zdravých buněk, cílená léčba se zaměřuje jen na signální a regulační bílkoviny nádorových buněk, které jsou součástí procesů podílejících se na dělení a růstu buněk. Mezi možné způsoby cílené léčby spadá hormonální terapie, antiangiogenní terapie, molekulárně cílená léčba a theragnostika. Hormonální léčba se využívá jen u nádorů, které jsou ovlivňovány hormonálními látkami. Při hormonální léčbě dochází k snížení produkce hormonů nebo k jejich úplnému zastavení. Terčem je nádorová buňka závislá na hormonech. (Masarykův onkologický ústav, nedatováno) (Nový, 2017)

Antiangiogenní léčba se využívá k zastavení tvorby nových cév, ke kterým dochází kvůli nedostatku kyslíku v nádorových buňkách. Nedostatek kyslíku způsobují, že nádor začne vytvářet růstový faktor cévního endotelu (VEGF). VEGF je schopen vazby na receptory cévních endotelových buňkách. Při antiangiogenní léčbě jsou tedy terčem receptory proti neoangiogenezi. (Linkos, nedatováno)

Další modalitou i je molekulárně cílená léčba. Molekulárně cílená terapeutika se zaměřují na konkrétní molekuly a tím zabraňují růstu, množení a vzniku metastáz. U

molekulárně cílené léčby cílíme na terč neboli driver, řídicí mutaci nádorových buněk např. HER – 2 u karcinomu prsu. Úspěšnost této léčebné modality se prokázala nejen u karcinomu prsu, ale také u leukémie, kolorektálního karcinomu, karcinomu plic a neuroendokrinních tumorů. (Udagawa & Zembutsu, 2020)

Radiofarmaka využívaná pro cílenou radionuklidovou terapii jsou ta, která vykazují vysokou afinitu k nádorovým buňkám specificky k jejich receptorům a antigenům. Radiofarmaka jsou složena z radionuklidové části emitující záření a z molekuly, která funguje jako vehikula. Existují ale i radionuklidy, které jsou schopné samy zacílit na konkrétní buňky. Theragnostika využívá dvojici značených radiofarmak, kdy jeden se uplatňuje pro diagnostické a druhý pro terapeutické účely. (Czerwińska et al. 2020) (Davis, LauraMay et al., 2020) (International atom energy agency, nedatováno)

## **2.2 Theragnostická medicína**

Theragnostická medicína nabízí nové možnosti ve všech třech oblastech, a to diagnostice, léčbě a kontrole zpětné terapeutické odpovědi na onkologická onemocnění. Theragnostiku můžeme také využít k detekci a přesné lokalizaci nádorů k vedení resekce nádoru v chirurgii. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Hlavním cílem theragnostiky je dosáhnout minimální toxicity ve zdravých tkáních a specifického cílení na rakovinové buňky. (Shi et al., 2017)

## **3 Theragnostické metody**

Spojením diagnostiky a radionuklidové terapie je možné vytvořit personalizovanou léčebnou metodu, která zohledňuje individualitu každého jedince a jeho genetiku, která v této oblasti hraje velmi důležitou roli. Cílem diagnostiky je v ideálním případě pojmenovat dané onemocnění a následně ho přiřadit k pacientovi či akumulovat co nejvíce informací o zdravotním stavu pacienta. (Idée et al., 2013) (Lu, 2014)

Theragnostika je multidisciplinární obor zahrnující inženýrství, chemii, biologii, farmaceutické vědy a medicínu. To přináší velký potenciál způsobit revoluci ve zkvalitnění poskytování zdravotní péče o pacienty. Tyto diagnostické a terapeutické

metody jsou základem pro simultánní distribuci, uvolňování léků do cílového objemu, diagnostiku onemocnění a sledování odpovědi na terapii. Tento obor je schopen zintenzivnit terapeutické účinky a zároveň snížit toxicitu. (Idée et al., 2013) (Lu, 2014) (Wiesing, 2019)

Theragnostické metody se rozdělují na theragnostiku prostřednictvím nanotechnologií nebo pomocí radionuklidů. Theragnostická nanomedicína je pouze ve fázi vývoje, má slibné budoucí vyhlídky, ale v klinické praxi dosud se s ní nesetkáme. Na rozdíl od theragnostické metody pomocí radionuklidů, která již nachází uplatnění v medicínské klinické praxi.

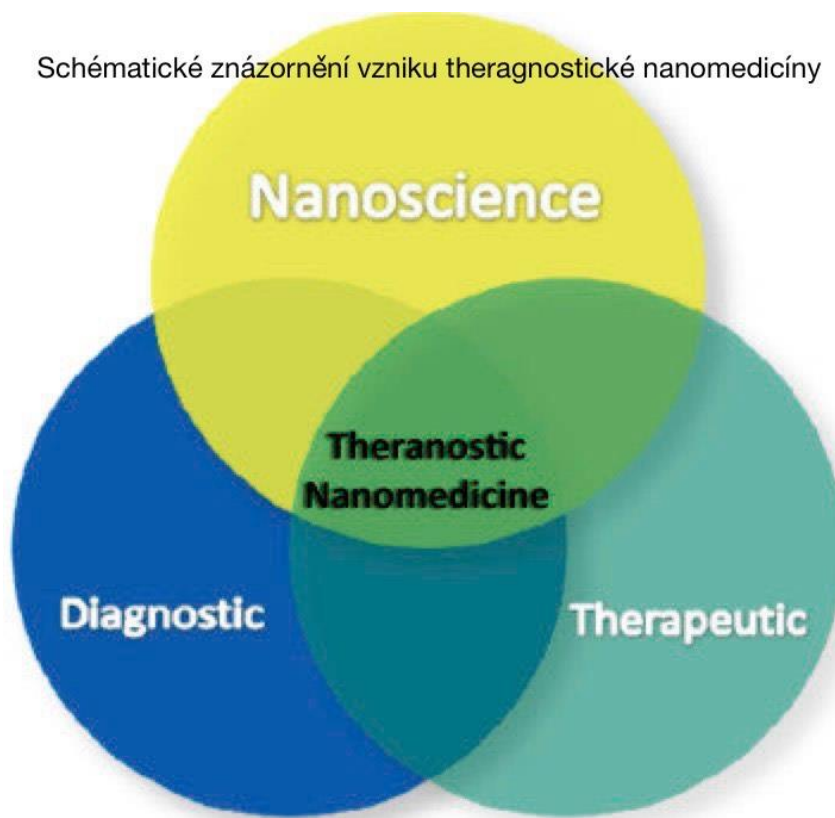
### **3.1 *Theragnostická nanomedicína***

Theragnostická nanomedicína je multidisciplinární rychle se vyvíjející obor, který vznikl díky velkým pokrokům v biotechnologiích, nanotechnologiích, počítačových technologiích a novým možnostem biomedicínského zobrazování. (Lu, 2014)

Cílem theragnostické nanomedicíny je zvýšení kvality léčby rakoviny. V současnosti se zkoumá i pro její využití při léčbě aterosklerózy a infekcí. Princip theragnostické nanomedicíny spočívá ve spojení diagnostických a terapeutických funkcí do jedné nanočástice. To umožňuje velmi přesnou diagnostiku, personalizovaný výběr způsobu léčby, pozorování distribuce radiofarmak v reálném čase a poté interpretaci výsledků léčby. Spojení diagnostických a terapeutických funkcí do jedné částice je stále ve fázi vývoje. (Fan et al., 2014) (Muthu et al., 2014)



Schématické znázornění vzniku theragnostické nanomedicíny



Obr. 1 Kombinace theragnostické nanomedicíny, Zdroj: Fan et al., 2014

### Nanočástice

Theragnostické nanočástice jsou částice, které mohou být 1000–10 000krát menší než standardní lidské buňky, jejichž velikost se udává v rozmezí od 10–1000nm (1  $\mu\text{m}$ ). Theragnostické nanočástice zahrnují terapeutické a diagnostické funkce v jednom integrovaném systému, který je schopen diagnostiky, terapeutického výkonu a sledování léčebné odpovědi zároveň. Neinvazivní sledování léčebné odpovědi v reálném čase umožňuje lékařům monitorovat pozitivní či negativní léčebnou odpověď, a to může vést k okamžitému rozhodnutí o změně nebo ponechání současného terapeutického režimu. (Fan et al. 2014) (Udagawa & Zembutsu, 2020)

Nanočástice jsou složeny z makromolekulárních složek, ve kterých jsou uloženy terapeutická a diagnostická činidla pro diagnózu a léčbu na molekulární i buněčné úrovni současně, což se stává novým zajímavým potenciálem pro personalizovanou medicínu. (Fan et al. 2014) (Muthu et al., 2014)

Výhodou nanočástic oproti medikamentům je bezpochyby jejich velikost, mnohem lepší distribuce v daném cílovém objemu, snížení toxických a vedlejších účinků. Kvůli jejich velikosti je nejsme schopni zobrazit běžně používanými přístroji. Z tohoto důvodu je nutná aplikace přístroji s velmi vysokým rozlišením. Nanočástice slouží především jako vysokokapacitní vehikuly, které zajišťují distribuci léků, uvolňování do předem určených míst a následné monitorování léčebné odpovědi v reálném čase. Mezi zobrazovací metody v reálném čase patří CT, MRI, PET, SPECT a ultrazvuk. Radionuklidem označené nanočástice mohou být užívány například pro pozitronovou emisní tomografii či jednofotonovou emisní tomografii. Magnetické nanočástice by mohly najít uplatnění na magnetické rezonanci. Největší výhodou nanočástic je jejich kombinovatelnost, a tím možnost dosáhnout léčebných i diagnostických účinků zároveň. Nanočástice jsou schopné na sebe vázat například nízkomolekulární léky, zobrazovací agens nebo nukleové kyseliny, jelikož byly vyvinuty tak, aby zvýšily účinnost a bezpečnost podávaných léčiv. (Muthu et al., 2014) (Fang & Zhang, 2010) (Chen, 2009)

Nanočástice musí splňovat podmínky pro přežití v extrémních podmínkách v lidském těle jako například stupnice Ph a vyšší koncentrace solí. Vývoj nanočástic rychle expanduje, a tím poskytuje nové nebo účinnější možnosti terapie proti různým onemocněním. (Fan et al. 2014) (Muthu et al., 2014)

### Nanoterapeutika v onkologii

Theragnostické nanočástice mohou nalézt uplatnění i v chemoterapii. Běžně užívané léky v chemoterapii nemají dostatečnou specifitu k tumoru, je zde větší pravděpodobnost vedlejších a toxických účinků nebo dokonce rezistence na dané medikamenty. Specificky pro chemoterapii byly navrženy nanočástice, které obsahují terapeutické a zobrazovací agens jako je doxorubicin (DOX) a paklitaxel (PTX). (Li et a. 2014) (Muthu et al., 2014)

Nanomedicínské platformy, které doposud byly zkoumány jsou například polymerní micely, lipozomy, dendrimery a anorganické částice. Tyto nanoplatformy dokáží cílit na nádorové buňky prostřednictvím jejich schopnosti akumulace v oblasti nádoru a zároveň poskytnou terapeutické účinky s šetřením okolních zdravých tkání. (Bae et al. 2011)

Theragnostická nanomedicína je schopna poskytnout udržení hladiny protirakovinových léků na bezpečné úrovni, umožnění delší cirkulace léků v krevním oběhu díky poločasům rozpadu a schopností aktivace samovolňování medikamentů v krevní plazmě. (Sumer & Jinming, 2008) (Omid, 2011).

Léčba pomocí nanoterapeutik funguje na principu jejich akumulace v místně nádorů prostřednictvím zvýšené permeability a retence. Efekt zvýšené permeability a retence ovlivňují fyzikální vlastnosti nanoterapeutik jako je velikost, složení, jejich zacílení a jejich rychlost uvolňování. Nanoplatformy usnadňují doručení cytostatik do nádorových buněk. (Xin et al., 2017) (Shi, 2017)

Theragnostika poskytuje díky nanotechnologiím nadějně vyhlídky do budoucna i při léčbě kolorektálního karcinomu. U kolorektálního karcinomu je možné specificky zacílit na molekulární markery jako je karcinoembrionální antigen, folátový receptor alfa nebo receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), které se vyskytují u rakovinových buněk. (Rampado, 2019)

Theragnostická nanomedicína přináší slibnou budoucí perspektivu i u rakoviny plic, jelikož nanočástice disponují vhodnými chemickými a fyzikálními vlastnostmi pro časnou detekci onemocnění a distribuci léčebných prostředků cíleně do místa postižení. Jako nejvhodnější nanočástice pro rakovinu plic se v experimentální fázi prokázaly lipozomální nanočástice, polymerní nanočástice, bio-nanočástice (např. virové, na bázi proteinů) a kovové nanočástice (nanočástice železa, zlata, stříbra). (Mukherjee et al., 2019)

### **3.1.1 Theragnostická léčba aterosklerózy**

Ateroskleróza je zánětlivé kardiovaskulární onemocnění, které se vyznačuje zvýšenou akumulací sklerotického plátu, který vzniká ukládáním lipidových kapének na stěny cév. Kvůli hromadění lipidů a vznikem sklerotických plátů dochází ke stenóze, k poklesu pružnosti cév, a to zapříčiní pomalejší průtok krve cévou. Při pomalejším průtoku krve orgány nedostávají dostatečné množství okysličené krve vést a může docházet ke vzniku závažnějších chorob jako například infarkt myokardu. (Žák & Macásek, 2011)

Léčba aterosklerózy je spíše zaměřena na její prevenci a ochranu před rizikovými faktory, které ji způsobují. Rizikovými faktory pro vznik aterosklerózy je například nízká fyzická aktivita, kouření cigaret, obezita, diabetes. Z tohoto důvodu se při léčbě aterosklerózy využívají medikamenty na cholesterol, léky na hypertenzi atd. (Žák & Macášek, 2011)

Theragnostická léčba aterosklerózy je uskutečněna pomocí nanomateriálů, které slouží hlavně k distribuci léků do předem zacíleného „terče“. Theragnostické nanomateriály mohou prodloužit i dobu cirkulace v krevním řečišti a snížit toxické účinky způsobené léky. (Yicong et al. 2019)

V současné době se výzkum zaměřuje na léčbu aterosklerózy pomocí zacílení na lipidy nebo na imunitní systém (T buňky). Nanomateriály, které jsou zkoumány k využití při léčbě aterosklerózy je např. zlato, stříbro, oxidy kovů, nanočástice na lipidové bázi či polymerní micely. Terapie se také zaměřila na produkci inhibitorů pro snížení cholesterolu. (Yicong et al. 2019)

Léčba aterosklerózy je pouze v experimentální fázi, ale nabízí slibné předpoklady do budoucna. (Yicong et al. 2019)

### **3.1.2 Detekce a léčba cirkulujících buněk (CTC)**

Nejčastější příčinu úmrtí u onkologických pacientů způsobují až z 90% nádorové metastázy, které se v organismu nejčastěji rozšiřují prostřednictvím buněk z primárního nádoru uvolněných do krevního řečiště. Tyto uvolněné buňky se označují jako CTC buňky z anglického termínu circulating tumor cells. Doposud lze CTC buňky detekovat až při progresivnějším stádiu nemoci. Z tohoto důvodu by jejich včasná detekce CTC buněk byla velkým přínosem pro lékaře k včasnému minimálně invazivnímu podchycení rakovinového bujení a předpovídání prognózy. Problémem detekce těchto cirkulujících buněk je jejich přítomnost ve velmi malém počtu. Z tohoto důvodu je velkým problémem selektivita CTC buněk z krve. Množství cirkulujících buněk zpravidla koreluje s progresí nádorového onemocnění a možností jeho recidivy. Mezi nejslibnější metody, které by tento problém mohly vyřešit, je použití nanomateriálu jako kontrastních látek současně s terapeutickým

činidlem. Evoluce ve vytváření theragnostik s sebou přináší velký potenciál pro léčbu rakoviny. Detekce a léčba CTC buněk je v experimentální fázi. (Fan et al., 2014) (Gribko et al. 2019)

### **3.2 Radionuklidová theragnostika**

#### **3.2.1 Theragnostické radionuklidy**

Pojem theragnostika pojmenoval poprvé v srpnu roku 1998 v tiskové zprávě o personalizované medicíně John Funkhouser, kde popsal jakýkoliv materiál, který je schopen zkombinovat diagnózu, léčbu a sledování onemocnění. Již v roce 2002 mluvil John Funkhouser o tzv. theragnostické revoluci, ale až v posledních letech narostlo množství článků odkazující na theragnostiku. V budoucnu bezpochyby dojde k objevení dalších radiofarmak, která by mohla disponovat např. vyšší afinitou k receptorovým analogům nebo vazbou na zcela jiné receptory, než byly doposud objeveny. (Sedláčková & Bajčiová, 2016) (Luk & Liangfang, 2014)

Radionuklidy obecně jsou izotopy, které se vyznačují nestabilními jádry, u kterých dochází k radioaktivní přeměně s emisí ionizujícího záření. Radionuklidy vznikají v přírodě nebo se vyrábějí uměle. V nukleární medicíně se aplikují pouze umělé radionuklidy zhotovené v cyklotronu nebo jaderném reaktoru. Radionuklidy charakterizuje energie záření, druh radioaktivních přeměn a poločas radioaktivních přeměn. Tyto atributy jsou individuální a sehrávají velmi důležitou roli v možnostech využití specifických radionuklidů pro terapii a diagnostiku. Z důvodu vysoké absorpce v tkáni se pro terapii využívají jen částice  $\beta^-$  – nebo alfa, které slouží pouze k lokálnímu ozáření. Zatímco částice gama a  $\beta^+$  se používají jen pro diagnostiku díky nízké absorpci v tkáni. Tyto rozdílné fyzikální vlastnosti dávají radionuklidům velkou výhodu ve výběru vhodného radionuklidu k terapii konkrétního druhu onemocnění. (Naskar & Lahiri, 2021) (Šabata, 2019) (Ullman, 2021)

Radionuklidy, které jsou vhodné k použití pro theragnostiku se dělí do tří skupin. První skupinou jsou tzv. monotheragnostické radionuklidy se smíšenou radiací  $\beta^- + \text{gama}$ ,  $\beta^+ + \text{gama}$ , alfa + gama nebo alfa +  $\beta^+$ . Pozitronové emise vznikající při radioaktivním rozpadu

beta+ a gama záření, umožňují scintigrafické zobrazení na PET nebo SPECT. Emitované částice alfa a elektrony beta dosahují v cílovém objemu terapeutického radiobiologického účinku na patologické buňky, kde se radiofarmakum vychytalo. Mezi nejznámější zástupce monotheragnostických radionuklidů patří  $^{131}\text{I}$  radiojód, který se zejména používá v tyreologii například pro scintigrafii štítné žlázy, k léčbě diferencovaných nádorů, k detekci jejich metastáz, ke sledování terapeutického průběhu léčby a ve vyšších dávkách může posloužit k léčbě hyperfunkce štítné žlázy. Mezi další významné zástupce monotheragnostických radionuklidů patří  $^{177}\text{Lu}$  lutetium. Potenciál mají i dalších radionuklidy jako jsou například  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  či několik izotopů terbia, které jsou nyní experimentálně zkoumány k využití do klinické praxe. (Müller et al., 2018) (Ullman, 2021)

Druhou skupinou theragnostických radionuklidů jsou izotopy stejného prvku, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony  $\beta^+$ , které nacházejí uplatnění pro scintigrafickou diagnostiku. Druhý izotop emituje elektrony  $\beta$  nebo alfa částice pro jejich terapeutický účinek. Theragnostickou kombinací, která se zde využívá je spojení  $^{131}\text{I}$  a  $^{123}\text{I}$ . Samotný  $^{131}\text{I}$  radiojód nepatří mezi nejvhodnější radionuklidy pro zobrazovací metody, a tak se začal používat  $^{123}\text{I}$  radiojód, který je vhodnější pro jednofotonovou emisní tomografii. Spojením dvojice  $^{131}\text{I}$  a  $^{123}\text{I}$  se vytvořila kombinace, která se využívá k diagnostice a terapii vzácnějšího medulárního karcinomu štítné žlázy, dále k léčbě feochromocytomů a neuroblastomů. Mezi experimentální theragnostické spojení radionuklidů můžeme zařadit i kombinaci pozitronového izotopu  $^{64}\text{Cu}$  využívaného pro diagnostiku PET a beta izotopu  $^{67}\text{Cu}$ , který je optimální k využití pro terapii. Dále se experimentálně podobně zkoumají i kombinace scandium  $^{44}\text{Sc}$  a  $^{47}\text{Sc}$  nebo dvojice yttrium  $^{86}\text{Y}$  pro PET diagnostiku a  $^{90}\text{Y}$  pro beta terapii. (Müller et al., 2018) (Ullman, 2021)

Dnes již víme, že není podmínkou, aby theragnostický pár nesl izotopy téhož prvku. Z tohoto důvodu do poslední skupiny řadíme dva odlišné izotopy různých prvků, z nichž ten první je zářičem fotonů gama nebo pozitronů  $\beta^+$  pro scintigrafii ( $^{68}\text{Ga}$ ) a sekundární radionuklid emituje  $\beta$  či alfa vhodné pro terapii ( $^{177}\text{Lu}$ ). (Müller et al., 2018) (Ullman, 2021)

### <sup>177</sup>Lutetium

Největší potenciál pro theragnostiku přináší radionuklid <sup>177</sup>lutecium. Lutecium je  $\beta^-/\gamma$  zářič s poločasem rozpadu 6,7 dne. Emituje  $\beta^-$  částice střední maximální energie  $E_{\beta\max} = 0,497$  MeV a záření gama s energiemi  $E_{\gamma} = 113$  a 208 keV. Jeho popularita vzrostla díky jeho úspěšným terapeutickým účinkům, a to zejména co se týče rakoviny prostaty. Léčba prostřednictvím <sup>177</sup>lutecia se také indikuje u maligních, progredujících a dobře diferencovaných gastroenteropankeatických neuroendokrinních tumorů. (Qaim, 2018)

### <sup>68</sup>Galium

<sup>68</sup>Galium je pozitronový zářič s poločasem rozpadu 67,7min, který v diagnostice nachází uplatnění již od počátků PET zobrazování. Galium si v současné době získává mnohem větší pozornost pro klinické využití, a to především kvůli jeho podobným theragnostickým vlastnostem jako <sup>177</sup>Lu. Jejich kombinací můžeme docílit zobrazování na molekulární úrovni následované personalizovanou léčbou založenou na diagnostickém zobrazování. Spojení těchto dvou radionuklidů je nejvhodnější především pro terapii neuroendokrinních nádorů a nádorů prostaty. (Qaim, 2018)

### <sup>86</sup>Yttrium a <sup>90</sup>Yttrium

Tyto dva izotopy se již několik let označují jako ideální theragnostický pár. <sup>86</sup>Yttrium je vhodný pro PET diagnostiku, zatímco <sup>90</sup>Yttrium je vhodný k použití pro jeho terapeutické účinky. <sup>90</sup>Y s poločasem rozpadu  $T_{1/2} = 2,67$  d je čistý radionuklid vyzařující  $\beta^-$  částice a s energií  $E_{\beta\max} = 2,284$  MeV. <sup>90</sup>Y se rozpadá na stabilní <sup>90</sup>Sr. (Qaim, 2018)

### <sup>43/44/47</sup>Scandium

K theragnostickým účelům lze také stejně využívat izotopy scandia. <sup>43</sup>Sc s poločasem rozpadu 3,9h a <sup>44</sup>scandium s poločasem rozpadu 4 h jsou pozitronové zářiče, které nachází uplatnění v PET studiích pro diagnostiku. Pro terapeutické účely se využívá <sup>47</sup>scandium emitující  $\beta^-$  částice a rovněž  $\gamma$  záření, které je užitečné pro zobrazování jednofotonovou emisní počítačovou tomografií (SPECT). Pro PET diagnostiku je velkou

výhodou používání  $^{43}\text{Sc}/^{44}\text{Sc}$  díky 4x delším poločasům rozpadu než má  $^{68}\text{gallium}$ , který se aktuálně využívá v nukleární medicíně. Také díky delším poločasům rozpadu  $^{43}\text{Sc}$  a  $^{44}\text{Sc}$  by bylo možné tyto radiofarmaka převážet ke vzdálenějším PET pracovištím a také by to umožnilo pořizovat snímky delší dobu. Pro  $^{47}\text{scandium}$  byly pouze preklinicky potvrzené jeho potencionální terapeutické účinky. V současné době je  $^{44}\text{scandium}$  nejpokročilejší z hlediska výroby i preklinických výzkumů. (Müller et al., 2018) (Qaim, 2018) (Wiesing, 2019)

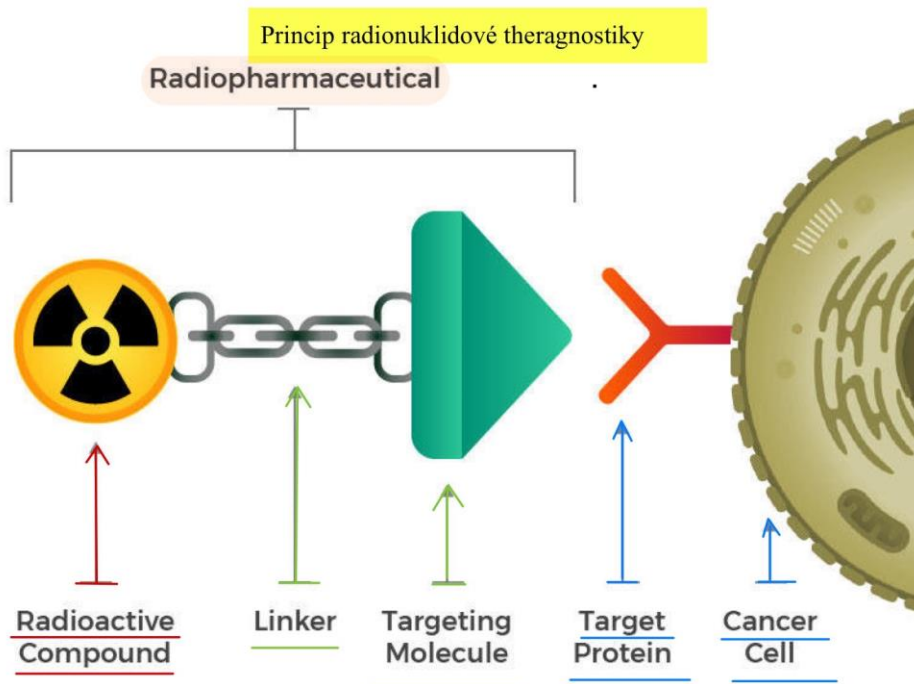
#### $^{61/64/67}\text{Cuprum}$

$^{61}\text{Cu}$  ( $T_{1/2} = 3,4$  h) a  $^{64}\text{Cu}$  ( $T_{1/2} = 12,7$  h) byly navrženy jako vhodná volba pro theragnostický pár k  $^{67}\text{Cu}$ .  $^{67}\text{Cu}$  má velký potenciál pro terapeutické účinky, jelikož se vyznačuje několikanásobným poločasem rozpadu ( $T_{1/2} = 2,7$  dne). Cu je čistý beta zářič s energií  $E_{\beta\text{max}} = 0,57$  MeV. Radionuklidový pár  $^{64/67}\text{Cu}$  má slibný potenciál zejména pro léčbu rakoviny. (Qaim, 2018)

#### $^{149,152,155,161}\text{Terbium}$

Terbium je ojedinělé v tom, že je schopné poskytnout 4 izotopy pro lékařské využití. Pro cílenou  $\alpha$ -terapii s využitím PET zobrazení bylo navrženo  $^{149}\text{Tb}$   $T_{1/2} = 4,1$  h.  $^{155}\text{Tb}$  s  $T_{1/2} = 5,32$  d a  $^{152}\text{Tb}$  s  $T_{1/2} = 17,5$  h lze použít jak pro SPECT a PET. Oba radioizotopy byly již preklinicky testovány. První radionuklid, který byl testován u pacienta je  $^{152}\text{Tb}$ .  $^{161}\text{Tb}$  s  $T_{1/2} = 6,89$  d je velmi podobné  $^{177}\text{Lu}$ . Z ekonomického hlediska výroby se jeví jako nejvhodnější kandidáti pro budoucí klinické užívání  $^{161}\text{Tb}$  a  $^{155}\text{Tb}$ . Vzhledem k omezené dostupnosti těchto radionuklidů v dostatečném množství bylo v současné době publikováno jen málo prací, které by souvisely s preklinickými a klinickými studiemi ve s terbiovémi radionuklidy. (Naskar & Lahiri, 2021) (Qaim, 2018) (20) (Wiesing, 2019)





Obr. 2 Princip radionuklidové theragnostiky, Zdroj: National Cancer Institute, 2020

Příklad pro popis obr. č. 2 u vyšetření neuroendokrinních nádorů bude radioaktivní složkou pro léčbu  $^{177}\text{Lu}$  a pro diagnostiku  $^{68}\text{Ga}$ . Linker je zde chelátový komplex, který má schopnost se navázat na peptidy, tím dochází k propojení molekuly cílenou na nádor (peptidu) a radionuklidové složky. Zacíleno bude na zvýšeně exprimované somatostatinové receptory nádorových buněk. Výjimečným případem theragnostické metody je terapie radiojódem, kdy není zapotřebí konkrétního zacílení, jelikož jód se přirozeně akumuluje ve štítné žláze.

### 3.2.2 *Terapie radiojódem*

Mezi nejznámější a nejstarší cílené radionuklidové terapie patří léčba štítné žlázy a tato metoda splňuje definici theragnostického postupu.

Radiofarmaka značená jódem se pro terapii používají  $^{131}\text{I}$  radiojód a pro diagnostiku  $^{123}\text{I}$  radiojód či  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Technecistan. Technecistan se zejména využívá při podezření na benigní onemocnění štítné žlázy při scintigrafických vyšetřeních, jelikož disponuje podobnými

chemickými vlastnostmi jako jód. (De la Vieja & Riesco-Eizaguirre, 2021) (Singh & Val Lewington., 2017)

$^{123}\text{I}$  se aplikuje pacientovi intravenózně. Diagnostická referenční úroveň je 20 MBq. Výhodou je menší radiační zátěž oproti  $^{131}\text{I}$ , avšak vyšší finanční náklady (Šabata, 2021)

Cílená radionuklidová terapie se indikuje při benigních i maligních onemocněních štítné žlázy nebo adjuvantně po thyroidektomii. Diferencovaný karcinom je jeden z nejčastějších zástupců maligních onemocnění, který vzniká z folikulárních buněk štítné žlázy. Incidence diferencovaného karcinomu štítné žlázy za poslední dobu rapidně vzrostla. Konvenční terapie tohoto karcinomu je chirurgická léčba, hormonální léčba či léčba radiojódem. (De la Vieja & Riesco-Eizaguirre, 2021) (Singh & Val Lewington., 2017)

$^{131}\text{I}$  se podává pacientovi ve formě kapslí. Pacient před vyšetřením musí být na lačno a nesmí tři měsíce před vyšetřením konzumovat potraviny, které přirozeně obsahují jód. To by způsobilo blokování akumulace jódu ve štítné žláze a nádoru štítné žlázy. Diagnostická referenční úroveň pro podání  $^{131}\text{I}$  je 7 MBq (Šabata, 2021)

Při terapii radiojódem cílíme na natrium – jodidové proteiny (NIS), které se nacházejí na vnitřních membránách buněk štítné žlázy. NIS proteiny disponují schopností transportu jódu z cévního řečiště do cytoplazmy. Jód je potřebný pro syntézu hormonů štítné žlázy. Tyto jodidové molekuly jsou následně vychytávány natrium jodidovými transportéry. (De la Vieja & Riesco-Eizaguirre, 2021) (Singh & Val Lewington., 2017)

Radionuklidová terapie jódem se provádí třemi způsoby s podáním  $^{131}\text{I}$ , a to po odstranění reziduálních částí štítné žlázy, při adjuvantní terapii, která primárně snižuje vznik recidiv nebo ke zničení metastáz. (Šabata, 2021)

### 3.2.3 *Neuroendokrinní nádory (NEN)*

Neuroendokrinní nádory jsou nádory, které patří do skupiny lišící se odlišným složením, biochemií, stupněm diferenciací, rychlostí expanze a biologickým chováním. Vznikají nekontrolovaným množením neuroendokrinních buněk, které produkují, akumulují a uvolňují látky hormonálního charakteru. Tyto neuroendokrinní buňky jsou

lokalizovány převážně v gastrointestinálním traktu, dýchacích cestách, pankreatu, kůži nebo v dřeni nadledvin. Neuroendokrinní nádory se zařazují do skupiny vzácněji se vyskytujících nádorů, ale jejich incidence stále stoupá. (Sedláčková & Bajčiová, 2016) (Barkmanová, 2009)

Pojmenování neuroendokrinních nádorů je ve většině případů odvozeno podle typu hormonů, které jsou schopny produkovat. Tyto nádory mohou produkovat až 30 různých typů aktivních hormonálních látek, a to jednotlivě i více druhů současně. Neuroendokrinní nádory rozdělujeme na diferencované a nediferencované. (Barkmanová, 2009)

#### Diferencované NEN

Diferencované neuroendokrinní nádory dříve nesly název karcinoidy tzv. karcinomu podobné, které se vyskytují až u 50 % případů incidence NEN. Tyto epitelové karcinomy se od běžných liší jak makroskopicky, tak i mikroskopicky. Pro karcinoid je charakteristický různý stupeň diference a jeho možnost metastazovat. Nejčastěji se vyskytuje v gastrointestinálním traktu včetně pankreatu a v dýchacím ústrojí. Velmi vzácně postihuje ovaria či štítnou žlázu. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Karcinoid je schopen produkce několika typů aktivně hormonálních látek, které závisí na místě jeho výskytu. Nejčastěji karcinoid produkuje biologicky aktivní hormon serotonin, jehož přítomnost v organismu lze prokázat odběrem moči. (Barkmanová, 2009)

Také symptomy tohoto nádoru se odvíjí od místa výskytu. U karcinoidů trávicího traktu se může pacient potýkat s nespecifickými bolestmi břicha, úbytkem hmotnosti až k neprůchodnosti střev. Naproti tomu u karcinoidů dýchacích cest se může vyskytovat dušnost, hemoptýza či záněty plic. (Barkmanová, 2009)

#### Nediferencované NEN

Tyto karcinomy jsou vysoce maligní a odpovídající III. stupni postižení. U těchto karcinomů je přítomný tzv. karcinoidový syndrom, který je vysoce život ohrožující. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

## Feochromocytom

Dalším druhem je feochromocytom, který nese označení pro sporadicky se vyskytující nádor nadledvin. Tento nádor vznikl z chromafinních buněk nadledvin, které zařizují produkci a uvolňování katecholaminu. Feochromocytomy můžeme rozlišovat na benigní a maligní. Výskyt benigního feochromocytomu značně převažuje. Benigní i metastazující varianta feochromocytů je téměř totožná, avšak maligní nádor je schopen například prorůstání do periadrenální tukové tkáně, cévního řečiště, zapříčiňuje nekrózy nebo zvyšuje hladinu mitotické aktivity. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

## Funkční diagnostické metody NEN

Zobrazovací modalitty mají zásadní význam pro diagnostiku, staging, terapii a sledování její léčebné odpovědi u těchto nádorů. Pro jejich specifické vlastnosti, které se výrazně liší od jiných druhů nádorů, se používají molekulární zobrazovací metody prostřednictvím radiofarmak zaměřených na diagnostiku i terapii. I když je výběr zobrazovacích metod široký, nejčastěji se používají u NEN hybridní přístrojová technika jako je SPECT/CT, PET/CT nebo PET/MR, které díky jejich vlastnostem přinášejí detailní anatomické rozlišení a funkční posouzení. Použití hybridních přístrojů u NEN je považováno dnes již za standart. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

## Diagnostické modalitty

### Ultrasonografie

Ultrasonografie díky svým vlastnostem a dostupnosti bývá první vyšetřovací volbou u pacientů, kteří trpí nespecifickými abdominálními symptomy. Ultrazvuk je schopen zobrazit ložiska ve slinivce břišní, jaterní léze či lymfadenopatii. Ultrazvukové vyšetření není vhodné ke zobrazení ložisek v mezenteriu a stěně trávicí trubice. Avšak zobrazování neuroendokrinních nádorů ultrazvukem se nepovažuje za spolehlivou techniku pro jeho nízkou citlivost a závislost na znalostech a zkušenosti lékaře. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

## Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie je nejvíce používaná klíčová radiologická vyšetřovací metoda, která se využívá k diagnostice a sledování neuroendokrinních nádorů. Na rozdíl od ultrasonografie lze výborně zobrazit stěnu trávicí trubice a mezenteria. CT vyšetření při NEN se provádí v rozsahu hrudníku, břicha a pánve. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Mezi zobrazovací modalitty u NEN patří magnetická rezonance, která přichází na řadu tehdy, pokud vyšetření CT jaterních lézí je nejasné, a to hlavně pro vyšší citlivost k zobrazení orgánových a jaterních metastáz. Další zobrazovací modalitty, které se využívají, jsou endosonografie a rentgenový snímek. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

### **3.2.3.1 Funkční zobrazovací vyšetření**

V současnosti se jako funkční zobrazovací vyšetření nejvíce používají u NEN hybridní přístroje SPECT/CT, PET/CT a PET/MR, které díky svým vlastnostem umožňují současně anatomické a funkční hodnocení. Nejčastěji vyšetření probíhá prostřednictvím podaného radiofarmaka do cílené metabolické cesty nebo díky jeho schopnosti se vázat na konkrétní receptor. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

#### Radiofarmaka pro NEN

Mezi běžně používaná radiofarmaka pro SPECT zobrazení patří metajodbenzylguanidin (MIBG), který se transportuje do buněk jako analog noradrenalinu. MIBG se indikuje u feochromocytů, paraganglionů a neuroblastomů, které jsou na toto radiofarmakum citlivé. Pro celotělové SPECT vyšetření se MIBG značí  $^{123}\text{I}$  a  $^{131}\text{I}$ . V České republice se výhradně pro diagnostiku používá pouze  $^{123}\text{I}$ -MIBG a pro terapii  $^{131}\text{I}$  – MIBG. Před vyšetřením je nezbytná blokáda štítné žlázy a absence léků, které by byly schopné ovlivnit akumulaci MIBG. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

U PET vyšetření se využívá fluorované radiofarmakum značené  $^{18}\text{F}$ -DOPA, které intracelulárně se metabolizuje na dopamin. Jeho vlastnosti jsou obdobné jako u MIBG. Využívá se u dobře diferencovaných neuroendokrinních gastroenteropankreatických karcinomů, medulárního karcinomu štítné žlázy, feochromocytů a paragangliomů.

Nevýhodou radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -DOPA v České republice je jeho omezená dostupnost a cenová dostupnost oproti MIBG. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Velký potenciál přináší i analog somatostatinu Octreoscan značený  $^{111}\text{In}$ .  $^{111}\text{In}$  Octreoscan je první registrovaný radiopeptid, který nachází uplatnění například u dobře diferencovaných karcinoidů, kam zařazujeme např. gastrinomy, paragangliomy a inzulinomy. Mezi nevýhody tohoto radiofarmaka patří nákladná cena a dlouhá doba vyšetření, která se pohybuje až kolem 3 dnů. V České republice se provede ročně kolem 550 SPECT/CT vyšetření s použitím Octreoscanu. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

#### $^{68}\text{Ga}$ DOTA peptidy

DOTA peptidy se váží na somatostatinová analoga, která nacházejí uplatnění u PET vyšetření a jsou téměř totožná se stejnou indikací jako u Octreoscanu. Hlavní výhodou oproti Octreoscanu je jejich diagnostická přesnost a lepší fyzikální vlastnosti  $^{68}\text{Ga}$  oproti  $^{111}\text{In}$ . Mezi nejnovější registrovaná radiofarmaka k diagnostice neuroendokrinních nádorů patří  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. (Sedláčková & Bajčiová, 2016) (Budinský et al., 2021)

#### Fluorodeoxyglukóza (FDG)

Toto radiofarmakum se nejčastěji používá u PET vyšetření. Pokud se prokáže vysoká akumulace u NEN nádoru, poukazuje to na agresivnější typ nádoru s horší prognózou a provádí se pokaždé, když ostatní modalities funkčního zobrazení jsou negativní. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Radiofarmaka značená metajodobenzylguanidinem (MIBG) a fluorodopou ( $^{18}\text{F}$  – DOPA) využívají zobrazení pomocí vazby na adrenalinová analoga, která se aplikují pro feochromocytoomy a medulární karcinomy štítné žlázy, zatímco u všech ostatních NEN se využívá vazby na somatostatinové receptory. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

V budoucnosti se očekává, že  $^{18}\text{F}$  DOPA vystřídá  $^{123}\text{I}$  – MIBG a  $^{68}\text{Ga}$  následně nahradí  $^{111}\text{In}$  Octreoscan. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

### 3.2.3.2 Léčebné strategie NEN

Volba léčebné terapie neuroendokrinních nádorů se odvíjí od typu nádoru, jeho velikosti, lokalizace, přítomnosti metastáz a záleží také na celkovém zdravotním stavu pacienta. Léčba může být kurativní, kdy je cílem úplné vyléčení pacienta nebo paliativní, jejíž cílem je zmírnit symptomy a zkvalitnit tak život pacienta. Mezi hlavní léčebné strategie patří chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, cílená biologická léčba, imunoterapie nebo terapie pomocí otevřených zářičů. (Sedláčková & Bajčiová, 2016) (Šachlová, 2017)

#### Chirurgická léčba

Chirurgická léčba hraje v léčbě NEN zásadní roli. Chirurgické výkony dělíme na dva typy, a to radikální či paliativní. Radikální chirurgická operace představuje celkové odstranění nádoru a odstranění postižených spádových uzlin. Příkladem chirurgické paliativní léčby je tzv. debulking, jehož cílem je zmenšit objem nádoru a tím regulovat funkční projevy nádoru. Tento výkon se uplatňuje u lokálně pokročilejších nebo metastazujících neuroendokrinních nádorů s hormonální produkcí. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

#### Radioterapie u NEN

Neuroendokrinní nádory zařazujeme mezi heterogenní skupinu nádorů, které se od sebe odlišují svým průběhem a volbou terapie. Radioterapeutický účinek závisí na radiosenzitivitě konkrétního nádoru, jeho nádorové expanzi a stupněm proliferace nádorových buněk. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

U NEN nádorů s gradientem G1 a G2 se zevní radioterapie aplikuje převážně s paliativním záměrem z důvodu výskytu kostních metastáz nebo na samotný nádor, který utlačuje okolní struktury, a tím způsobuje pacientovi různé obtíže. Paliativní radioterapie se obvykle vykonává v režimu 20 Gy v 5 frakcích či 30 Gy v 10 frakcích. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

U NEN nádorů s vyšším stupněm proliferace, tj. G3 se indikuje radioterapie s kurativním i s paliativním záměrem, která se aplikuje adjuvantně po chirurgické operaci

nebo konkomitantně s chemoterapií. Tato léčebná strategie se uplatňuje zejména při malobuněčném karcinomu plic. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

### Chemoterapie u NEN

Chemoterapie také spadá mezi základní terapeutické modalities při léčbě NEN, ale v současnosti se klade důraz především na cílenou léčbu. Chemoterapie se indikuje u pacientů s velkým objemem nádorové tkáně, již progredujícím typem nádorů nebo u pacientů se symptomatickými obtížemi. Chemoterapeutický účinek byl prokázán nejvíce při léčbě pankreatických tumorů. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

### Terapie pomocí otevřených zářičů

Principem terapie pomocí otevřených zářičů je lokální ozáření nádorových buněk prostřednictvím vpravení vhodného radiofarmaka do organismu pacienta. K lokálnímu ozáření se používají radiofarmaka, které obsahují radionuklidy s emisí beta mínus nebo alfa záření. Vpravené radiofarmakum je dopraveno do nádorových buněk pomocí vazebných molekul, které se naváží na struktury typické pro nádor jako např. membránové receptory. V některých případech se při terapii nevyužívají vazebné molekuly díky charakteristickým vlastnostem radioizotopů např. u  $^{131}\text{I}$ , který se akumuluje ve štítné žláze. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Nejčastější terapií pomocí otevřených zářičů u nás je léčba karcinomů štítné žlázy, léčba kostních metastáz prostřednictvím  $^{153}\text{Sm}$  nebo léčba NEN pomocí  $^{131}\text{I}$ -MIBG. V zahraničí nachází uplatnění léčba NEN pomocí beta zářičů, která jsou navázána na analoga somatostatinu. Toto provedení léčby nese velký potenciál pro karcinom prostaty. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Jednou z nejslibnějších léčebných modalit u neoperovatelných neuroendokrinních nádorů je PRRT neboli peptid – receptorová radionuklidová terapie. (Uccelli et al., 2021)

Aby bylo možné PRRT léčby, je zapotřebí konkrétního zacílení, nadměrného množství exprimovaných somatostatinových receptorů a vhodného radiofarmaka. Toto radiofarmakum se skládá z peptidu, konkrétního radionuklidu a chelátového komplexu, který naváže radionuklid. (Uccelli et al., 2021)



Uměle vytvořený somatostatinový peptid využívající se u NEN může být např. octreotid. Tento peptid disponuje chelátovým komplexem DOTA (tetrakarboxylová kyselina), která je schopna vytvořit vazbu s radionuklidy emitující beta záření jako je např.  $^{177}\text{Lu}$  či  $^{90}\text{Y}$ . Mezi druhy octapeptidů patří octreotid (DOTAOC), octreotid (DOTATOC), octreotid (DOTATATE), octreotid (DOTANOC), které disponují zvýšenou afinitou k exprimovaným somatostatinovým receptorům.  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC a  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC patří v klinické praxi mezi nejvíce užívaná radiofarmaka pro terapii této skupiny nádorů. (Uccelli et al., 2021)



Obr. 3 Schématické znázornění principu PRRT

Konkrétní příklad složení u radiofarmaka  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Toto radiofarmakum disponuje vhodným radionuklidem  $^{90}\text{Y}$ , chelátovým komplexem DOTA a peptidovou složkou OC.

#### Terapie radionuklidovými peptidy u neuroendokrinních tumorů

Peptidová radionuklidová receptorová terapie zkráceně PRRT, je jednou z hlavních léčebných metod při léčbě progresivních a dobře diferencovaných neuroendokrinních nádorů. Tato terapie je složena ze dvou částí a to z radioaktivní a neradioaktivní složky. Uplatnění nacházejí při terapii gastropankreatických, plicních, či u progresivnějších, ale dobře diferencovaných forem neuroendokrinních nádorů. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Podstatou této léčebné modalit je podání radiofarmaka, které se skládá z beta zářiče vázaného na neradioaktivní agens s afinitou k somatostatinovým receptorům. Podání

radiofarmaka je intravenózní. V lidském těle dochází k distribuci tohoto radiofarmaka a k vazbě na somatostatinové receptory. Beta zářič zajistí cílené ozáření DNA a způsobí nekrózu buněk. Hlavními používanými radiofarmaky je yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) a lutecium ( $^{177}\text{Lu}$ ). (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Nejčastější užívané peptidy (tj. neradioaktivní složka na které je radionuklid navázán) jsou molekuly DOTATOC či DOTATATE, které jsou svými vlastnostmi podobné. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Úspěšnost léčby prostřednictvím PRRT je vysoká. Dochází po ní ke zkvalitnění života pacientů, eliminuje či zmírňuje symptomy, přináší stabilizaci nebo zlepšení prognózy onemocnění. Avšak tato léčebná metoda se používá spíše paliativně. (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

Radionuklidová theragnostika jak již bylo zmíněno představuje pojem, kdy dochází k propojení neradioaktivní části s radioaktivní složkou. Nejprve je neradioaktivní část navázána na diagnostický radionuklid (např.  $^{68}\text{Ga}$  – DOTATOC), poté následuje samotné vyšetření, kde distribuce a intenzita radiofarmaka v nádorových buňkách rozhodne o tom, zda by byla efektivní i terapie prostřednictvím téže neradioaktivní složky, která je však vázána terapeutickým radionuklidem (např.  $^{90}\text{Y}$  – DOTATOC). (Sedláčková & Bajčiová, 2016)

#### **3.2.4 PSMA – cílená léčba rakoviny prostaty**

Rakovina prostaty je jedna z nejčastějších nádorových onemocnění u mužů středního až vyššího věku. Při léčbě u dobře lokalizovaného karcinomu prostaty se uplatňuje tzv. strategie sledováním, prostatektomie nebo radioterapie. Prognóza u dobře lokalizovaného a benigního karcinomu je velmi příznivá, zatímco u progresivnějšího hormonálně rezistentního karcinomu je vyléčení mnohem obtížnější. V současnosti neexistuje žádná terapeutická strategie, který by dokázala vyléčit pozdní stádium rakoviny prostaty. Při léčbě rakoviny prostaty je klíčový specifický antigen PSMA, na který v theragnostice můžeme záměrně cílit. Zacílení na antigen PSMA nám umožňují malé molekuly či antigeny. (Juzeniene et al. 2021) (Mokoala et al. 2021) (Zhang et al. 2021)

## PSMA antigen

PSMA je specifický transmembránový glykoprotein, který se nachází na buňkách prostaty. Při karcinomu prostaty dochází k nadměrnému vylučování tohoto antigenu. Množství vyloučeného PSMA koreluje se stádiem karcinomu prostaty. Díky antigenu PSMA lze aplikovat cílenou radionuklidovou léčbu. (Juzeniene et al. 2021) (Zhang et al. 2021)

### **3.2.4.1 Cílená radionuklidová terapie karcinomu prostaty**

Cílená radionuklidová terapie je jednou z terapeutických metod, která se využívá u hormonálně rezistentních karcinomů prostaty. Při cílené radionuklidové terapii se aplikují radionuklidy, které cílí a emitují záření k nádorovým buňkám a současně chrání zdravé tkáně. V současné době je objeveno mnoho molekul či antigenů, které jsou značené radionuklidy emitujícími beta záření. Nejvíce rozšířený beta zářič je  $^{177}\text{Lu}$  lutecium, který se podává u pacientů v již pokročilém stádiu hormonálně rezistentního karcinomu. V klinické praxi se již aplikují molekuly značené luteciem, a to konkrétněji  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Dále se zkoumají v klinických i preklinických studiích další beta zářiče jako například  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{67}\text{Cu}$  a  $^{47}\text{Sc}$ . (Juzeniene et al. 2021)

$^{177}\text{Lu}$  lutecium je izotop emitující beta záření, který disponuje vhodnými fyzikálními vlastnostmi pro cílenou radionuklidovou terapii. Mezi nejslibnějšími molekulami, které jsou značené luteciem jsou Lu-PSMA-I&T a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 pro diagnostické i terapeutické účinky. (Zhang et al. 2021)

## **4 Klinické studie pro theragnostickou praxi**

V klinické praxi je zavedeno radiofarmakum Lutethera (LUTECIUM-( $^{177}\text{Lu}$ ) OXODOTREOTID), které se indikuje při léčbě metastazujících, inoperabilních a dobře diferenciovaných gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů, které vykazují zvýšenou expresi somatostatinových receptorů. (Strosberg et al. 2021)

Při zkoumání klinické studie (NETTER-1 fáze III.) došlo k posuzování účinnosti radiofarmaka Lutetery s dávkami okreotidu LAR (long-acting release). (Strosberg et al. 2021)

*„Primárním ukazatelem studie bylo přežití bez progresse hodnocené podle kritérií odpovědi u pevných tumorů, posuzované nezávislým radiologem. Sekundárními ukazateli byly četnosti objektivní odpovědi, celkové přežití, doba do progresse nádoru, bezpečnost a snášenlivost léčivého přípravku a kvalita života. Randomizováno bylo dvě stě dvacet devět (229) pacientů, a to do skupiny léčené přípravkem Lutathera (116 pacientů) nebo vysokou dávkou 60 mg oktreotidu LAR (113 pacientů). Závěrem této studie bylo, že rizika přípravku Lutathera, progresse nebo úmrtí bylo při léčbě tímto přípravkem o 82 % nižší, než při léčbě oktreotidem LAR“ (Strosberg et al. 2021)*

Lutathera je v České republice od roku 2019 již registrovaný léčivý přípravek pro peptid – receptor radionuklidovou terapii. Od roku 2020 byla schválena i jeho úhrada pojišťovnou. (SÚKL, nedatováno)

Další klinická studie se prováděla u karcinomu prostaty. Hlavní příčinou úmrtí je kastročtě rezistentní karcinom prostaty, kdy nádor i metastázy stále progredují, i když tělo pacienta neprodukuje téměř žádné hormony (androgeny). Z tohoto důvodu nelze aplikovat hormonální léčbu. Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) je exprimován při karcinomu prostaty, a to z něj dělá vhodný cíl pro radionuklidovou terapii s <sup>177</sup>Lu – PSMA. (Ahmadzadehfar et al., 2016)

V této studii se retrospektivně analyzovaly vedlejší účinky a míra odpovědi u 24 pacientů, kteří byli léčeni Lu – PSMA s hormonálním nebo chemorefrakterním karcinomem prostaty se vzdálenými metastázami a progresivním onemocněním určené podle hladiny PSA. Výsledky potvrdily, že Lu-PSMA je bezpečnou možností léčby pro pacienty s metastatickým karcinomem prostaty a disponuje nízkou toxicitou. Kladná zpětná vazba na terapii ve smyslu poklesu PSA se vyskytla asi u 70 % pacientů. (Ahmadzadehfar et al., 2016)

## 5 Souhrn praktického využití současných theragnostických metod v nukleární medicíně

V současné době se v klinické praxi aplikují theragnostické metody u karcinomu štítné žlázy, neuroendokrinních nádorů a rakoviny prostaty.

Terapie radiojódem se používá v České republice celou řadu let a lze ji zařadit mezi léčbu, která podléhá theragnostickému postupu.

Při vyšetření štítné žlázy radiojódem se pro diagnostické účely aplikuje  $^{123}\text{I}$ , který je schopen např. indikovat akumulární schopnost či zobrazit makroskopické léze. Pro terapii štítné žlázy se používá  $^{131}\text{I}$  zejména u maligních onemocnění štítné žlázy, benigních onemocněních či po odstranění štítné žlázy. (viz. kapitola Terapie radiojódem) (Šabata, 2021)

Terapie radiojódem se provádí téměř na každém oddělení nukleární medicíny. Jedná se o časté a běžné vyšetření štítné žlázy.  $^{131}\text{I}$  je zaregistrován jako léčebný přípravek od roku 1993. Vyšetření štítné žlázy je hrazeno pojišťovnou. (SÚKL, nedatováno)

Theragnostická léčba neuroendokrinních nádorů je v České republice umožněna pouze na určitých lékařských pracovištích. Terapie se provádí pomocí radiofarmaka Lutatheru, kde účinnou látkou je  $^{177}\text{Lu}$  lutecium-oxodotreotid. Tento přípravek byl roku 2019 schválen a registrován pro léčbu neuroendokrinních nádorů, které splňují podmínky pro theragnostickou léčbu. Státní ústav pro kontrolu léčiv schválil a zařadil Lutatheru do databáze registrovaných léčiv, a díky tomu je terapie Lutatherou dostupná i v České republice. V roce 2020 byla schválena i její úhrada. Indikace Lutatherou jsou určeny pro PPRT u dobře diferencovaných progredujících inoperabilních nebo metastatických neuroendokrinních nádorů. (FN Motol, 2021)

*„Podmínkou podání je, aby pracoviště NM mělo povolení Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) a aby mělo uzavřenou smlouvu s příslušnou zdravotní pojišťovnou. Všeobecná zdravotní pojišťovna uzavřela smlouvu s následujícími pracovišti: Krajská nemocnice Liberec, VFN v Praze, Nemocnice České Budějovice, FN Hradec Králové, MOÚ Brno, FN Olomouc. Povolení SÚJB k nakládání se  $^{177}\text{Lu}$  mají v současné*

*době následující pracoviště: FN v Motole, FN Olomouc, FN Ostrava, VFN v Praze a FN Hradec Králové. Za daných podmínek je tedy léčba proveditelná na lůžkovém oddělení NM ve FN Olomouc a FN Hradec Králové.“ (Táborská, 2021)*

Léčba radioaktivním <sup>177</sup>luteciem pro karcinom prostaty exprimující PSMA pomocí účinné látky 177Lu-PSMA-617 je indikována v případech, když se jedná o dospělé (18–65 let), dospělé vyššího věku (> 65 let), muže a nemocné. Schválení testování 3. fáze klinické studie 177Lu-PSMA-617 Státním úřadem pro kontrolu léčiv se uskutečnilo 26.7.2021. Testování je prováděno ve Fakultní nemocnici Olomouc. (SÚKL, nedatováno)

## **6 Cíle práce**

Zmapování praktického využití současných indikací theragnostických metod v nukleární medicíně.

### **6.1 6.1 Výzkumné otázky**

Jaké jsou možnosti využití theragnostiky?

Jaké jsou znalosti o využití theragnostiky mezi absolventy radiologických asistentů

## 7 Metodika výzkumu

Ve výzkumné části práce byla použita metoda kvantitativního výzkumu. Tato metoda byla zprostředkována pomocí standardizovaného dotazování, a to pomocí dotazníku s uzavřenými odpověďmi. Tyto dotazníky byly rozdány v papírové podobě nebo rozeslány elektronickou cestou radiologickým asistentům napříč nemocnicemi. Tyto respondenti představovali záměrně vybraný výzkumný soubor neboli vzorek. Na vytvořený dotazník odpovídali na základě svých znalostí a informovanosti. Hlavním účelem sběru dat prostřednictvím tohoto dotazníku bylo zjistit znalost a informovanost radiologických asistentů o využití theragnostiky.

Ke zhotovení praktické části bylo zapotřebí uspořádat pokládané otázky do dotazníku, vytvoření elektronického dotazníku a dotazníku v tištěné podobě. Dále zaslání či rozdání dotazníku respondentům a následné vyhodnocení získaných dat dotazníků v grafech.

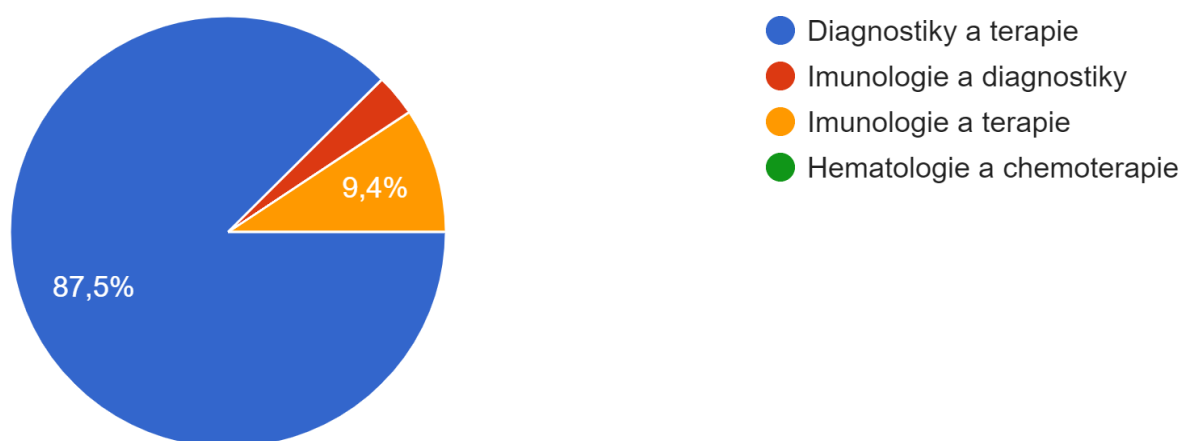
Dotazník obsahoval 10 otázek s uzavřenými odpověďmi (viz příloha 1). První otázka se dotazovala, z jaké kombinace je theragnostika složena. Druhá otázka se tázala, v jakém medicínském oboru má theragnostika největší potenciál. Další otázkou bylo jakým způsobem se liší theragnostika od konvenční léčby. Otázka číslo 4 zněla, zda je možné využít v theragnostice potenciál nanočástic. Otázka číslo 5 se dotazovala na hlavní účinky theragnostické léčby. Šestou otázkou bylo, jaký theragnostický pár se používá při diagnostice a terapii karcinomu štítné žlázy. Sedmá otázka byla položena za účelem zjistit, jaký radionuklid má podle respondentů největší potenciál pro využití v theragnostice. Otázka číslo 8 byla, při jakém onemocnění lze theragnosticky využít pro detekci a léčbu PSMA. Devátá otázka zjišťovala, jakou theragnostickou léčbu jsou schopna zprostředkovat analoga somatostatinu, která se vážou na somatostatinové receptory. Desátá a zároveň poslední otázkou zněla, zda lze využít theragnostiku při léčbě aterosklerózy. Dotazníkového šetření se zúčastnilo 32 respondentů.



## 8 Výsledky

### 8.1 Otázka č. 1

Theragnostika je cílená léčebná strategie využívající kombinaci čeho?



Obrázek 4 Vyhodnocení otázky číslo 1, Zdroj: Vlastní

Z grafu vyplývá, že ze 32 dotazovaných respondentů převážná většina (28) odpovědělo, že theragnostika je cílená léčebná strategie využívající kombinaci diagnostiky a terapie. Tři respondenti s četností 9,4 % odpověděli, že theragnostika využívá kombinaci imunologie a terapie. Dále jediný respondent vyplnil, že theragnostika využívá kombinaci imunologie a diagnostiky. Kombinaci hematologie a chemoterapie neodpověděl žádný z dotazovaných respondentů.

***Správnou odpovědí byla možnost za a) diagnostiky a terapie, které dosáhlo 87,5 % respondentů.***

## 8.2 Otázka č. 2

V jakém lékařském oboru má theragnostika největší potenciál?



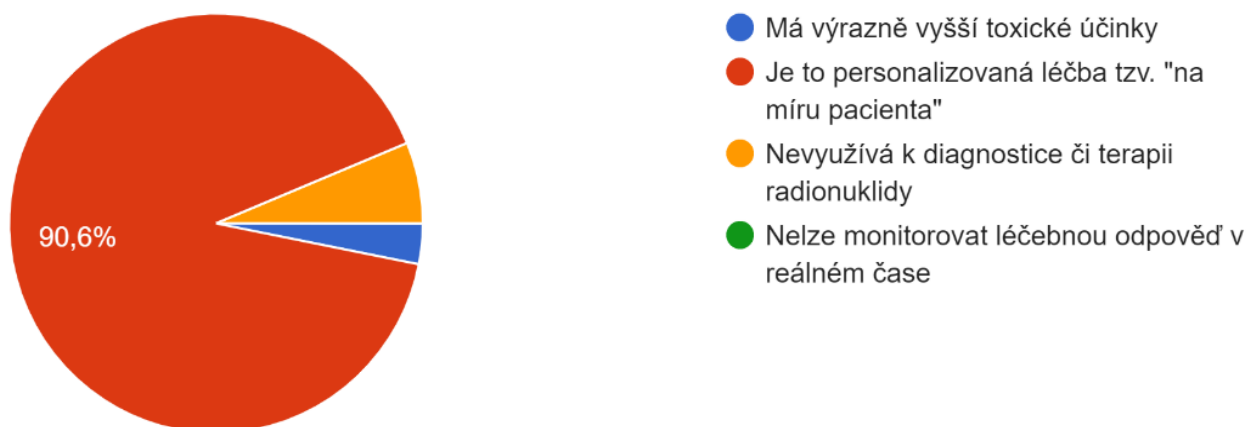
Obrázek 5 Vyhodnocení otázky číslo 2, Zdroj: Vlastní

Tento graf týkající se odpovědí na otázku, v jakém lékařském oboru má theragnostika největší potenciál, jasně ukazuje, že u všech 32 respondentů (100 %) byla odpověď onkologie.

***Správná odpověď je odpověď c) onkologie, kterou určilo 100 % respondentů.***

### 8.3 Otázka č. 3

#### Čím se liší theragnostika od konvenční léčby?



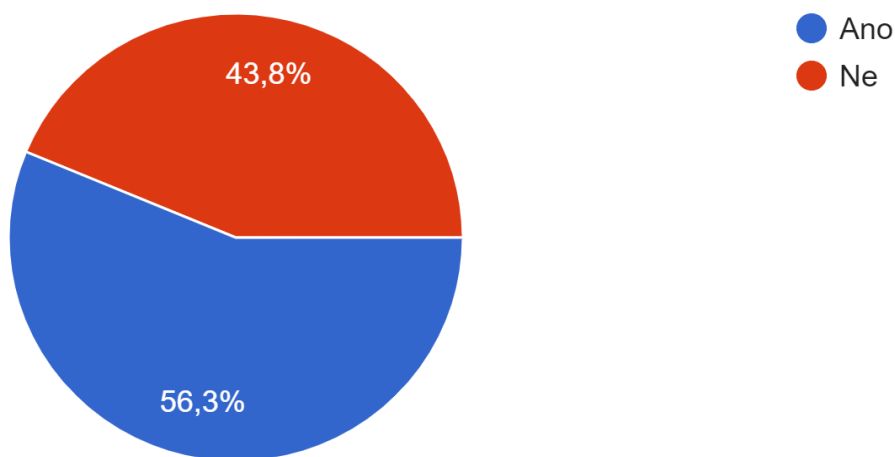
Obrázek 6 Vyhodnocení otázky č. 3, Zdroj: Vlastní

Následující graf ukazuje, že 29 respondentů s četností 90,6 % odpovědělo, že theragnostika se od konvenční léčby odlišuje tím, že je to personalizovaná léčba tzv. na míru pacienta. Na grafu také vidíme, že 2 (6,3 %) další respondenti označili, že theragnostika nevyužívá k diagnostice či terapii radionuklidy. Mimo to, jeden respondent uvedl, že theragnostika se odlišuje tím, že má výrazně vyšší toxické účinky.

***Správnou odpovědí je za b) je to personalizovaná léčba tzv. "na míru pacienta", kterou zvolilo 90,6 % dotazovaných.***

#### 8.4 Otázka č. 4

Lze v theragnostice využít potenciál nanočástic?



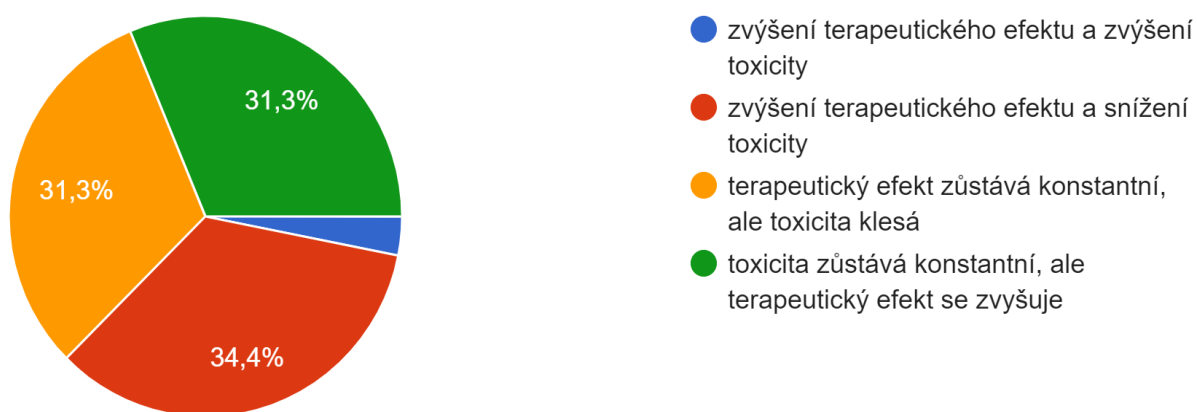
Obrázek 7 Vyhodnocení otázky číslo 4, Zdroj: Vlastní

Z grafu můžeme zjistit, kolik z dotazovaných 32 respondentů odpovědělo na otázku, zda lze využít potenciál nanočástic v theragnostice. S četností 56,3 % dotazovaných (18 respondentů) odpovědělo kladnou odpověď, a to že lze v theragnostice využít potenciál nanočástic. Zatímco 43,8 % (14 respondentů) označilo odpověď, že nelze nanočástice využít při theragnostice.

***Správná odpověď je za a) ano, kterou vybralo 56,3 % respondentů.***

## 8.5 Otázka č. 5

### Mezi hlavní účinky theragnostiky patří?



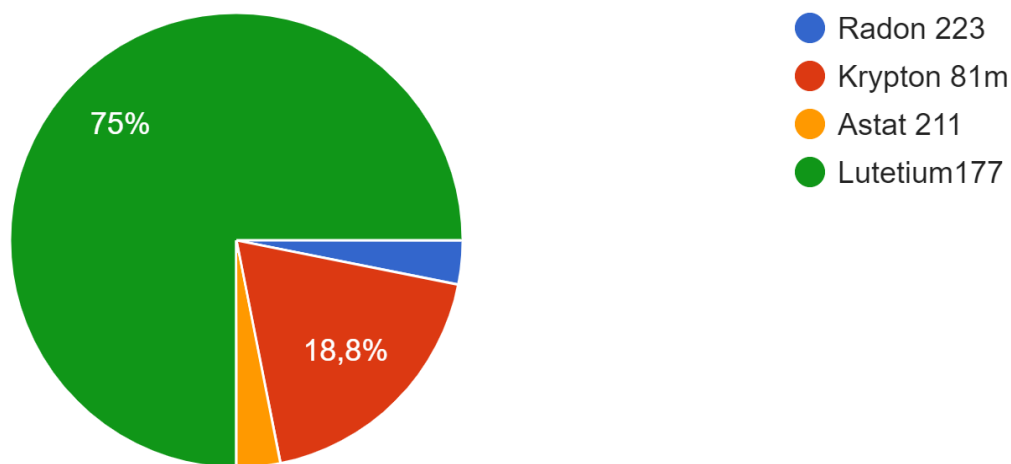
Obrázek 8 Vyhodnocení otázky číslo 5, Zdroj: Vlastní

Z grafu týkající se otázky číslo 5 můžeme vidět, že nejvíce označovanou odpovědí bylo, že mezi hlavní účinky theragnostiky patří zvýšení terapeutického efektu a zároveň snížení toxicity. Tuto odpověď vybralo 11 respondentů s četností 34,4 % ze 32 dotazovaných. Dále shodným počtem 10 odpovědí vyplývá, že stejný počet respondentů s četností 31,3 % vybralo odpověď, že terapeutický efekt zůstává konstantní, ale toxicita klesá či že toxicita zůstává konstantní, ale terapeutický efekt se zvyšuje. Pouze jediný respondent uvedl, že theragnostika zvyšuje terapeutický efekt a zároveň zvyšuje toxicitu.

***Správná odpověď je za b) zvýšení terapeutického efektu a snížení toxicity, kterou zvolilo 34,4 % dotazovaných.***

## 8.6 Otázka č. 6

Jaký z uvedených radionuklidů má největší potenciál pro využití v theragnostice?



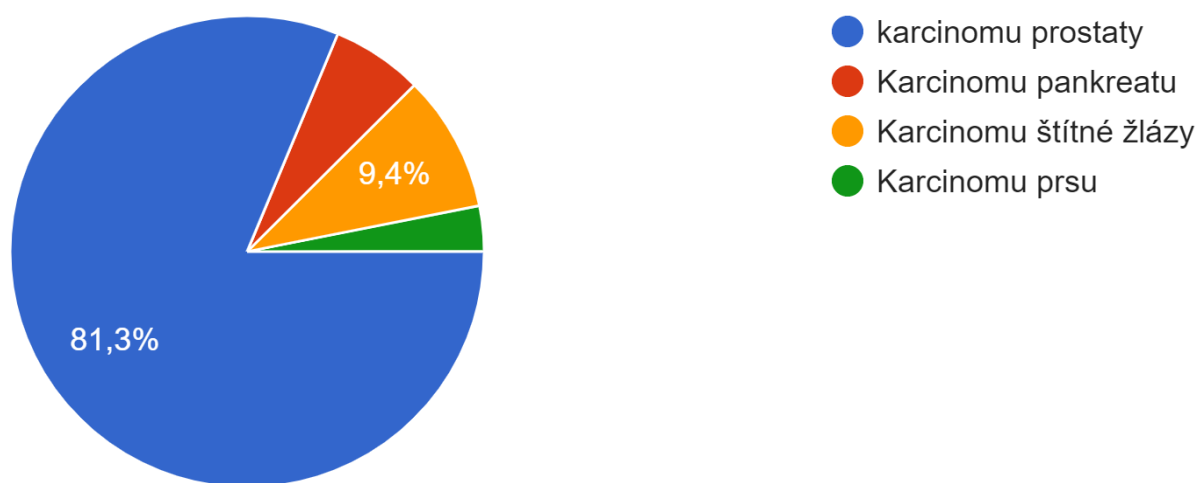
Obrázek 9 Vyhodnocení otázky číslo 6, Zdroj: Vlastní

Z tohoto grafu jasně vyplývá, že z celkového počtu 32 dotazovaných odpovědělo 24 respondentů (75 %), že největší radionuklidový potenciál pro využití v theragnostice má  $^{177}\text{lutetium}$ . Dále 6 respondentů (18,8 %) označilo  $^{81\text{m}}\text{krypton}$  jako radionuklid s největším potenciálem pro využití v theragnostice. Mimo jiné  $^{223}\text{radon}$  a  $^{211}\text{astat}$  uvedli dva respondenti jako odpověď na tuto otázku.

***Správnou odpovědí je za d)  $^{177}\text{lutetium}$ , kterou určilo 75 % respondentů.***

### 8.7 Otázka č. 7

PSMA (specifický membránový antigen) lze theragnosticky využít pro detekci a léčbu čeho?



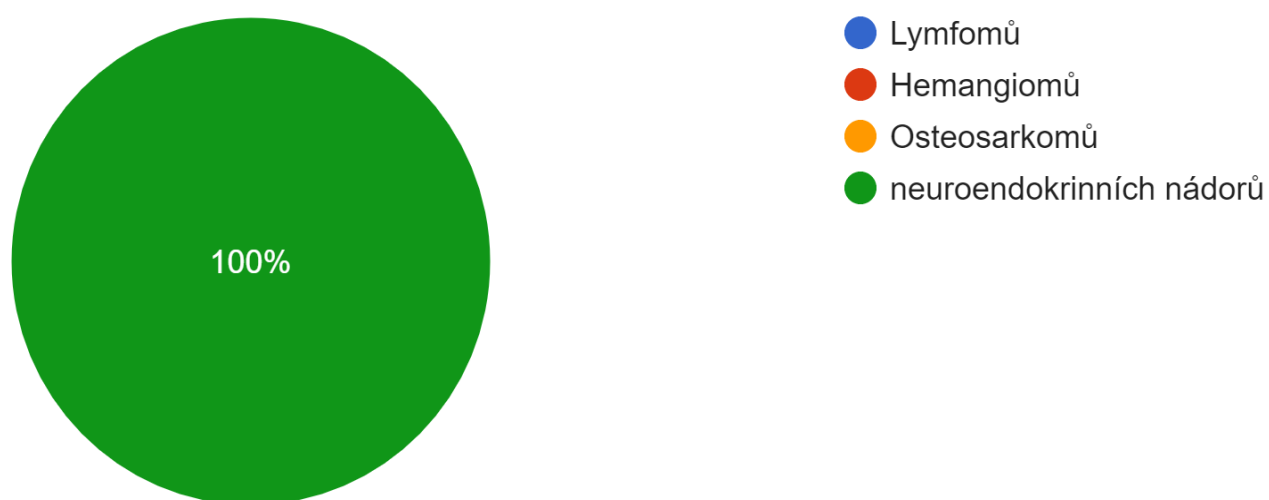
Obrázek 10 Vyhodnocení otázky číslo 7, Zdroj: Vlastní

Tento graf týkající se otázky, k čemu lze theragnosticky využít pro detekci a léčbu PSMA (prostatický specifický membránový antigen) znázorňuje, že 26 respondentů s četností 81,3 % určilo karcinom prostaty. Dále 3 dotazovaní s četností 9,4 označili za správnou odpověď karcinom štítné žlázy. Dva respondenti s četností 6,3 % odpověděli karcinom pankreatu a jediný respondent zvolil karcinom prsu.

**Správnou odpovědí je za a) karcinom prostaty, kterou odpovědělo 81,3 % respondentů.**

### 8.8 Otázka č. 8

Analoga somatostatinu, které se vážou na somatostatinové receptory, umožňují zprostředkovat léčbu?



Obrázek 11 Vyhodnocení otázky číslo 8, Zdroj: Vlastní

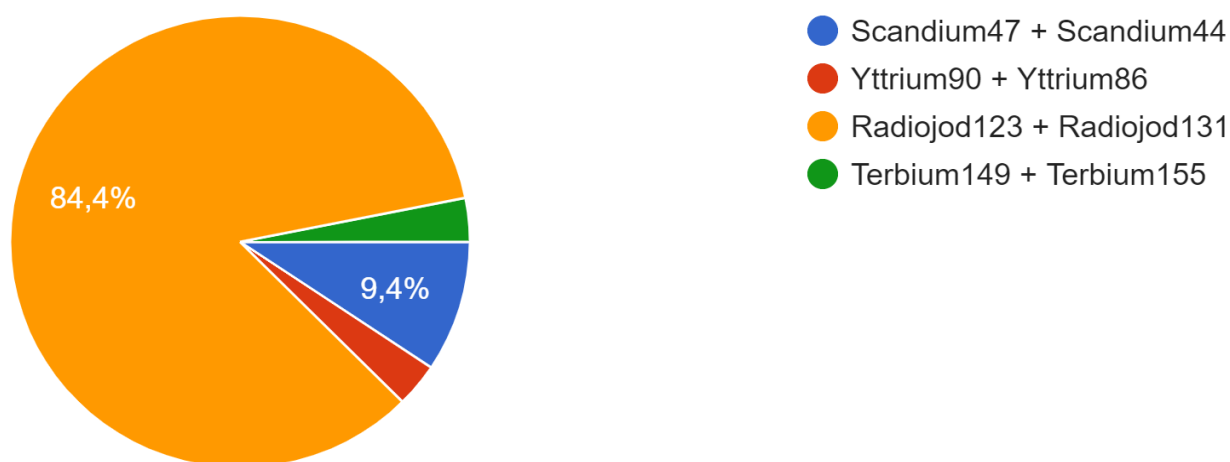
Z grafu můžeme vidět, že všech 32 respondentů na otázku jakou léčbu dokážou zprostředkovat analoga somatostatinu, která se vážou na somatostatinové receptory, určilo jako odpověď neuroendokrinní nádory.

***Správná odpověď je d) neuroendokrinních nádorů, kterou označilo 100 % dotazovaných.***



## 8.9 Otázka č. 9

Theragnostický pár, který se používá při diagnostice i terapii medulárního karcinomu štítné žlázy se nazývá?



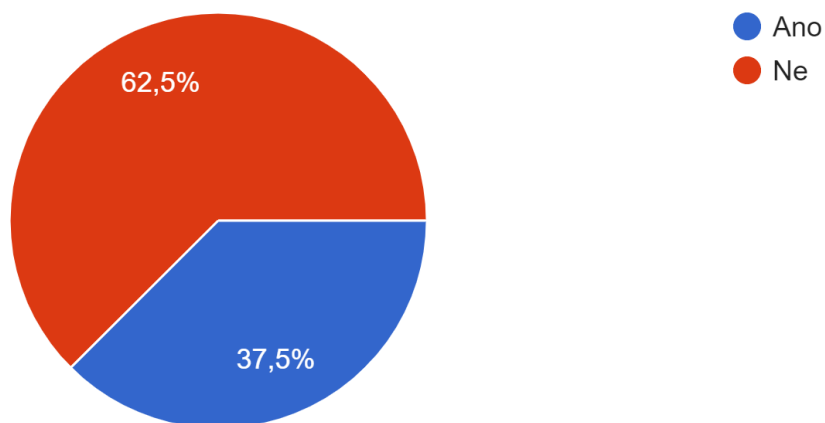
Obrázek 12 Vyhodnocení otázky číslo 10, Zdroj: Vlastní

Tento graf znázorňuje zvolené odpovědi na to, jak se nazývá theragnostický pár, který se používá při diagnostice i terapii medulárního karcinomu štítné žlázy. Z celkového počtu všech dotazovaných 84,4 % (27 respondentů) vybralo odpověď  $^{123}\text{radiojód} + ^{131}\text{radiojód}$ .  $^{47}\text{Scandium} + ^{44}\text{scandium}$  zvolilo 9,4 % dotazovaných (3 respondenti).  $^{149}\text{Terbium} + ^{155}\text{Terbium}$  odpověděl jeden dotazovaný stejně jako u  $^{90}\text{Yttrium} + ^{86}\text{Yttrium}$ .

***Správná odpověď je c)  $^{123}\text{radiojód} + ^{131}\text{radiojód}$ , kterou určilo 84,4 % dotazovaných.***

### 8.10 Otázka č. 10

Lze theragnostiku využít při léčbě aterosklerózy?



Obrázek 13 Vyhodnocení otázky číslo 10, Zdroj: Vlastní

Z tohoto grafu vyplývá, že z celkového počtu 32 respondentů 62,5 % (20 dotazovaných) zvolilo, že theragnostiku nelze využít při léčbě aterosklerózy. Zbýlých 12 respondentů s četností 37,6 % odpovědělo, že je možné využít theragnostiku při léčbě aterosklerózy.

***Správnou odpovědí je a) ano, kterou zvolilo 37,5 % dotazovaných.***

## 9 Diskuze

Cílem mé bakalářské práce bylo zmapovat praktické využití theragnostických metod v nukleární medicíně. První výzkumnou otázkou bylo zjistit, jaké jsou možnosti využití theragnostiky. Druhá výzkumná otázka měla za cíl zjistit znalost a informovanost o využití theragnostiky u absolventů radiologických asistentů. Výzkumné šetření k zodpovězení druhé výzkumné otázky se uskutečnilo prostřednictvím dotazníku s uzavřenými odpověďmi. K vyplnění tohoto dotazníku bylo vyzváno 32 radiologických asistentů napříč několika nemocnicemi. Tyto respondenti obdrželi dotazník buď v papírové či elektronické podobě, kde odpovídali na otázky týkající se medicínské strategie zvané theragnostika. Veškeré výsledky z dotazníkového šetření byly zpracovány a přeneseny do formy grafů, které se nacházejí i s doprovodným textem v předešlé kapitole Výsledky. V předchozí kapitole také můžeme vidět jednotlivé procentuální úspěšnosti správných odpovědí.

Na otázku č. 1, která měla být úvodem do dotazníku a zněla „Theragnostika je cílená léčba využívající kombinaci a strategii čeho?“ odpovědělo správně 87,5 % respondentů. Z hlediska toho, že theragnostika je nový termín, který není v České republice příliš používaný jsem z tohoto důvodu nepředpokládala takovou vysokoprocenní úspěšnost a výsledek mě kladně překvapil.

Z vyhodnocení otázky č. 2 a to „V jakém lékařském oboru má theragnostika největší potenciál?“ zvolilo všech 32 respondentů tj. 100 % úspěšnost možnost onkologie. Tento výsledek jsem očekávala, jelikož onkologická léčba s sebou přináší velké množství nežádoucích účinků, které by theragnostika mohla eliminovat nebo alespoň zredukovat.

U otázky č. 3, která zněla „Čím se liší theragnostika od konvenční léčby?“ odpovědělo správně 90 % dotazovaných a to, že je to personalizovaná léčba tzv. „na míru pacienta“. Velice mě překvapily odpovědi, že theragnostika se od konvenční léčby liší tím, že nevyužívá k diagnostice či terapii radionuklidy, jelikož v současné době v klinické praxi

je základem theragnostiky právě používání radionuklidů. A dále mě překvapila odpověď, že theragnostika má výrazné toxické účinky, jelikož cílem theragnostiky je pravý opak.

Otázka č. 4 zněla „Lze v theragnostice využít potenciál nanočástic?“. Správně na tuto otázku, že lze využít potenciál nanočástic odpovědělo 56,3 % respondentů. U této otázky jsem očekávala tento rozporuplnější výsledek, jelikož o potenciálu nanočástic v medicíně v poslední době informují odborné články, avšak v klinické praxi se nanočástice zatím nevyužívají.

Na otázku č. 5, která zněla „Mezi hlavní účinky theragnostiky patří?“ odpovědělo správně 34,4 % respondentů. A dále 31,3 % dotazovaných určilo odpověď toxicita zůstává konstantní, ale terapeutický efekt se zvyšuje. Stejně procentuální vyhodnocení získala odpověď, že terapeutický efekt zůstává stejný, avšak toxicita klesá. Odpověď, že terapeutický efekt se zvyšuje a zároveň i toxicita zvolil jeden respondent. Domnívám se, že tento výsledek je způsobený tím, že o theragnostice v České republice ještě není takové povědomí.

Otázka číslo 6 zněla „Jaký z uvedených radionuklidů má největší potenciál pro využití v theragnostice?“. Správnou odpovědí s procentuální zastoupením 75 % bylo  $^{177}\text{Lu}$ tetium. Na druhém místě byl zvolen  $^{89\text{m}}\text{Kr}$ rypton 6 respondenty s četností 18,8 %. Po jednom respondentovi byl vybrán  $^{223}\text{Ra}$ radon a  $^{211}\text{At}$ astat. Výsledky s  $^{177}\text{Lu}$ tetiím mě mile překvapily, jelikož jsem očekávala menší procentuální výsledek. Myslím si, že zvýšení informovanosti  $^{177}\text{Lu}$ tetia spojeného s theragnostikou, ovlivnila FN Motol, která představila radionuklidovou léčbu terapii pomocí radiofarmaka Lutathery určené pro PRRT u neuroendokrinních nádorů.

U výsledků otázky č. 7 „PSMA (prostatický specifický membránový antigen) lze theragnosticky využít pro detekci a léčbu čeho?“ zvolilo správnou odpověď karcinom prostaty 81,3 % ze všech respondentů. Dalších 9,4 % dotazovaných odpověděli karcinom štítné žlázy. 6,3 % odpovědělo karcinom pankreatu a 3,1 % karcinom prsu. PSMA (prostatický specifický membránový antigen) je nejvýznamnějším ukazatel na karcinom prostaty. Z tohoto důvodu jsem očekávala mnohem více správných odpovědí na tuto otázku.

Vyhodnocení otázky č. 8, která zněla „Analoga somatostatinu, které se vážou na somatostatinové receptory, umožňují zprostředkovat léčbu?“ získala 100 % úspěšnost. Všech 32 respondentů odpovědělo, že analoga somatostatinu umožňují zprostředkovat léčbu neuroendokrinních nádorů. Tento výsledek mě nepřekvapil.

Otázka č. 9 zněla „Theragnostický pár, který se používá při diagnostice i terapii medulárního karcinomu štítné žlázy se nazývá?“ Správnou odpovědí byl  $^{123}\text{I}$ radiojód +  $^{131}\text{I}$ radiojód, který zvolilo 84,4 % dotazovaných. Druhou nejčastější odpovědí a to  $^{47}\text{Sc}$ scandium +  $^{44}\text{Sc}$ scandium zvolilo 9,4 % dotazovaných.  $^{149}\text{Tb}$ Terbium +  $^{155}\text{Tb}$ Terbium odpověděl jeden dotazovaný stejně jako u  $^{90}\text{Y}$ yttrium  $^{86}\text{Y}$ yttrium. U této otázky jsem očekávala 100 % úspěšnost, avšak domnívám se, že pro některé respondenty mohl být pojem „theragnostický pár“ zavádějící.

Výsledkem otázky č. 10, která zněla „Lze theragnostiku využít při léčbě aterosklerózy?“ odpovědělo správně 37,5 % respondentů. 62,5 % respondentů zvolilo jako správnou odpověď, že nelze theragnostiku využít při léčbě aterosklerózy. Tato odpověď mě nepřekvapila, jelikož i když je možné využít theragnostiku při léčbě aterosklerózy, vše je v současné době v experimentální fázi, a tudíž v klinické praxi zatím nelze léčbu aterosklerózy theragnostikou zrealizovat.

**Procentuální úspěšnost tohoto dotazníkové šetření se pohybuje kolem 75 %.** S tímto výsledkem z dotazníkového šetření jsem odpověděla na druhou výzkumnou otázku. Výsledek dotazníkového šetření ukazuje, že ač theragnostika patří v České republice mezi nové medicínské strategie, tak i přesto radiologičtí asistenti mají znalosti a jsou informováni o možnostech jejího využití. Také si myslím, že čím více se bude theragnostika rozšiřovat a aplikovat v praxi, znalost a informovanost radiologických asistentů se bude zvyšovat.

## 10 Závěr

Ve své bakalářské práci se zabývám novým medicínským postupem v nukleární medicíně s názvem theragnostika.

V teoretické části práci jsem definovala termín theragnostika, rozdělila theragnostické metody na radionuklidovou theragnostiku a theragnostiku pomocí nanočástic. U každé této metody se nachází možnosti využití theragnostiky v klinické praxi či možné budoucí perspektivy této strategie.

Cílem mé práce bylo zmapovat praktické využití současných indikací theragnostických metod v nukleární medicíně. V teoretické části práce jsem zmapovala využití současných indikací theragnostických metod. Dále jsem informovala, na jakých pracovištích v České republice se theragnostické metody provádějí a zda jsou tyto metody hrazeny pojišťovnou. V této části práce byl splněn cíl práce a zodpovězena výzkumná otázka „Jaké jsou možnosti využití theragnostiky?“.

V praktické části mé práce jsem pomocí dotazníkového šetření zjišťovala znalost a informovanost radiologických asistentů. Na dotazníky odpovědělo 32 respondentů, kterými byli radiologičtí asistenti napříč nemocnicemi. Dotazník zahrnoval 10 otázek, které se týkaly theragnostiky a theragnostického využití. Tímto šetřením byla zodpovězena výzkumná otázka „Jaké jsou znalosti o využití theragnostiky mezi absolventi radiologických asistentů?“

Výsledky výzkumného šetření mohou posloužit jako informační materiál pro radiologické asistenty.

## 11 Seznam použitých zdrojů

1. IDEÉ, JM. et al., 2013. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quantitative imaging in medicine and surgery* vol. 3,6. [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882809/>  
[Přístup získán 4 listopad 2021].
2. LU, ZR., 2014. Theranostics: Fusion of Therapeutics and Diagnostics. *Pharm Res* 31, 1355–1357. [Online]  
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-014-1343-1>  
[Přístup získán 5 listopad 2021].
3. SEDLÁČKOVÁ, E. a BAJČIOVÁ V., 2016. *Neuroendokrinní nádory*. Praha: Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-468-5.
4. WIESING, U., 2019. Theranostics: is it really a revolution? Evaluating a new term in medicine. *Med Health Care and Philos* 22, 593–597. [Online]  
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11019-019-09898-3>  
[Přístup získán 5 listopad 2021].
5. LUK, B., and LIANGFANG Z., 2014. Current advances in polymer-based nanotheranostics for cancer treatment and diagnosis. *ACS applied materials & interfaces* vol. 6,24. [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278687/>  
[Přístup získán 5 listopad 2021].
6. ANGELARIS, M., 2017. Magnetic nanoparticles: A multifunctional vehicle for modern theranostics. *Biochimica et biophysica acta. General subjects* vol. 1861,6. [Online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219721/>  
[Přístup získán 8 listopad 2021].
7. FAN, Z. et al., 2014. Theranostic nanomedicine for cancer detection and treatment. *Journal of food and drug analysis* vol. 22,1. [Online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673900/>  
[Přístup získán 8 listopad 2021].

8. LI, Y. et al., 2014. A smart and versatile theranostic nanomedicine platform based on nanoporphyrin. *Nat. Commun.* 5:4712 doi: 10.1038/ncomms5712. [Online]  
Available at: [https://www.nature.com/articles/ncomms5712?hc\\_location=ufi](https://www.nature.com/articles/ncomms5712?hc_location=ufi)  
[Přístup získán 8 listopad 2021].
9. MUTHU, M., et al., 2014. Nanotheranostics – application and further development of nanomedicine strategies for advanced theranostics. *Theranostics* vol. 4,6 660-77. (2014). [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982135/>  
[Přístup získán 8 listopad 2021].
10. UDAGAWA, C., and HITOSHI Z., 2020. Pharmacogenetics for severe adverse drug reactions induced by molecular-targeted therapy. *Cancer science* vol. 111. (2020). [Online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780457/>  
[Přístup získán 9 listopad 2021].
11. BUDINSKÝ, M., et al., 2021 68Ga-DOTATOC. *Česká a slovenská Farmacie.*, 2021;70, 136-141. [Online]  
Available at:  
<https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2021-4-10/68ga-dotatoc-128258>  
[Přístup získán 12 listopad 2021].
12. UCCELLI, L. et al., 2021. <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATOC: From Preclinical Studies to Application in Humans. *Pharmaceutics*; 13(9):1463. [Online]  
Available at:  
[https://www.mdpi.com/19994923/13/9/1463?type=check\\_update&version=2#cite](https://www.mdpi.com/19994923/13/9/1463?type=check_update&version=2#cite)  
[Přístup získán 2 prosinec 2021].
13. FANG, C., & ZHANG, M., 2010. Nanoparticle-based theragnostics: Integrating diagnostic and therapeutic potentials in nanomedicine. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 146(1), 2–5. [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914214/>  
[Přístup získán 8 listopad 2021].
14. NASKAR, N., & LAHIRI, S., 2021. Theranostic Terbium Radioisotopes: Challenges in Production for Clinical Application. *Frontiers in medicine*, 8, 675014. [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200528/>  
[Přístup získán 6 prosinec 2021].



15. ŠABATA, L., 2019. Nukleární medicína – technické základy: přístrojová a výpočetní technika v nukleární medicíně, základy radiofarmak a specifika radiační ochrany v nukleární medicíně. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta. ISBN 978-80-7394-734-7.
16. MÜLLER, C. et al., 2018. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. *The British journal of radiology* vol. 91,1091: 20180074. [Online]  
Available at: <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr.20180074>  
[Přístup získán 20 prosinec 2021].
17. ULLMAN, V., 2021. Teranostické radionuklidy a radiofarmaka pro diagnostiku a terapii v nukleární medicíně. FN Brno. Blok: Edukační seminář Využití radiofarmak v diagnostice a léčbě solidních tumorů. [Online]  
Available at:  
<https://www.onkologickedny.cz/program/teranosticke-radionuklidy-a-radiofarmaka-pro-diagnostiku-a-terapii-v-nuklearni-medicine/c1604>  
[Přístup získán 22 prosinec 2021].
18. QAIM, S. M. et al., 2018. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides. *J Radioanal Nucl Chem* 318, 1493–1509. [Online]  
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10967-018-6238-x>  
[Přístup získán 8 leden 2022].
19. PETRUŽELKA, L. a KONOPÁSEK B. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0395-0.
20. JEELANI, S et al., 2014. Theranostics: A treasured tailor for tomorrow. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* vol. 6, Suppl 1: S6-8. [Online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157283/>  
[Přístup získán 8 leden 2022].

21. NEMOCNICE AGEL, Nový Jičín., nedatováno. Co znamená radioterapie neboli léčba. [Online]  
Available at:  
<https://nemocnicenovyjicin.agel.cz/pracoviste/oddeleni/onkologie-radioterapie/informace-pro-pacienty/radioterapie.html>  
[Přístup získán 8 leden 2022].
22. HYNKOVÁ, L., 2009. Radiační onkologie – učební texty. Brno: Masarykův onkologický ústav. ISBN: 978-80-86193-13-9. [Online]  
Available at:  
<https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/celozivotni-vzdelavani/databaze-onkologickych-knih/radiacni-onkologie-ucebni-texty/>  
[Přístup získán 12 leden 2022].
23. LÉČBA RAKOVINY, 2021. Radiofrekvenční ablace. Sab – medical, Brno. [Online]  
Available at: <https://lecba-rakoviny.com/radiofrekvencni-ablace/>  
[Přístup získán 14 leden 2022].
24. NEMOCNICE NA HOMOLCE, nedatováno. Radiofrekvenční ablace pod kontrolou zobrazovacích metod. [Online]  
Available at:  
<https://www.homolka.cz/nase-oddeleni/11635-diagnosticky-program/11635-radiodiagnosticke-oddeleni-rdg/11780-nase-sluzby/11781-ostatni-intervence/11798-radiofrekvencni-ablace-pod-kontrolou-zobrazovacich-metod/>  
[Přístup získán 16 leden 2022].
25. FAIT, V., 2017. Kryochirurgie v onkologii. Linkos – Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně. [online]  
Available at:  
<https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/kryochirurgie/kryochirurgie-v-onkologii/>  
[Přístup získán 16 leden 2022].
26. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, nedatováno. Chemoterapie. [online]  
Available at: <https://www.mou.cz/chemoterapie/t1543>  
[Přístup získán 16 leden 2022].

27. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, nedatováno. Imunoterapie. [online]  
Available at: <https://www.mou.cz/imunoterapie/t1567>  
[Přístup získán 17 leden 2022].
28. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, nedatováno. Cílená léčba. [online]  
Available at: <https://www.mou.cz/cilena-lecba/t1553>  
[Přístup získán 18 leden 2022].
29. NOVÝ, F., 2017. Hormonální léčba. Linkos – Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně. [online]  
Available at:  
<https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/farmakoterapie/hormonalni-lecba-1/>  
[Přístup získán 18 leden 2022].
30. LINKOS, nedatováno. Antiangiogenní léčba. Linkos – Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně. [online]  
Available at: <https://www.linkos.cz/slovnicek/antiangiogenni-lecba/>  
[Přístup získán 25 leden 2022].
31. SUMER, B., and JINMING G., 2008. Theranostic nanomedicine for cancer. Nanomedicine (London, England) vol. 3,2. [online]  
Available at: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/17435889.3.2.137>  
[Přístup získán 28 leden 2022].
32. OMIDI Y., 2011. Smart multifunctional theranostics: simultaneous diagnosis and therapy of cancer. BioImpacts : BI, 1(3), 145–147. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648960/>  
[Přístup získán 28 leden 2022].
33. XIE, J. et al., 2010 Nanoparticle-based theranostic agents. Advanced drug delivery reviews vol. 62. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691229/>  
[Přístup získán 3 únor 2022].

34. XIN, Y. et al., 2017 Recent progress on nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Cancer biology & medicine* vol. 14. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570600/>  
[Přístup získán 5 únor 2022].
35. SHI, J. et al., 2017. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 17, 20–37. [online]  
Available at: <https://www.nature.com/articles/nrc.2016.108#Glos2>  
[Přístup získán 5 únor 2022].
36. GRIBKO, A. et al., 2019. Is small smarter? Nanomaterial-based detection and elimination of circulating tumor cells: current knowledge and perspectives. *International journal of nanomedicine* vol. 14 4187-4209. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560927/>  
[Přístup získán 5 únor 2022].
37. International atomic energy agency, nedatováno. Radionuclide therapy. [online]  
Available at: <https://www.iaea.org/topics/radionuclide-therapy>  
[Přístup získán 5 únor 2022].
38. CZERWISKA, M. et al., 2020. Targeted Radionuclide Therapy of Prostate Cancer- From Basic Research to Clinical Perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,7 1743. [online]  
Available at:  
<https://www.snmml.org/AboutSNMML/Content.aspx?ItemNumber=12772>  
[Přístup získán 7 únor 2022].
39. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) and INSTITUTE of MEDICINE (US) Committee on State of the Science of Nuclear Medicine, 2007. *Advancing Nuclear Medicine Through Innovation*. National Academies Press (US). [online]

- Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11464/>  
[Přístup získán 8 únor 2022].
40. DAVIS, L. et al., 2020. Personalisation of Molecular Radiotherapy through Optimisation of Theragnostics. *Journal of personalized medicine* vol. 10,4 174. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711590/>  
[Přístup získán 20 únor 2022].
41. DE LA VIEJA, A. and RIESCO-EIZAQUIRRE G., 2021. Radio-Iodide Treatment: From Molecular Aspects to the Clinical View. *Cancers* vol. 13,5 995. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33673669/>  
[Přístup získán 20 únor 2022].
42. SINGH, N. and LEWINGTON V., 2017. Molecular radiotheragnostics in thyroid disease. *Clinical medicine (London, England)* vol. 17. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301936/>  
[Přístup získán 25 únor 2022].
43. ŠABATA, L., 2021. *Nukleární medicína 3 přednášky, České Budějovice: ZSF JČU*
44. BARKMANOVÁ, J., 2009. *Karcinoidy*. *Onkologická klinika 1. LF UK a VFN*. [online]  
Available at: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/06/04.pdf>  
[Přístup získán 26 únor 2022].
45. ŠACHLOVÁ, M., 2017. O neuroendokrinních nádorech. *Linkos - Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně*. Datum poslední úpravy: 6. 10. 2017. [online]  
Available at:  
<https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/neuroendokrinni-nadory-karcinoidy/o-neuroendokrinnich-nadorech/#lecba>  
[Přístup získán 26 únor 2022].

46. ZHANG, H. et al., 2021. PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers* vol. 13,16 4023. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439177/>  
[Přístup získán 28 únor 2022].
47. MOKOALA, K. et al., 2021. PSMA Theranostics: Science and Practice. *Cancers* vol. 13,15 3904. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359805/>  
[Přístup získán 1 březen 2022].
48. JUZENIENE, A. et al., 2021. Preclinical and Clinical Status of PSMA-Targeted Alpha Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers* vol. 13,4 779. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668474/>  
[Přístup získán 1 březen 2022].
49. YICONG, Z. et al., 2019. Treatment of atherosclerotic plaque: perspectives on theranostics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 71, Issue 7, July 2019, Pages 1029–1043. [online]  
Available at: <https://academic.oup.com/jpp/article/71/7/1029/6122090?login=true>  
[Přístup získán 1 březen 2022].
50. ŽÁK, A. a MACÁŠEK J., 2011. *Ateroskleróza: nové pohledy*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3052-3.
51. CHEN, X., 2012. *Molecular imaging probes for cancer research*. Hackensack, N.J.: World Scientific. ISBN 9814293679
52. MIKHERJEE, A. et al., 2019. Recent Progress in the Theranostics Application of Nanomedicine in Lung Cancer. *Cancers* vol. 11,5 597. [online]  
Available at: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/5/597/htm>  
[Přístup získán 4 březen 2022].

53. RAMPADO, R. et al., 2019. Nanovectors Design for Theranostic Applications in Colorectal Cancer, *Journal of Oncology*, vol. 2019, Article ID 2740923, 27 pages. [online]  
Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/2740923/>  
[Přístup získán 4 březem 2022].
54. HOŘEJŠÍ, V. a BARTŮŇKOVÁ J., 2009. *Základy imunologie*. 4. vydání. ISBN 978-80-7387-280-9.
55. BAE, K. H. et al., 2011. Nanomaterials for cancer therapy and imaging. *Molecules and cells* vol. 31, 295-302. [online]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933969/>  
[Přístup získán 7 březem 2022].
56. STROSBURG, J. R. et al., 2021 <sup>177</sup>Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* vol. 22. [online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793718/>  
[Přístup získán 7 březem 2022].
57. SÚKL, nedatováno LUTATHERA [Online]  
Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222514>  
[Přístup získán 12 březem 2022].
58. AHMADZADEHFAR, Hojjat et al., 2016. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* vol. 7,11. [Online]  
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871285/>  
[Přístup získán 14 březem 2022].
59. SÚKL, nedatováno, Sodium Iodide (I131). [Online]  
Available at: [sp.zn.sukls286232/2019](https://sp.zn.sukls286232/2019) - Státní ústav pro kontrolu léčiv  
[Přístup získán 2 dubem 2022].

60. TÁBORSKÁ, K. et al., 2021. Aktuální situace poskytování PRRT u NEN v ČR. PragueONCO Abstract book, 12. [Online]  
Available at: [https://pragueonco.cz/wp-content/uploads/2021/01/Abstract-book\\_12.-PragueONCO-VIRTUAL.pdf](https://pragueonco.cz/wp-content/uploads/2021/01/Abstract-book_12.-PragueONCO-VIRTUAL.pdf)  
[Přístup získán 2 duben 2022].
61. FN MOTOL, 2021. Luthatera radionuklidová terapie.
62. SÚKL, nedatováno. Detail klinického hodnocení PSMAfore  
Available at: <https://www.sukl.cz/modules/evaluation/detail.php?id=51657>  
[Přístup získán 2 duben 2022]



## 12 Seznam obrázků

1. Obrázek 1 Kombinace theragnostické nanomedicíny, Zdroj: Fan et al., 2014.....	17
2. Obrázek 2 Princip radionuklidové theragnostiky, Zdroj: National Cancer Institute, 2020.....	25
3. Obrázek 3 Schéma PRRT, Zdroj: Uccelli et al, 2021.....	33
4. Obrázek 4 Vyhodnocení otázky č. 1, Zdroj: Vlastní .....	41
5. Obrázek 5 Vyhodnocení otázky č. 2, Zdroj: Vlastní .....	42
6. Obrázek 6 Vyhodnocení otázky č. 3, Zdroj: Vlastní .....	43
7. Obrázek 7 Vyhodnocení otázky č. 4, Zdroj: Vlastní .....	44
8. Obrázek 8 Vyhodnocení otázky č. 5, Zdroj: Vlastní .....	45
9. Obrázek 9 Vyhodnocení otázky č. 6, Zdroj: Vlastní .....	46
10. Obrázek 10 Vyhodnocení otázky č. 7, Zdroj: Vlastní .....	47
11. Obrázek 11 Vyhodnocení otázky č. 8, Zdroj: Vlastní .....	48
12. Obrázek 12 Vyhodnocení otázky č. 9, Zdroj: Vlastní .....	49
13. Obrázek 13 Vyhodnocení otázky č. 10, Zdroj: Vlastní .....	50

## 13 Přílohy

### Příloha 1 – Dotazník

#### Theragnostika - dotazník

Dobrý den,

jmenuji se Michaela Procházková a jsem studentkou 3.ročníku oboru Radiologický asistent na Zdravotně sociální fakultě v Českých Budějovicích. Obracím se na Vás s žádostí o vyplnění tohoto dotazníku k mé bakalářské práci na téma theragnostika. Cílem tohoto dotazníku je zjistit a porovnat informovanost radiologických asistentů na pracovištích nukleární medicíny v Českých Budějovicích, Plzni a v Praze.

Dotazník je anonymní a u každé otázky je správná jen jedna odpověď. Výsledky budou použity pouze pro zpracování mé bakalářské práce. Předem děkuji za vyplnění dotazníku a Váš čas.

*Theragnostika je cílená léčebná strategie využívající kombinaci*

- Diagnostiky a terapie
- Imunologie a diagnostiky
- Imunologie a terapie
- Hematologie a chemoterapie

*V jakém lékařském oboru má theragnostika největší potenciál?*

- Kardiologie
- Hematologie
- Onkologie
- Ortopedie

*Čím se liší theragnostika od konvenční léčby?*

- Má výrazně vyšší toxické účinky
- Je to personalizovaná léčba tzv. "na míru pacienta"
- Nevyužívá k diagnostice či terapii radionuklidy
- Nelze monitorovat léčebnou odpověď v reálném čase

*Lze v theragnostice využít potenciál nanočástic?*

- Ano
- Ne

*Mezi hlavní účinky theragnostiky patří*

- zvýšení terapeutického efektu a zvýšení toxicity
- zvýšení terapeutického efektu a snížení toxicity
- terapeutický efekt zůstává konstantní, ale toxicita klesá
- toxicita zůstává konstantní, ale terapeutický efekt se zvyšuje

*Theragnostický pár, který se používá při diagnostice i terapii medulárního karcinomu štítné žlázy se nazývá?*

- Scandium47 + Scandium44
- Yttrium90 + Yttrium86
- Radiojod123 + Radiojod131
- Terbium149 + Terbium155

*Jaký z uvedených radionuklidů má největší potenciál pro využití v theragnostice?*

- Radon 223
- Krypton 81m
- Astat 211
- Lutetium177

*PSMA (specifický membránový antigen) lze theragnosticky využít pro detekci a léčbu*

- karcinomu prostaty
- Karcinomu pankreatu
- Karcinomu štítné žlázy
- Karcinomu prsu

*Analoga somatostatinu, které se vážou na somatostatinové receptory, umožňují zprostředkovat léčbu*

- Lymfomů
- Hemangiomů
- Neurokrinních nádorů
- Osteosarkomů

*Lze theragnostiku využít při léčbě aterosklerózy?*

- Ano
- Ne

## 14 Seznam použitých zkratek

Ac	Aktinium
BCG	Vakcína bacillus Calmette-Guérin
Bi	Bismut
CTC	Circulating tumor cells (cirkulující nádorové buňky)
Cu	Měď
DOX	Doxorubicin
FN	Fakultní nemocnice
FDG	Fluorodeoxyglukóza
EGFR	Receptor epidermálního růstového faktoru
Ga	Gallium
Gy	Gray
HER2	Receptor epidermálního růstového faktoru
HPV	Lidský papilomavirus
I	Jód
LAR	Long acting release
Lu	Lutecium
MIGB	Metaiodbenzylguanidin
NEN	Neuroendokrinní nádory
NIS	Natrium – jodidové proteiny
PET	Pozitronová emisní tomografie
PRRT	Peptid – receptor radionuklidová terapie
PSMA	Prostatický specifický membránový antigen
PTX	Paklitaxel

Sc	Scandium
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
Tb	Terbium
$T_{1/2}$	Poločas rozpadu
Y	Yttrium
Zr	Zirkonium