

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Anna Sowa-Staszczak

**Zastosowanie nowych form terapii radioizotopowej itrem 90
w onkologii.**

Praca doktorska

Promotor: Doc. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Pracę wykonano w Katedrze Endokrynologii

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kierownik jednostki: Doc. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Kraków, 2008

Pragnę złożyć głębokie wyrazy wdzięczności promotorowi Pani Docent dr hab. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk za opiekuńczość, cierpliwość i wyrozumiałość okazaną w trakcie powstawania niniejszej pracy oraz za wszelkie uwagi, bezcenne wskazówki i zaufanie, którym zostałam obdarzona przez te wszystkie lata pracy naukowej i klinicznej.

Panom: Profesorowi Bohdanowi Huszno oraz Profesorowi Zbigniewowi Szybińskiemu serdecznie dziękuję za okazaną życzliwość, merytoryczne wsparcie w trakcie pracy klinicznej i pomoc w kształtowaniu mojego rozwoju naukowego.

Panu Profesorowi Aleksandrowi Skotnickiemu serdecznie dziękuję za wszelką pomoc oraz czas poświęcony mi podczas tworzenia niniejszej pracy.

Niniejszą pracę dedykuję moim rodzicom i moim najbliższym, dziękując za wyrozumiałość, słowa otuchy i wsparcie.

WYKAZ STOSOWANYCH W PRACY SKRÓTÓW

5-HIAA	<i>5-hydroxy-indoloacetic acid</i> , kwas 5-hydroksoindoloocetowy
5-HTP	<i>5-hydroxy-tryptophan</i> , 5-hydroksotryptofan
ADCC	<i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
ALAT	<i>aminotransferaze</i> , aminotransferaza alaninowa
ANC	<i>absolute neutrophil count</i> , bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
Bq	bekerel, jednostka aktywności źródła
C/kg	kulomb na kilogram, jednostka dawki ekspozycyjnej w układzie SI
CDC	<i>complement dependent cytotoxicity</i> , cytotoksyczność zależna od dopełniacza
Cg A	<i>chromogranin A</i> , chromogranina A
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i> , peptyd związany z genem kalcytoniny
CR	<i>complete response</i> , kompletna odpowiedź
CRH	<i>corticotrophin-releasing hormone</i> , hormon uwalniający kortykotropinę
CRu	<i>complete response unconfirm</i> , odpowiedź kliniczna niepotwierdzona
CT	<i>computed tomography</i> , tomografia komputerowa
Cząstka α	jądro atomu Helu (2 protony, 2 neutrony)
Cząstka β^-	elektrycznie ujemna cząstka (elektron)
Cząstka β^+	elektrycznie dodatnia cząstka (pozyton)
DES	<i>diffuse endocrine system</i> , rozproszony układ endokryny
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i> , wirus Epsteina-Barra
ECL	komórki enterochromafinowe, produkujące serotoninę
ECOG	<i>Eastern Cooperative Study Group</i> , ocena wydolności czynnościowej chorego
EDDA	<i>ethylenediamine-N,N'-diacetic acide</i>
EFRT	<i>extended fields radiotherapy</i> , radioterapia szerokopolowa
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumour Society</i> , Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych
EUS	<i>endoscopic ultrasound</i> , ultrasonografia endoskopowa
EUS	<i>endoscopic ultrasound</i> , ultrasonografia endoskopowa
FL	<i>follicular lymphoma</i> , chłoniak grudkowy
GEP-NET	<i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors</i> , guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego

GFR	<i>glomerular filtration rate</i> , filtracja kłębkowa nerek
GRP	<i>gastrin-releasing peptide</i> , peptyd uwalniający gastrynę
Gy	grey, jednostka dawki pochłoniętej
hCG-α	<i>human chorionic gonadotropin</i> , ludzka gonadotropina kosmówkowa typu alfa
hCG-β	<i>human chorionic gonadotropin</i> , ludzka gonadotropina kosmówkowa typu beta
Hb	<i>haemoglobin</i> , hemoglobina
HHV-8	<i>human herpes virus type 8</i> , ludzki wirus herpes typu 8
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> , ludzki wirus niedoboru odporności
HTLV-1	<i>human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1</i> , ludzki wirus limfocytotropowy typu 1
I131	izotop promieniotwórczy jod 131 (¹³³ I)
IFRT	<i>involved fields radiotherapy</i> , radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
IPI	<i>International Prognostic Index</i> , Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
J	dżul, jednostka energii
LCNEC	<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> , olbrzymiokomórkowy rak neuroendokryny
LET	<i>linear energy transfer</i> , liniowy przekaz energii
Lu177	izotop promieniotwórczy lutet 177 (¹⁷⁷ Lu)
MALT	<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> , chłoniak rozwijający się w tkance limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i gruczołów zewnętrznego wydzielania
MCL	<i>Mantle Cell Lymphoma</i> , chłoniak płaszczka
MDR-1	<i>multidrug resistance gene</i> , gen oporności wielolekowej
MEN-1	<i>multiple endocrine neoplasia type 1</i> , zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1
MEN-2	<i>multiple endocrine neoplasia type 2</i> , zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
MeV	megaelektronowolt, jednostka energii
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dosimetry</i> , medyczne wewnętrzne narażenie radiologiczne
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny
NECHM	<i>neuroendocrine carcinoma of high malignancy</i> , raki neuroendokryne o wysokiej złośliwości, niskozróżnicowane

NECLM	<i>neuroendocrine carcinoma of low malignancy</i> , raki neuroendokrynne wysoko zróżnicowane o niskiej złośliwości
NET	<i>neuroendocrine tumors</i> , guzy neuroendokrynne
NETWD	<i>neuroendocrine tumours well differentiated</i> , dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne
NHL	<i>non-Hodgkin lymphoma</i> , chłoniak nieziarniczny
NK	<i>natural cytotoxic cells</i> , komórki naturalnej cytotoksyczności
NPY	<i>neuropeptide Y</i> , neuropeptyd Y
NSE	<i>neuron specific enolase</i> , enolaza swoista dla neuronów
ORR	<i>overall response rate</i> , całkowita odpowiedź kliniczna
OS	<i>overall survival</i> , całkowite przeżycie
PD	<i>progresion disease</i> , progresja choroby
PET	<i>positron emission tomography</i> , pozytronowa tomografia emisyjna
PGP 9,5	protein gene product 9,5
PLT	<i>platelets</i> , płytki krwi
PR	<i>partial response</i> , odpowiedź częściowa
PTH	<i>parathyroid hormone</i> , parathormon
PYY	<i>peptide YY</i> , peptyd YY
R	rentgen, jednostka dawki ekspozycyjnej
RBC	<i>red blood cells</i> , czerwone ciała krwi
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , kryteria odpowiedzi na leczenie dla guzów litych
RIA	<i>radioimmunotherapy</i> , radioimmunoterapia
ROI	<i>region of interest</i> , obszar zainteresowania
SCLC	<i>small cell lung cancer</i> , drobnokomórkowy rak płuca
SCT	<i>stem cell transplantation</i> , przeszczep komórek macierzystych
SD	<i>stabilisation of disease</i> , stabilizacja choroby
SPECT	<i>single photon emission tomography</i> , tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
SRS	<i>somatostatin receptor scintigraphy</i> , scyntygrafia z użyciem znakowanych analogów somatostatyny
SSTR	<i>somatostatin receptor</i> , receptor somatostatynowy
Sv	siwert, jednostka dawki równoważnej
TBI	<i>total body irradiation</i> , radioterapia całego ciała
TTP	<i>time to progression</i> , czas do progresji

VHL	<i>von Hippel-Lindau disease</i> , choroba von Hippel-Lindau
VIP	<i>vasoactive intestinal peptide</i> , wazoaktywny peptyd jelitowy
VMAT-1	<i>vesicle monoamine transporter type 1</i> , transporter amin typu 1
VMAT-2	<i>vesicle monoamine transporter type 2</i> , transporter amin typu 2
WBC	<i>white blood cells</i> , białe ciała krwi
WBI	<i>whole body imaging</i> , obrazowanie całego ciała
WHO	<i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia
Y90	izotop promieniotwórczy itr 90 (^{90}Y)
ZES	<i>Zollinger Ellison Syndrome</i> , Zespół Zollingera-Ellisona

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH W PRACY SKRÓTÓW	3
SPIS TREŚCI	7
WPROWADZENIE	10
RYS HISTORYCZNY	10
POWSTAWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO I ODDZIAŁYWANIE Z MATERIAŁ	12
PODSTAWOWE WIELKOŚCI I JEDNOSTKI MIAR	13
SKUTKI BIOLOGICZNE ODDZIAŁYWANIA PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO.....	14
ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W LECZENIU CHOROÓB NOWOTWOROWYCH	15
WŁAŚCIWOŚCI IZOTOPU PROMIENIOTWÓRCZEGO ITRU 90 I JEGO WYKORZYSTANIE.....	17
OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH.....	19
KLASYFIKACJA, CHARAKTERYSTYKA, PRZEBIEG KLINICZNY, PODSTAWOWE METODY DIAGNOSTYCZNE POSZCZEGÓLNYCH GRUP NET	20
<i>Charakterystyka kliniczna GEP-NET.....</i>	22
Guzy neuroendokryne o lokalizacji pozatrzustkowej.....	23
Guzy neuroendokryne trzustki.....	30
LECZENIE GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH PRZEWODU POKARMOWEGO	32
<i>Leczenie chirurgiczne.....</i>	33
<i>Leczenie niechirurgiczne.....</i>	34
Radioterapia izotopowa.....	34
Bioterapia.....	40
Chemioterapia	41
OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH	43
<i>Klasyfikacja, objawy, czynniki rokownicze oraz podstawowe metody diagnostyczne chłoniaków.....</i>	44
Chłoniak grudkowy	46
Chłoniak z komórek płaszczka	47
<i>Leczenie chłoniaków.....</i>	48
Chłoniaki o niskiej złośliwości.....	48
Chłoniaki o dużym stopniu złośliwości	49
Immunoterapia	50
Radioimmunoterapia	51
CELE PRACY	55
MATERIAŁ I METODYKA LECZENIA	56
KWESTIONARIUSZ OSOBOWY	62
BADANIA LABORATORYJNE	63
BADANIA OBRAZOWE.....	66
<i>Badania scyntygraficzne.....</i>	66
Protokół badania scyntygraficznego	67
Technika badania scyntygraficznego.....	67

Tomografia komputerowa (CT).....	68
Protokół badania tomograficznego klatki piersiowej	68
Protokół badania tomograficznego jamy brzusznej	68
LECZENIE PACJENTÓW Z GUZAMI NEUROENDOKRYNNYMI	69
LECZENIE PACJENTÓW Z CHŁONIAKAMI NIEZIARNICZYMI	71
ANALIZA BADAŃ OBRAZOWYCH	73
Ocena ilościowa i ilościowa obrazów scyntygraficznych.....	73
Ocena jakościowa obrazów scyntygraficznych i tomograficznych.....	74
OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE.....	75
Ocena odpowiedzi na leczenie guzów neuroendokrynnych.....	75
Ocena odpowiedzi na leczenie chłoniaków nieziarniczych.....	75
OCENA NASILENIA OBJAWÓW UBOCZNYCH	77
ANALIZA STATYSTYCZNA.....	78
WYNIKI LECZENIA.....	80
CHARAKTERYSTYKA POPULACJI PACJENTÓW Z GUZAMI NEUROENDOKRYNNYMI	80
<i>Ocena zmian analizowanych parametrów u chorych z guzami neuroendokrynnymi</i> <i>po przeprowadzonym leczeniu izotopowym.</i>	<i>82</i>
Wartości wyjściowe erytrocytów, hemoglobiny, leukocytów, płytek krwi, kreatyniny, GFR, ALAT.	82
Analiza dawki ⁹⁰ Y–DOTATATE	83
Tolerancja leczenia.....	84
Objawy kliniczne po przeprowadzonym leczeniu.....	84
Wartości WBC, RBC, Hb, PLT, kreatyniny, GFR, ALAT w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.....	85
<i>Analiza parametrów pod kątem największej toksyczności prowadzonego leczenia.....</i>	<i>117</i>
<i>Chromogranina A przed i po leczeniu.....</i>	<i>119</i>
<i>Analiza związana z przeżyciem.....</i>	<i>121</i>
<i>Ocena odpowiedzi na leczenie</i>	<i>124</i>
ANALIZA SCYNTYGRAFICZNA	126
CHARAKTERYSTYKA POPULACJI PACJENTÓW Z CHŁONIAKAMI NIEZIARNICZYMI.....	131
<i>Ocena zmian analizowanych parametrów u chorych z chłoniakiem nieziarniczym po przeprowadzonym</i> <i>leczeniu izotopowym.....</i>	<i>132</i>
Wartości wyjściowe erytrocytów, hemoglobiny, leukocytów, granulocytów, płytek krwi, kreatyniny, GFR, ALAT.	132
Analiza dawki ⁹⁰ Y –Ibritumomab Tiuxetan	133
Tolerancja leczenia.....	133
Wartości WBC, ANC, Hb, PLT, kreatyniny, ALAT po przeprowadzonym leczeniu.....	133
<i>Analiza parametrów pod kątem największej toksyczności prowadzonego leczenia.....</i>	<i>149</i>
<i>Analiza przeżycia.....</i>	<i>151</i>
<i>Ocena odpowiedzi na leczenie</i>	<i>152</i>
DYSKUSJA.....	154
GUZY NEUROENDOKRYNNE	154

<i>Scyntygraficzna ocena odpowiedzi na leczenie</i>	166
CHŁONIAKI NIEZIARNICZE.....	169
PODSUMOWANIE WYKORZYSTANIA IZOTOPU ⁹⁰ Y W TERAPII NET I NHL.....	177
PODSUMOWANIE WAŻNIEJSZYCH ASPEKTÓW ZWIĄZANYCH Z TERAPIĄ I EFEKTÓW PRZEPROWADZONEGO LECZENIA	180
<i>Dla guzów neuroendokrynych</i>	180
<i>Dla chłoniaków nieziarniczych</i>	181
WNIOSKI	182
STRESZCZENIE	183
ABSTRACT	190
SPIS TABEL	195
SPIS RYCIN	197
PIŚMIENNICTWO	200

WPROWADZENIE

Rys historyczny

Początek zagadnień związanych z promieniotwórczością wiąże się z rokiem 1662, kiedy to Robert Boyle podał definicję pierwiastka chemicznego. Kolejny uczony John Dalton, żyjący w latach 1766 - 1844 sformułował atomistyczną teorię materii, natomiast w roku 1897 Joseph John Thomson, twórca podstaw nauki o budowie materii i strukturze elektryczności, określił własności elektronu. W 1871 roku powstał układ okresowy pierwiastków, jego twórcą był Dmitrij Mendelejew [1,2].

Przełom wieku XIX i XX rozpoczął serię odkryć będących podstawą rozwoju promieniotwórczości. Pierwszym z nich było odkrycie w 1895 roku promieniowania X przez Wilhelma Röntgena. W trakcie oceny wyładowań w szklanej rurce umieszczonej w próżni, z wtopionymi elektrodami metalowymi, nastąpiło silne świecenie papieru pokrytego platynocyjankiem baru. To odkrycie nasunęło przypuszczenie, że przyczyną tego zjawiska może być jakieś promieniowanie jonizujące powietrze [1,2]. Odkryte promienie X przenikały przez tkanki miękkie ludzkiego ciała, natomiast były pochłaniane przez kość. W. Röntgen był twórcą pierwszej lampy rentgenowskiej, a za swoje odkrycie otrzymał nagrodę Nobla. Rok 1896 kojarzy się z narodzinami fizyki jądrowej. Henryk Antoni Becquerel stał się odkrywcą promieniotwórczości naturalnej. Źródłem promieniowania był uran i jego związki, promieniowanie oddziaływało na płytkę fotograficzną oraz miało możliwość przenikania przez przedmioty nieprzezroczyste dla światła. Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie zinterpretowali zjawisko promieniotwórczości odkryte przez H Becquerela, ponadto wśród ich osiągnięć znajduje się odkrycie pierwiastków promieniotwórczych polonu i radu.

Kolejnym naukowcem mającym znaczny udział w rozwoju promieniotwórczości był Ernest Rutherford, który w 1899 r. odkrył cząstki α i β . Cząstki α określił jako strumień atomów helu pozbawionych elektronów, natomiast cząstki β jako elektrony.

Rok 1900 to początek wiedzy o promieniowaniu elektromagnetycznym, jego twórcą był Paul Villard. W odróżnieniu od poznanego już promieniowania X, energia promieniowania elektromagnetycznego była dużo wyższa, w związku z tym również możliwość penetracji materii była głębsza.

Lata 30-te przyniosły odkrycie promieniowania neutronowego. Początek prac nad tym promieniowaniem rozpoczęli niemieccy uczeni Walter Bothe i Howard Becker,

bombardowali oni atomy berylu cząstkami α . W trakcie doświadczeń zaobserwowali emisję silnego promieniowania, którego energia przewyższała energię promieniowania γ . Ich prace były kontynuowane przez Irenę Joliot-Curie wraz z mężem Frederickiem, a następnie przez Jamesa Chadwicka. Dopiero jemu w 1932 roku udało się obliczyć dokładnie masę neutronu. Małżeństwo J. Joliot-Curie i F. Joliot w lutym 1934 roku opublikowało informacje o otrzymaniu sztucznych pierwiastków promieniotwórczych. W tym samym roku E. Fermi otrzymał sztuczny radionuklid I -128 [1,2,3,4].

Rozwój promieniotwórczości umożliwił wykorzystanie izotopów promieniotwórczych zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu pacjentów. Odkrycie Röntgena umożliwiło skuteczne zastosowanie radioterapii u chorej z rakiem podstawnocomórkowym skóry już 4 lata później. W 1905 roku u pacjentki z rakiem szyjki macicy zastosowano po raz pierwszy rad, uzyskując efekt terapeutyczny. J. Hamilton w 1936 roku zastosował fosfor 32 do leczenia białaczki. Przełomem jednak stało się podanie po raz pierwszy jodu radioaktywnego w 1941 roku, celem leczenia złośliwego nowotworu tarczycy [1,2,3,4].

Powstawanie promieniowania jonizującego i oddziaływanie z materią

Promieniowanie jonizujące jest to promieniowanie, którego wystarczająco duża energia umożliwia bezpośrednią lub pośrednią jonizację atomów lub cząstek ośrodka, przez który przechodzi. Może występować pod postacią fal elektromagnetycznych czy promieniowania korpuskularnego (cząstki β , α , neutrony, protony, deuterony, jony ciężkie), powstającego w wyniku przemian jądrowych czy emitowanego w wyniku rozpadu izotopów promieniotwórczych w akceleratorach. W wyniku reakcji jądrowych związanych z przekształcaniem jądra atomowego dochodzi do emisji cząstek lub fotonu energii [2,5]. W zależności od rodzaju przemiany następuje emisja określonej cząstki, i tak w wyniku rozpadu α z jądra atomu jest emitowana cząsteczka zawierająca 2 neutrony i 2 protony (jądro atomu helu). Cząsteczki α mają dodatni ładunek elektryczny, w porównaniu do pozostałych nośników są cięższe i mają wyższą energię, którą tracą w wyniku oddziaływania z materią, wywołując jonizację bezpośrednią na bardzo krótkich dystansach. Są one mało przenikliwe, lecz silnie jonizujące [2,6,8].

W trakcie rozpadu β następuje emisja elektronu lub pozytonu z jądra atomowego oraz jednoczesna emisja cząstek-antyneutrino lub neutrino. Atomy podlegające przemianom β są wytwarzane w reaktorach atomowych. W przypadku emisji cząstki β^- , jeden z neutronów znajdujących się w jądrze zostaje przekształcony w proton i odwrotnie w przypadku emisji β^+ . Masa cząstki beta jest równa masie elektronu. Cząstki β mają ładunki elektryczne dodatnie lub ujemne. Promieniowanie β ma mniejszą zdolność do jonizacji, do oddziaływania z materią niż promieniowanie alfa, jego zasięg w powietrzu wynosi kilka metrów, natomiast w tkance do kilku centymetrów [2,6,8].

Promieniowaniu α lub β często towarzyszy emisja kwantu promieniowania gamma. W trakcie przemian α lub β jądra znajdują się zwykle w stanie wzbudzonym, czyli posiadają nadmiar energii. W trakcie przejścia z tego stanu do stanu podstawowego następuje emisja części energii w postaci kwantu promieniowania γ (foton) czyli przemiana γ [2,6,7,8].

Promieniowanie γ nie posiada ani masy, ani ładunku. Wywołuje jonizację pośrednią i jest promieniowaniem przenikliwym. Oddziaływanie z materią odbywa się poprzez zderzenia z elektronami, którym przekazywana jest energia (całkowicie lub częściowo). One zaś mogą zużyć energię na jonizację (tzw. jonizacja pośrednia). W zależności od energii wyjściowej, promieniowanie γ ma zasięg od jednego do setek metrów w powietrzu i możliwość przenikania przez organizm człowieka [2,6,7,8].

Promieniowanie jonizujące w zależności od sposobu oddziaływania z materią można podzielić na dwa rodzaje: 1. nośnik energii stanowią ciężkie cząstki naładowane lub prędkie elektrony. Cząstki ze względu na obecność ładunku elektrycznego, oddziałują za pośrednictwem siły coulombowskiej z elektronami obecnymi w środowisku, przez które przechodzą. 2. promieniowanie γ , X, neutrony, nie podlegające siłom coulombowskim ze względu na brak ładunku elektrycznego. W takim przypadku w pierwszej kolejności dochodzi do oddziaływania, z przekazaniem energii wtórnej cząstce naładowanej. W obu rodzajach promieniowania w efekcie końcowym całkowita lub częściowa energia przekazana jest bezpośrednio lub za pośrednictwem cząstki wtórnej elektronom środowiska. Elektrony atomów absorbujących promieniowanie mogą zostać przeniesione na wyższe poziomy energetyczne, w takim przypadku następuje wzbudzenie atomu lub mogą zostać usunięte, tak jest w przypadku jonizacji [2,9].

Podstawowe wielkości i jednostki miar

Aktywność materiału promieniotwórczego jest to liczba przemian jądrowych zachodząca w źródle promieniotwórczym w jednostce czasu. Jednostką aktywności jest bekerel (Bq). Jest to istotna wielkość z punktu widzenia oddziaływania promieniowania jonizującego z materią [5,6].

Dla dowolnego rodzaju promieniowania, które oddziałuje na tkankę określa się dawkę pochłoniętą. Jest to energia jaką traci promieniowanie, natomiast pochłanianie ośrodek, przez który przechodzi to promieniowanie, przypadająca na masę tego ośrodka. Jednostką dawki pochłoniętej jest grey (Gy) równy energii 1 dżula (J) pochłoniętej w 1 kilogramie tkanki.

Zmiany następujące w tkance poprzez działanie promieniowania jonizującego wynikają nie tylko z opisanej dawki pochłoniętej. Istnieją bowiem różnice związane z oddziaływaniem poszczególnych rodzajów promieniowania w tkance. Cząstka α podczas oddziaływania na drodze równej przeciętnej wielkości komórki wytwarza kilkadziesiąt tysięcy par elektron-jon, natomiast cząstka β na tej samej drodze tylko kilkaset par elektron-jon. Stąd też efekt biologiczny promieniowania zależy od gęstości jonizacji, którego miarą jest liniowy przekaz energii (LET). Jednostką jest MeV/cm. Promieniowanie z wysokim LET ma krótszy zasięg w tkance, natomiast na określonej drodze powoduje większe uszkodzenie [5,9].

Dawka równoważna to iloczyn dawki pochłoniętej w tkance lub narządzie i tzw. współczynnika wagowego, zależnego od rodzaju promieniowania (dla γ , X, β wynosi on 1,

dla szybkich protonów-1, dla szybkich neutronów 5-20, dla powolnych neutronów-4,5, dla α , protonów i ciężkich jonów-20). Jednostką dawki równoważnej jest siwert (Sv). Dawka równoważna to dawka promieniowania powodująca efekty biologiczne równoważne 1 Gy promieniowania γ , czyli określa ona uśrednione skutki biologiczne jakie występują w tkance pod wpływem promieniowania jonizującego. Zależą one od rodzaju promieniowania, narządu, jaki został napromieniony i rodzaju tkanki. Z uwagi na to, że tkanki wykazują różną wrażliwość na promieniowanie istnieją współczynniki wagowe określające wrażliwość poszczególnych tkanek. Efekt biologiczny promieniowania całego ciała można określić poprzez iloczyn zsumowanej dawki równoważnej i współczynników wagowych dla poszczególnych tkanek i narządów [5,10].

Warto jeszcze wspomnieć, że izotopy promieniotwórcze charakteryzuje tzw. okres połowicznego zaniku, który określa czas, po upływie którego połowa jąder atomowych ulegnie rozpadowi [5,10].

Skutki biologiczne oddziaływania promieniowania jonizującego

Promieniowanie jonizujące oddziałuje na różne struktury naszego organizmu w zależności od wrażliwości poszczególnych tkanek i narządów. Efekt biologiczny tego oddziaływania zależy od wielkości dawki, czasu ekspozycji, rodzaju promieniowania oraz różnych mechanizmów uruchomionych w napromienianych tkankach (stopnia dostępu tlenu, uszkodzenia śródbłonna, mechanizmów naprawy DNA, obecności komórek w fazie M i G2 cyklu komórkowego) [2,5].

Strukturą, która wykazuje największą wrażliwość na promieniowanie jest DNA. Bardzo duże dawki promieniowania mogą uszkodzić procesy transkrypcji DNA oraz inne ważne dla komórki cząsteczki, konsekwencją czego może być zakłócenie różnych procesów metabolicznych w komórkach, a nawet śmierć komórki. Przy mniejszych dawkach efekt promieniowania zależy od tego, w jakiej fazie cyklu komórkowego znalazły się komórki. Nawet niewielkie dawki promieniowania mogą oddziaływać na poziomie molekularnym. Efektem tego może być bezpośrednie uszkodzenie DNA, lipidów błon komórkowych oraz enzymów lub pośrednie uszkodzenie poprzez związki o właściwościach silnie utleniających- wolne rodniki powstające w wyniku radiolizy wody. Następuje rozerwanie wiązań kowalencyjnych w cząsteczkach kwasów nukleinowych i białek, utlenianie i degradacja zasad, tworzenie wiązań między białkiem a DNA. Stres oksydacyjny uruchamia czynniki

transkrypcyjne, indukuje TNF- α , powoduje zaburzenia ekspresji niektórych protoonkogenów, a z drugiej strony aktywuje procesy naprawcze, w tym białko p53 oraz ekspresję różnych genów związanych z naprawą DNA, ewentualnie uruchomieniem apoptozy. Najbardziej wrażliwe na promieniowanie stają się komórki w fazie mitozy, uszkodzenie DNA wywołuje wówczas śmierć komórki, poprzez uniemożliwienie prawidłowego podziału komórkowego, podczas gdy uszkodzenie w innych fazach cyklu komórkowego może zostać naprawione. Uszkodzenia DNA, które nie zostaną „zreperowane”, mogą prowadzić do transformacji nowotworowej. Możliwość utrwalenia uszkodzenia lub jego błędnej naprawy wzrasta z poziomem uszkodzenia, czyli jest wprost proporcjonalne do dawki promieniowania. Jednakże po przekroczeniu określonej górnej dawki progowej następuje śmierć komórki [2,5].

Zastosowanie promieniowania jonizującego w leczeniu chorób nowotworowych

Zastosowanie radioterapii jako możliwości leczenia pacjentów z chorobą nowotworową dotyczy w szczególności tkanek, w których duży odsetek komórek podlega ciągłym podziałom komórkowym jak np. szpik, komórki rozrodcze, nabłonek jelitowy i wielowarstwowy płaski. Są to tkanki wykazujące wrażliwość na promieniowanie. Ponadto wiadomo, że tkanki nowotworowe o gorszym ukrwieniu są mniej wrażliwe na radioterapię od tych, które wykazują lepsze ukrwienie. Podstawowym zaś celem radioterapii jest opracowanie takich metod, technik napromienienia, aby dostarczona dawka była dostatecznie duża w stosunku do objętości guza, przy jednocześnie jak najmniejszym napromienieniu tkanek zdrowych [5].

Główne zastosowanie radioterapii wiąże się z udziałem promieniowania X. W radioterapii zewnątrzustrojowej należy uzyskać w miarę równomierną dawkę promieniowania w całym naświetlanym polu. Może ona dotyczyć na przykład miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) lub być zastosowana w formie tzw. radioterapii szerokopolowej (EFRT). IFRT odgrywa ważną rolę w leczeniu chłoniaków jako metoda konsolidacji w przypadku lokalnej choroby. Ogranicza ją ubogie unaczynienie czy procesy włóknienia w obrębie guza. Dawka 30-40 Gy dostarczona w 20-30 frakcjach umożliwia uzyskanie regresji chłoniaka w naświetlanym polu. Zakres EFRT limituje toksyczność hematologiczna, dlatego bez przygotowania przeszczepu komórek macierzystych (SCT) można jednocześnie naświetlić pola położone po jednej stronie przepony [11].

Jako element kondycjonowania procedury przeszczepowej w przypadkach chorych grupy wysokiego ryzyka stosuje się radioterapię całego ciała (TBI). Dawka 12 Gy jest dostarczona w 6 frakcjach co 12 godzin z wywołaniem podobnego efektu biologicznego do 30 Gy IFRT. Przy zastosowaniu krótszego czasu pomiędzy kolejnymi seriami ogranicza się możliwości naprawy powstałych uszkodzeń [11].

W radioimmunoterapii (RIA) jedno źródło promieniowania zastąpiono tysiącem mniejszych źródeł. Są to przeciwciała z przyłączonymi atomami radioizotopu, najczęściej ^{90}Y lub ^{131}I . Dzięki temu uzyskujemy niehomogeny rozkład zaabsorbowanych dawek, większy w guzie, a mniejszy w szpiku i innych narządach. Radioimmunoterapia czyli podawanie radionuklidów związanych z przeciwciałami monoklonalnymi przeciw specyficznym antygenom nowotworowym stanowi nowe podejście do leczenia chłoniaków nieziarniczych o małym stopniu złośliwości. Przy zastosowaniu radioimmunoterapii nie ma konieczności przeprowadzania procedury przeszczepowej [11].

W przypadku radioterapii zewnątrzustrojowej promieniowanie jest dostarczane jedynie w momencie naświetlania, przy radioterapii izotopowej jest dostarczane w sposób ciągły (następuje kumulacja promieniowania w fazie G2 cyklu komórkowego, podczas której komórki są najbardziej wrażliwe na promieniowanie). Stała ekspozycja na promieniowanie komórek nowotworowych zależy od okresu połowicznego rozpadu zastosowanego izotopu. Dawka pochłonięta w narządach jest zależna od stopnia ich nacieczenia. W przypadku chłoniaków istotne znaczenie ma dawka pochłonięta przez guz czyli powiększone węzły chłonne oraz przez tzw. narządy krytyczne. Ich uszkodzenie ma istotny wpływ na efekty uboczne radioimmunoterapii. Ponadto w przypadku RIA mamy do czynienia nie tylko z działaniem bezpośrednim dostarczonego promieniowania na guz, ale również na komórki nowotworowe znajdujące się w sąsiedztwie, nieposiadające na swojej powierzchni antygenów, wskutek tzw. efektu ognia krzyżowego [11,12,13,14].

Promieniowanie jonizujące stosuje się też do teleterapii, głównie wysokoenergetycznymi fotonami γ ze źródeł ^{60}Co , cząstkami naładowanymi z akceleratorów lub neutronami.

W brachyterapii do organizmu wprowadzone zostają zamknięte źródła promieniotwórcze lub następuje implantacja tych źródeł do guza nowotworowego.

Wprowadzenie radiofarmaceutyków umożliwiło bezpośrednie oddziaływanie promieniowania wybiórczo w chorym organie lub tkance. Roczna liczba zabiegów na świecie wynosi około 5 mln, a liczba zastosowań radiofarmaceutyków ok. 0.4 mln, ale liczba ta bardzo szybko narasta [2].

Właściwości izotopu promieniotwórczego Itru 90 i jego wykorzystanie

Itr 90 (^{90}Y) jest izotopem powstającym jako produkt rozszczepienia strontu ^{90}Sr . Określany jest jako czysty emiter beta, z racji emisji tylko jednego rodzaju promieniowania beta minus (β^-). Jego okres półtrwania wynosi 2,7 dnia czyli 64 godziny. Maksymalna energia cząstki wynosi 2,27 MeV. Zasięg w tkance wynosi ok. 5mm. Itr rozkłada się z emisją promieniowania beta do stabilnego cyrkonu. Nieguzowa dystrybucja itru w szczególności obejmuje kości i wątrobę [12,13].

Zastosowanie itru w medycynie wiązało się do niedawna głównie z podaniem izotopu w formie brachyterapii celem leczenia niektórych schorzeń nowotworowych, w brachyterapii wewnątrznaczyniowej przed implantacją stentu celem zapobiegania kolejnej restenozie u chorych z chorobą wieńcową, w formie izotopowej synowiektomii na przykład zmian stawowych powstałych wskutek procesów zapalnych czy skaz krwotocznych oraz w paliatywnym leczeniu przerzutów nowotworowych do kości, razem z innymi izotopami strontem 89, samarem 153 czy fosforem 32 [15,16].

W ostatnim czasie właściwości itru coraz częściej są wykorzystywane w leczeniu schorzeń nowotworowych. Izotop ten ma wystarczająco dużą energię, aby uzyskać efekt bezpośredniego działania na guz, w dodatku emisja jedynie promieniowania beta powoduje, że procedura z jego wykorzystaniem jest prosta do przeprowadzenia, nie wymaga dozymetrii, nie stanowi obciążenia dla leczonego pacjenta i jego otoczenia, co powoduje, że chory po przeprowadzonej terapii może wrócić do domu [12,17]. Obecnie ^{90}Y jest wykorzystywany głównie do znakowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków i analogów somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych.

Do leczenia chłoniaków wykorzystuje się itr połączony z przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenom CD20 obecnym na powierzchni limfocytów B, poprzez związek chelatujący Tiuxetan. Otrzymany produkt Ibritumomab Tiuxetanu czyli Zevalin został zarejestrowany jako pierwszy lek radioimmunoterapeutyczny 19 lutego 2002 roku w USA, następnie 22 stycznia 2004 roku uzyskano rejestrację w Unii Europejskiej. Rejestracja obejmowała przypadki pacjentów z chłoniakiem grudkowym o niskim stopniu złośliwości, w przypadku wznowy po leczeniu lub pierwotnej oporności na terapię oraz przypadki pacjentów bez uzyskanego efektu leczenia Rituximabem [13,14]. Celem określenia maksymalnej dawki terapeutycznej przeprowadzono ocenę biodystrybucji znakowanego ^{111}In -ibritumomabu

tiuxetanu (emitera promieniowania beta i gamma) przy użyciu oprogramowania MIRDOSE 3. Na podstawie wyników tych badań obliczono, że średnia zaabsorbowana dawka promieniowania dla poszczególnych organów, po podaniu preparatu Zevalin znakowanego izotopem ^{90}Y przy radioaktywności 15 MBq/kg i 11 MBq/kg zgodnie ze wskaźnikami wewnętrznego narażenia radiologicznego (MIRD ang. *Medical Internal Radiation Dosimetry*) była następująca: 7,42 Gy dla śledziony, 4,5 Gy dla wątroby, 2,11 Gy dla płuc, 0,23 Gy dla nerek, 0,62-0,97 dla szpiku kostnego i 0,57 dla całego ciała. Ponieważ nie zaobserwowano żadnej korelacji między parametrami dozymetrycznymi a toksycznością hematologiczną, wyniki dozymetryczne nie mają wartości predylekcyjnej w zakresie toksyczności Zevalinu, stąd nie zaleca się ogólnego korzystania z wyników dozymetrycznych. Szacowane dawki promieniowania pochłanianego przez zdrowe narządy były znacznie niższe niż ogólnie przyjęte górne bezpieczne wartości graniczne. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że toksyczność koreluje z rezerwami szpiku kostnego [18].

Bezpieczeństwo stosowanego preparatu, uzyskiwane efekty terapeutyczne spowodowały, że Zevalin zaczęto stosować w innych grupach pacjentów z chłoniakiem.

Oprócz Zevalinu w USA do stosowania został dopuszczony inny preparat - Bexxar, stanowiący również połączenie przeciwciała monoklonalnego anty CD20-Tositumomab, jednak jako izotop wykorzystano ^{131}I . W porównaniu z ^{131}I przy zastosowaniu ^{90}Y w guzie deponowana jest wyższa energia przy krótszym okresie półtrwania. Ze względu na emisję promieniowania beta i gamma przez ^{131}I konieczne jest stosowanie dozymetrii, izolacja chorego i dodatkowe zasady ochrony radiologicznej [19,20]. Ponieważ efekty leczenia obu preparatów są zbliżone celowym wydaje się wykorzystanie preparatu bardziej przyjaznego pacjentowi i personelowi medycznemu.

W przypadku guzów neuroendokrynych wykorzystuje się w terapii połączenie analogu somatostatyny z izotopem. Obecnie najczęściej stosowanym jest ^{90}Y i ^{177}Lu . Izotop jest połączony z kompleksem ligand - chelator, z których najważniejsze są: [DOTA, Tyr³] octreotide (DOTATOC), DOTA-Ianreotide (DOTALAN), [DOTA, Tyr³] octreotate (DOTATATE). To właśnie DOTATATE wykazuje największe powinowactwo do receptora somatostatyny typu 2, którego ekspresja jest obecna w większości guzów NET. Zastosowanie izotopu ^{90}Y obejmuje swoim zasięgiem około 150 komórek, podczas gdy dla ^{177}Lu jest to około 20 komórek, dodatkowo z niższą wartością przekazywanej energii. Stąd też terapia z wykorzystaniem izotopu itru jest preferowana w leczeniu większych zmian w porównaniu z lutetem [21,22,23]. Terapia izotopowa guzów NET obejmuje przypadki pacjentów

z dodatnim wynikiem scyntygrafii receptorowej, u których stwierdza się rozsiew choroby, u chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym oraz przy stwierdzonej progresji choroby.

Ogólna charakterystyka guzów neuroendokrynych

Historia guzów neuroendokrynych sięga 1888 roku, kiedy to Otto Lubarsch opisał 2 przypadki guzów, odpowiadające rakowiakom. W 1907 roku Oberdorfer opisał guza przypominającego gruczolakoraka, jednak jego przebieg był łagodniejszy i określił go mianem rakowiaka.

Obecnie mimo, iż guzy te nie należą do często występujących nowotworów, zapadalność wynosi 10-13 przypadków na 1mln populacji w ciągu roku, zainteresowanie problemem tych nowotworów jest coraz większe. Pacjenci zgłaszają się do lekarza najczęściej zbyt późno w momencie rozsiewu choroby. Często również guzy wykrywane są przypadkowo. Brak charakterystycznych objawów powoduje opóźnienie koniecznej do rozpoznania diagnostyki [24,25].

Guzy neuroendokryne (NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów, która wywodzi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania (przysadka, przystarczyce, rdzeń nadnercza) z grup komórek endokrynych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych (komórki C tarczycy, wyspy trzustkowe) oraz z komórek endokrynych rozproszonych wśród komórek egzokrynych przewodu pokarmowego (DES), układu oddechowego i moczowo-płciowego [24,25]. Cechą charakterystyczną NET jest zdolność produkcji, magazynowania i wydzielania hormonów oraz amin biogennych, których nadprodukcja wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych, jak również ekspresja specyficznych białek receptorowych na powierzchni błony komórkowej, co pomaga w lokalizacji i leczeniu guzów. Poszczególne guzy różnią się między sobą produkcją różnych substancji, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami klinicznymi, właściwościami histopatologicznymi, przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Posiadają one wspólne cechy immunohistochemiczne, takie jak obecność markerów neuroendokrynych (cytozolowe-neurospecyficzna enolaza (NSE) i PGP 9,5, ziarninowe-chromogranina A (CgA), synaptofizyna, białko S-100), ekspresja białek transportujących aminy (VMAT-1 i VMAT-2) oraz receptorów somatostatynowych [25,26,27,28].

Spośród wszystkich guzów neuroendokrynych wyróżnia się grupę guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych czyli guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego

(ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego.

Zapadalność na GEP-NET jest największa w 6. dekadzie życia, jednak część guzów nie wykazuje zależności z wiekiem. Występują z podobną częstotliwością u obu płci [29,30].

Ze względu na trudności diagnostyczne późne rozpoznanie choroby ogranicza możliwości leczenia radykalnego, jednak wprowadzenie do diagnostyki znakowanych peptydów poprawiło wykrywalność nowotworów, a tym samym możliwość leczenia operacyjnego. Natomiast w grupie pacjentów, dla których leczenie radykalne nie jest możliwe, ze względu na nieoperacyjność zmiany lub rozsiew choroby leczenie znakowanymi peptydami stwarza możliwości leczenia paliatywnego, z uzyskaniem w dużym odsetku przypadków częściowej progresji czy stabilizacji choroby nowotworowej [31,32].

Klasyfikacja, charakterystyka, przebieg kliniczny, podstawowe metody diagnostyczne poszczególnych grup NET

Pierwszy podział guzów neuroendokrynych został wprowadzony przez Williama i Handlera i uwzględniał on miejsce, z którego pierwotnie się wywodziły. W zależności od miejsca pochodzenia opisano guzy neuroendokryne - rakowiaki z górnego odcinka przewodu pokarmowego-*foregut* (grasica, oskrzela, żołądek, trzustka, proksymalna część dwunastnicy), ze środkowego odcinka-*midgut* (dystalna część dwunastnicy, jelito cienkie, wyrostek robaczkowy, kątnica) oraz z dolnego odcinka przewodu pokarmowego-*hindgut* (dalszy odcinek jelita grubego od poprzecznicy, zstępnica, okrężnica, odbytnica). W 1980 roku klasyfikacja WHO ujednoliciła określenie rakowiak, dla wszystkich guzów neuroendokrynych układu pokarmowego niezależnie od typu komórki, z której się wywodziły, z wyjątkiem wyspiaka trzustki, raka rdzeniastego tarczycy, paraganglioma oraz raka drobnokomórkowego płuca. Ponieważ jednak ta klasyfikacja nie uwzględniała istotnych cech morfologicznych, czynnościowych i rokowniczych guzów, w 2000 roku powstała nowa klasyfikacja WHO, biorąca pod uwagę lokalizację guzów, ich czynność hormonalną, przebieg kliniczny, wielkość zmiany oraz niektóre cechy histopatologiczne jak naciekanie naczyń, pni nerwowych, otaczających tkanek, obecność przerzutów, ilość mitoz i tzw. indeks proliferacyjny Ki-67 [33,34,35]. Wiadomo bowiem, że niektóre guzy mimo małych rozmiarów mogą dawać przerzuty, dlatego należy zawsze uwzględniać ich bardzo różnorodny przebieg w zależności od rodzaju guza i lokalizacji nowotworu [36].

Klasyfikacja WHO wyróżnia 4 podtypy guzów:

1. wysoko zróżnicowane guzy endokrynne – NETWD (*ang. neuroendocrine tumours – well differentiated*) – guzy niezłośliwe histopatologicznie i klinicznie

Wysoko dojrzały guz neuroendokryny z indeksem proliferacji <2%

1a – z łagodnym przebiegiem

1b – przebiegiem trudnym do określenia w momencie diagnostyki – łagodnym lub potencjalnie złośliwym

2. wysoko zróżnicowane raki endokrynne – NECLM (*ang. neuroendocrine carcinoma low malignancy, well differentiated endocrine carcinoma*)

Wysoko dojrzały rak neuroendokryny z indeksem proliferacji >2% i <15%

rozsiarne i symptomatyczne rakowiaki oraz inne guzy dobrze zróżnicowane z rozsiewem: *gastrinoma, PP-oma, VIP-oma, SST-oma* etc.

3. nisko zróżnicowane raki endokrynne – NECHM (*ang. neuroendocrine carcinoma high malignancy, poorly differentiated endocrine carcinoma*)

Nisko dojrzały rak neuroendokryny, rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości z indeksem proliferacji ≥15%

4. mieszane raki egzokrynyo-endokrynne

gruczolakorak/rak neuroendokryny.

Według obecnej klasyfikacji WHO zmienia się określenie terminu „rakowiak”, obejmuje ono guzy wydzielające serotoninę, pochodzące głównie ze środkowego odcinka cewy pokarmowej (*midgut*).

Poniższy przegląd będzie uwzględniał podział guzów na guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (GEP-NET) o lokalizacji pozatrzustkowej, guzy neuroendokrynne trzustki oraz ze względu na występujące w omawianej grupie pacjentów przypadki - inne rodzaje guzów neuroendokrynych, również poza przewodem pokarmowym (guzy neuroendokrynne pochodzące z przedniego odcinka przjelita typu *foregut*).

Charakterystyka kliniczna GEP-NET

Są to nowotwory charakteryzujące się dużą heterogennością, która jest związana z ich pochodzeniem z około 15 rodzajów komórek, wykazujących zróżnicowane funkcje biologiczne, w zależności od produkcji różnych hormonów i amin biogennych [37]. GEP-NET mogą być czynne (50%) lub nieczynne hormonalnie [38]. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN-1 i MEN-2 [38,39]. Jak już wspomniano najliczniejszą grupę wśród guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, natomiast do najczęstszych guzów trzustki zalicza się: *insulinoma*, *gastrinoma* i guzy niewydzielające [25]. Jedną z cech charakterystycznych GEP-NET może być złożony profil wydzielania dotyczący sekrecji kilku hormonów, co może się zmieniać w przypadku wznowy czy rozsiewu choroby [40]. Ostatnio obserwuje się wzrost ilości nowych przypadków NET, co wynika ze wzrostu rzeczywistej zapadalności na te nowotwory, jak również ze wzrostu ich wykrywalności związanej z rozwojem technik lokalizacyjnych. W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze właściwości GEP-NET.

Tabela 1. Cechy charakterystyczne GEP-NET [40].

Guzy GEP-NET
<ul style="list-style-type: none">▪ nowotwory występujące rzadko, wolnorosnące (miesiące, lata),▪ zwykle małe o średnicy <1 cm, dobrze zróżnicowane▪ w większości złośliwe▪ przerzuty zazwyczaj przed wystąpieniem objawów klinicznych, przy średnicy guza >2cm▪ często przez lata bez objawów klinicznych▪ objawy choroby niecharakterystyczne, z możliwością pomyłek diagnostycznych do ostatecznego rozpoznania konieczne jest wykonanie dodatkowych, skomplikowanych badań laboratoryjnych i obrazowych

Guzy neuroendokryne o lokalizacji pozatrzustkowej

Częstość ich występowania szacuje się na około 1,5 przypadków/100 000 w ciągu roku [41]. Natomiast częstość stwierdzana przypadkowo podczas badań sekcyjnych jest znacznie większa i wynosi 1,22% przypadków [42].

Guzy neuroendokryne występują najczęściej w ścianie jelita cienkiego, w wyrostku robaczkowym (1/300 appendectomii), poza tym w okrężnicy, odbytnicy, żołądka, dwunastnicy, oskrzelach, jajnikach czy grasicy [43]. Często pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero przy wystąpieniu przerzutów. Guzy < 1 cm dają przerzuty w 15% przypadków, natomiast > 2cm już w nawet 95%. Od pierwszych oznak klinicznych choroby do właściwego rozpoznania zazwyczaj mija około 10 lat. Objawy mogą pojawić się w związku z produkcją substancji biologicznie czynnych – zespół rakowiaka u ok. 10% chorych, częściej w przypadku guzów jelita cienkiego, w przypadku dużej masy guza, będącej przyczyną niedrożności jelit, często jednak występują niecharakterystyczne dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, błędnie rozpoznawane jako zespół jelita nadwrażliwego [40,44,45].

Zespół rakowiaka, jak już wspomniano występuje najczęściej w przypadku guzów wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita (rakowiaki *midgut*) oraz u pacjentów z NET zlokalizowanych w proksymalnej części okrężnicy (40-50%). Jest on związany z wydzielaniem do krwioobiegu substancji hormonalnie czynnych, jak: serotonina, histamina, prostaglandyny, kalikreina, tachykininy, dopamina, noradrenalina, endorfiny, ACTH [25,44,46]. Objawy wynikające z zespołu rakowiaka to uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy (90%), biegunka (70%), bóle brzucha (40%), zwłóknienie wsierdza (10-30%) oraz skurcz oskrzeli (15%). Do innych objawów można zaliczyć spadek wagi, potliwość, zapalenie stawów, zmiany na skórze o typie pelagry [43, 47].

Czynnikami pogarszającymi rokowanie są płeć męska, wiek powyżej 50 lat, wielkość zmiany i penetracja w głąb tkanek, lokalizacja w trzustce czy w jelicie grubym, obecność objawów w momencie rozpoznania oraz duże stężenie charakterystycznych markerów (np. chromogranina A, 5-HIAA, gastryna), wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych oraz brak możliwości leczenia radykalnego [39,48,49].

Podział guzów neuroendokrynych uwzględnia nie tylko ich pochodzenie z różnych odcinków cewy jelitowej, ale również dotyczy profilu wydzielanych substancji, aktywności dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych oraz objawów klinicznych i zmian genetycznych, które leżą u podłoża karcinogenezy [50].

Guzy neuroendokrynne z przedniego odcinka prajelita typu foregut

Obejmują one guzy neuroendokrynne żołądka, dwunastnicy, trzustki, płuc i grasicy.

Guzy neuroendokrynne żołądka

Występują z częstością 2/1 000 000 mieszkańców [51]. Wśród nich wyróżnia się 3 typy różniące się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem. W tabeli 2 przedstawiono podział guzów neuroendokrynych żołądka na 3 typy.

Tabela 2. Trzy typy guzów neuroendokrynych żołądka [38].

Typ 1	<ul style="list-style-type: none">▪ najczęstszy▪ w przebiegu zapalenia błony śluzowej żołądka, wtórnie do hipergastrynemi▪ występujący w postaci małego pojedyncze polipa, częściej jednak w postaci mnogich zmian▪ rokowanie dobre, rzadko przerzuty▪ WHO grupa 1▪ Hiperplazja komórek ECL
Typ 2	<ul style="list-style-type: none">▪ Rzadki▪ W połączeniu z hipergastrynemią▪ Jako ZES▪ WHO: 1 rzadko 2▪ Średnie przeżycie 84 miesiące
Typ 3	<ul style="list-style-type: none">▪ Sporadyczny, pojedynczy 13-20%▪ >2cm, naciekający wzrost▪ Przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby▪ Najczęściej WHO-2▪ Przeżycie WHO 2 - 28msc, WHO 3 - 7 msc▪ 5% - „atypowy rakowiak”- produkcja histaminy

Diagnostyka biochemiczna guzów żołądka obejmuje oznaczenie markerów chromograniny A CgA (najbardziej użyteczny wskaźnik dla typu 3), gastryny, kwasu 5-hydroksy-indoloctowego 5-HIAA (stężenie jest podwyższone w 33% w typie 1 i w 80% w typie 3).

Przy podejrzeniu współistnienia zespołu MEN-1 konieczne jest również oznaczenie poziomu Ca, PTH, hormonów przysadkowych [38,52].

Chromogranina A należy do nieswoistych markerów guzów neuroendokrynych. Oprócz innych białek z tej grupy (chromogranina B i C) jest obecna w tkance endokrynej w obrębie elektronowo gęstych ziarnistości sekrecyjnych. Wraz z hormonami jest wydzielana do krwioobiegu jako uniwersalny marker NET [53]. Istnieje związek między poziomem CgA a masą guza. Celem oceny progresji choroby nowotworowej czy odpowiedzi na prowadzone leczenie powinno się monitorować poziom chromograniny A [54]. Jest to również cenny marker o znaczeniu prognostycznym [55].

Celem określenia lokalizacji zmiany nowotworowej wykonuje się gastroskopię oraz wielokrotne biopsje, badanie USG, CT, MRI, EUS oraz SRS (scyntygrafia receptorów somatostatynowych). CT, MRI oraz SRS są bardzo ważne do monitorowania choroby w typie 3 oraz w guzach nisko zróżnicowanych [38].

Guzy neuroendokryjne dwunastnicy

Występują z częstotliwością $< 1/1\ 000\ 000$ mieszkańców na rok. Najczęściej są to nowotwory dobrze zróżnicowane wywodzące się z komórek G- produkujących gastrynę, D- produkujących somatostatynę oraz z komórek EC- produkujących serotoninę. Guzy z komórek D oraz z komórek G- zlokalizowane w proksymalnej części dwunastnicy są zwykle niewydzielające. Według klasyfikacji WHO najczęściej stanowią typ 1 lub 2, rzadko typ 3 (zlokalizowane głównie w opuszcze, słabo zróżnicowane). 5-letnie przeżycie w przypadku choroby lokalnej wynosi około 66%. W momencie pojawienia się przerzutów odległych zmniejsza się do 17% [56]. Najczęstsze objawy kliniczne towarzyszące NET dwunastnicy to dyspepsja, czasem występuje wrzód dwunastnicy, który może być przyczyną krwawienia. Najczęściej jednak są one wykrywane przypadkowo [38].

Diagnostyka biochemiczna obejmuje oznaczenie poziomu chromograniny A, a także w zależności od obrazu klinicznego poziomu gastryny, kalcytoniny, somatostatyny oraz poziomu 5-HIAA [38]. Celem wyeliminowania wyników fałszywie dodatnich konieczne jest podwójne oznaczenie 5-HIAA. Wynika to z faktu, że wiele pokarmów i leków może wpłynąć na wynik [46,57].

Diagnostyka lokalizacyjna uwzględnia badania endoskopowe, SRS, CT i MRI (również do monitorowania choroby) [38].

Guzy neuroendokrynne oskrzela

Guzy neuroendokrynne oskrzela stanowią ok. 2% pierwotnych guzów płuc. Rozwijają się z komórek neuroendokrynych Kulczyckiego, zlokalizowanych w błonie śluzowej oskrzeli. Umiejscowione są głównie przywnękowo. Chorzy zgłaszają się z powodu przewlekłego kaszlu, bólu w klatce piersiowej, nawrotowych zapaleń płuc czy krwioplucia. Wyróżnia się cztery histologiczne typy guza neuroendokrynnego oskrzela:

- typowy rakowiak (stanowi 80-90% NET płuc, głównie miejscowo naciekający wzrost, przeżycie 5-letnie 87-100%);
- atypowy rakowiak (utkanie z większym polimorfizmem i cechami martwicy, bardziej agresywny przebieg, przeżycie 40-69%);
- olbrzymiomórkowy rak endokrynni (LCNEC, ang. *large cell neuroendocrine carcinoma*), słabo zróżnicowany o wysokiej złośliwości, morfologicznie pośredni między atypowym rakowiakiem i SCLC, 5-cio letnie przeżycie - 13-45%;
- drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, ang. *small cell lung cancer*) bardzo wysoka złośliwość, szybka dynamika, 60-70% pacjentów w momencie rozpoznania ma przerzuty [58].

W diagnostyce biochemicznej należy uwzględnić ograniczoną ekspresję dekarboksylazy 5-hydroksytryptofanu. W związku z tym zaburzony jest ostatni etap syntezy serotoniny, co powoduje, że w guzach można wykazać gromadzenie jej prekursora [59].

W guzach neuroendokrynnych typu *foregut* może dochodzić do ektopowej produkcji hormonów (GH, GH-RH, ACTH, PTH), w związku z tym mogą pojawić się objawy charakterystyczne dla akromegalii czy zespołu Cushinga [60,61,62,63].

Guzy neuroendokrynne ze środkowego odcinka prąjelita typu midgut

Zaliczamy do nich guzy neuroendokrynne jelita cienkiego, wyrostka robaczkowego oraz prawej połowy okrężnicy.

Są to najczęściej guzy dobrze zróżnicowane, wolno rosnące, niewydzielające lub wydzielające (hormonalna sekrecja - objawy zespołu rakowiaka) [64,65].

19% wszystkich GEP-NET jest zlokalizowanych w wyrostku robaczkowym [39].

Często są wielogniskowe, w 15% mogą towarzyszyć innym złośliwym nowotworom np. gruczolakorakom przewodu pokarmowego, rakowi piersi itd. [51].

Guzy neuroendokryne jelita cienkiego

Stanowią około 1/3 wszystkich nowotworów jelita cienkiego. Występują z częstością 2,8 - 8 przypadków na 1 000 000 mieszkańców w ciągu roku. Szczyt zapadalności przypada na 6.-7. dekadę życia, z podobną częstością u obu płci [51]. NET jelita cienkiego wykazują się gorszym rokowaniem w porównaniu chociażby do rakowiaka żołądka, dwunastnicy czy odbytnicy. Powodem tego jest pojawienie się przerzutów do węzłów chłonnych czy wątroby, w momencie rozpoznania już w około 58,3% przypadków [38,51,66,67]. 5-letnie przeżycie w przypadku choroby lokalnej wynosi 65%, przy pojawieniu się odległych przerzutów obniża się do 36% [51,66,67].

Rakowiaki jelita cienkiego wywodzą się z komórek enterochromafinowych EC zawierających serotoninę, większość z nich składa się z komórek zawierających enteroglukagon i/lub polipeptyd trzustkowy, tachykininy czy peptyd YY [35].

Mogą występować jako guzy asymptomatyczne, wówczas najczęściej ognisko pierwotne zostaje zdiagnozowane dopiero po stwierdzeniu przerzutów do wątroby. Zmiany o wymiarach powyżej 1 cm to najczęściej guzy z obecnością przerzutów [35]. W miarę trwania choroby nowotworowej dochodzi do nasilenia objawów obstrukcyjnych wynikających z zagięcia jelita, związanych z reakcją desmoplastyczną kreski (zwłóknienie podłoża npl, zrosty kreski) [38].

Mogą również występować jako guzy symptomatyczne. W takim przypadku 4-10% chorych, najczęściej ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby prezentuje objawy zespołu rakowiaka [56,66]. Towarzyszące zespołowi rakowiaka bóle brzucha wynikają z tworzenia się zrostów, w wyniku wydzielania czynników wzrostowych przez guz pierwotny i przerzuty do węzłów chłonnych [38].

Guzy neuroendokryne wyrostka robaczkowego

Rozwija się z komórek endokrynych blaszki właściwej lub w błonie podśluzowej ściany wyrostka. Najczęściej zlokalizowany jest w 1/3 dystalnej części, co powoduje, że w 90% przebiega bezobjawowo i zwykle wykrywany jest przypadkowo przy appendectomii [38,68].

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest wielkość guza. W przypadku zmian powyżej 2 cm z towarzyszącą angioinwazją (WHO 1b), w 30% przypadków mogą występować przerzuty odległe [35]. 5-cio letnie przeżycie przy chorobie lokalnej wynosi 95%, przy pojawieniu się zmian przerzutowych - 34% [69].

Diagnostyka biochemiczna w przypadku guzów typu *midgut* obejmuje oznaczenie poziomu chromograniny A i 5-HIAA [38]. Poziom 5-HIAA wykazuje najwyższą przydatność u pacjentów właśnie w tym typie GEP-NET, zwłaszcza przy współistniejących objawach klinicznych czy przerzutach. Czulość badania wynosi 76%, swoistość 100% [46,70].

Wyższą czulością i swoistością w stosunku do badania poziomu 5-HIAA w moczu cechuje się oznaczenie poziomu serotoniny w płytkach. Z pomocą tego oznaczenia można rozpoznać guza neuroendokrynnego wydzielającego niewielkie ilości 5-hydroxytryptofanu (5-HT) [71]. Test ten jednak nie jest uwzględniony w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS) ze względu na trudną dostępność [38].

Należy również wspomnieć o badaniu histopatologicznym, na podstawie którego dla każdego NET można ocenić indeks proliferacyjny Ki-67 oraz indeks mitotyczny. Ki-67 powyżej 10% oraz indeks mitotyczny wykazujący powyżej 10 mitoz w polu widzenia mogą być czynnikami rokowniczymi, świadczącymi o agresywnym charakterze guza i złym rokowaniu dla pacjenta [38].

W diagnostyce lokalizacyjnej oprócz standardowych badań jak USG, CT, MRI, badania endoskopowe konieczne jest wykonanie SRS. Badanie to jest dodatnie w 80-90% guzów typu *midgut* [72]. Ograniczeniem techniki może być mała wielkość guza < 5cm oraz brak ekspresji receptorów somatostatynowych, co dotyczy 10-15% pacjentów z guzami typu *midgut* [38]. Przydatność diagnostyczną wykazuje również badanie PET z zastosowaniem znakowanej fluorem 18-dopaminy (¹⁸F-dopa), jednak nie jest ono rekomendowane w rutynowej diagnostyce [73].

Guzy neuroendokrynnne z końcowego odcinka prajelita typu hindgut

Obejmują dalszy odcinek przewodu pokarmowego od zagięcia śledzionowego okrężnicy. Guzy odbytnicy stanowią około 18,54% wszystkich NET i około 27,44% guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych. Natomiast guzy okrężnicy stanowią 7,84% wszystkich NET [51].

Guzy neuroendokrynne odbytnicy

Większość guzów odbytnicy jest rozpoznawanych w trakcie badań endoskopowych (75-80%). Większość z nich cechuje się dobrym rokowaniem, przerzuty odległe występują w 1,7-8,1% przypadków [51]. Z prawdopodobieństwem pojawienia się przerzutów koreluje wielkość zmiany. Guzy > 2cm w 10% mogą przerzutować do okolicznych węzłów chłonnych lub wątroby. 5-cio letnie przeżycie szacuje się na 84-90,8%, podczas gdy w przypadku choroby uogólnionej obniża się do 20,6-32,3% [38,51].

Guzy neuroendokrynne odbytnicy zazwyczaj są stwierdzane przypadkowo w trakcie badań endoskopowych. W niektórych przypadkach mogą pojawić się niecharakterystyczne symptomy jak bolesne parcie na stolec, dyskomfort czy ból w obrębie jamy brzusznej, czasem anemia [74]. Bardzo rzadko w przypadku NET odbytnicy występują objawy zespołu rakowiaka, ze względu na małą częstość guzów z komórek enterochromafinowych produkujących serotoninę [38].

Guzy neuroendokrynne okrężnicy

Guzy neuroendokrynne okrężnicy diagnozowane są zwykle w 7. dekadzie życia. Charakteryzują się gorszym rokowaniem - 5-cio letnie przeżycie wynosi 33-60% w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego. Zła prognoza wynika z późnego rozpoznania. W przypadku NET kątnicy w momencie diagnozy przerzuty pojawiają się u ponad 40% pacjentów [38,51].

Objawy kliniczne związane są już najczęściej z rozsiewem choroby. Mogą pojawiać się niejasne bóle brzucha, spadek masy ciała, wyniszczenie, niekiedy krew w stolcu [38].

W diagnostyce biochemicznej posługujemy się oznaczeniem charakterystycznych, niespecyficznych markerów. Są to: PSA (może być podniesiony w 80-100% przypadków chorych z NET odbytnicy), poziom β -HCG, który często jest podwyższony relatywnie do złośliwości guza, α -HCG podniesionej w 50% guzów typu *hindgut* (60% w guzach typu *foregut*, 11% w *midgut*), poziom chromograniny A (podwyższone stężenie często koreluje z masą guza, ale często może być w normie), polipeptyd trzustkowy i enteroglukagon [33,46,74,75,76]. Oznaczenie 5-HIAA często mieści się w normie [38].

W diagnostyce obrazowej oprócz standardowych metod lokalizacyjnych (endoscopia, USG jamy brzusznej, KT, MRI) stosujemy ultrasonografię endoskopową, SRS-głównie do oceny

rozszewienia choroby, gdyż wykrycie ogniska pierwotnego w obrębie odbytnicy jest diagnostycznie trudne [38,77]. Technika PET jest stosowana rzadko. Celem lokalizacji guzów wysoko zróżnicowanych można zastosować znakowaną fluorem 18 (^{18}F) dopaminę, natomiast w przypadku guzów nisko zróżnicowanych, o dużej aktywności proliferacyjnej stosuje się znakowaną ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) [38].

Guzy neuroendokryne trzustki

GEP-NET trzustki stanowią 1-2% wszystkich nowotworów tego narządu. Wśród nich można wyróżnić: *insulinoma* - wyspiaki (około 15% wszystkich GEP-NET), *gastrinoma* (15% GEP), *glukagonoma* (2% GEP), *VIP-oma* i *somatostatinoma* (1% GEP) oraz guzy nieczynne hormonalnie (ok. 30% GEP-NET) [78,79,80].

Mogą one wydzielać różne hormony odpowiadające za objawy kliniczne. Wśród nich znajduje się insulina, glukagon, somatostatyna, polipeptyd trzustkowy - wydzielane przez wyspy trzustkowe oraz VIP, ACTH, PTH, GHRH, GRP, CGRP, PYY, NPY, gastryna, motylina, kalcytonina wydzielane dodatkowo przez odróżnicowane komórki nowotworowe [81,82]. Guzy nieczynne hormonalnie przebiegają bezobjawowo, co opóźnia rozpoznanie i jest przyczyną wykrywania ich w stadium znacznego zaawansowania [68].

Z różnorodnością poszczególnych guzów trzustki wiąże się również różnica w złośliwości określonych typów guza. Najmniejszą złośliwością charakteryzuje się *insulinoma* (10%), największa przypada guzom nieczynnym hormonalnie (90%) oraz *somatostatinoma* i *VIP-oma* (80%) [79,80].

Objawy kliniczne i metody diagnostyczne poszczególnych typów GEP-NET trzustki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. GEP-NET trzustki - objawy kliniczne i diagnostyka biochemiczna [57,78,79,80,83,84,85,86].

Rodzaj guza	Objawy kliniczne	Diagnostyka biochemiczna
<i>Insulinoma</i>	potliwość, drżenie rąk, tachykardia, niepokój, nudności, zaburzenia widzenia, dziwaczne zachowanie, ból głowy, omdlenia	<ul style="list-style-type: none"> • Glikemia na czczo <45mg/dl przy poziomie insuliny > 6μU/ml (30 pmol/l) (podwyższony stosunek insulina/glukoza >0,3) • test głodowy (48-72h) • poziom C-peptydu > 0,2 nmol/l oraz proinsuliny >25% poziomu całkowitej insuliny
<i>Gastrinoma</i>	nawracająca choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, biegunki	<ul style="list-style-type: none"> • poziom gastryny na czczo > 1000 pg/ml i pH żołądka <2.5 • test sekretnowy oraz ocena BAO i MAO (przy poziomie gastryny 200-1000 pg/ml) i oraz BAO/MAO > 0,6
<i>Glukagonoma</i>	nekrotyczny rumień wędrujący, łagodna cukrzyca, zakrzepica żylna, utrata masy ciała, anemia, depresja	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom glukagonu na czczo 10-20-krotnie (niekiedy prawidłowy (20%))
<i>VIP-oma</i>	ciężka wodnista biegunka, hipokaliemia, achlorhydria, odwodnienie	<ul style="list-style-type: none"> • poziom VIP na czczo >60 pmol/l
<i>Somatostatynoma</i>	łagodna cukrzyca, stolce tłuszczowe, kamica pęcherzyka żółciowego, bóle brzucha, anemia	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom somatostatyny na czczo
<i>Guzy nieczynne</i>	objawy niecharakterystyczne: bóle brzucha, żółtaczka mechaniczna, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom PP, hCG-α, hCG-β

Guzy typu *insulinoma* są zwykle małe w 80% nie przekraczają 2,0 cm, większe niż 4 cm sugerują raka. Najczęściej mają charakter łagodny, występują pojedynczo i zlokalizowane są w 99% przypadków w trzustce [78,87]. Guzy typu *gastrinoma* to również najczęściej małe (2-3mm) zmiany występujące w obrębie trójkąta: głowa trzustki - dwunastnica - wnęka wątroby. W 5% przypadków występują w nietypowych lokalizacjach [85,87].

Glucagonoma, *VIP-oma*, *somatostatinoma* oraz guzy hormonalnie nieczynne w momencie rozpoznania najczęściej są dużymi guzami (około 5-6 cm) z obecnością przerzutów (w 70-90%) [80,86,87].

W diagnostyce biochemicznej oprócz oznaczenia specyficznych markerów (wymienione w tabeli) należy się posłużyć oznaczeniem markerów niespecyficznych, takich jak chromogranina A (wzrasta w większości guzów endokrynych trzustki), chromogranina B (częściej bywa podwyższona u chorych z *insulinoma* niż chromogranina A), polipeptyd trzustkowy (może być podwyższony zarówno w guzach czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie), neuronospecyficzna enolaza (NSE) (podwyższona w 30-50% pacjentów z rakowiakiem, guzami wysp trzustkowych, mniejsza czułość i swoistość niż CgA) [24,41,46].

Należy również pamiętać, że GEP-NET trzustki (głównie *gastrinoma* i guzy hormonalnie nieczynne) w 15-30% wchodzi w skład zespołu MEN-1 oraz VHL i wówczas mają charakter wielogniskowy [24,78].

W diagnostyce lokalizacyjnej najczulszą metodę stanowi EUS z biopsją, ponadto USG śródoperacyjne (zwłaszcza dla małych guzów *insulinoma*) oraz SRS [38,88]. Scyntygrafia receptorowa np. z zastosowaniem ¹¹¹In-Octreoscan-analogiem somatostatyny wykazującym powinowactwo do receptorów somatostatynowych typu 2 i 5 umożliwia detekcje guzów endokrynych trzustki. Czułość SRS dla poszczególnych guzów wynosi: *gastrinoma*-100%, *insulinoma*-61%, *glucagonoma*-100%, *VIP-oma* -75-100% [89].

Leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego

W terapii NET możemy zastosować chirurgiczne i niechirurgiczne metody leczenia. Pierwszym najbardziej znaczącym modelem terapii jest zabieg operacyjny z usunięciem guza pierwotnego. W przypadku braku możliwości leczenia radykalnego stosuje się przynajmniej częściową redukcję guza, poprzez usunięcie możliwie jak największej jego masy. Wśród

metod niechirurgicznych znajduje się bioterapia, chemioterapia oraz radioterapia z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny.

Leczenie chirurgiczne

Guzy neuroendokrynne cechują się odmienną biologią w porównaniu do innych nowotworów, co wpływa również na taktykę postępowania z pacjentem. Większość z nich charakteryzuje się niskim wskaźnikiem proliferacji, co powoduje, że nawet w zmianach złośliwych obserwuje się dłuższy czas przeżycia niż w innych nowotworach [90].

Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie radykalne guza pierwotnego, powodujące pełne wyleczenie. W przypadkach zaawansowanych może to być zabieg paliatywny, celem redukcji masy guza, poprawiający skuteczność innych metod leczenia. Sposób leczenia jest uzależniony również od tego czy guz ma charakter pojedynczej zmiany, czy jest częścią zespołu wielogruczołowego (MEN) [91,92]. W leczeniu paliatywnym należy wziąć pod uwagę usuwanie zmian przerzutowych (np. do wątroby). Takie postępowanie powoduje opóźnienie progresji choroby, w niektórych przypadkach może spowodować cofanie się guza [38]. Część guzów obecnych w jelicie cienkim może być w pełni zlokalizowanych dopiero w trakcie zabiegu operacyjnego z pomocą USG śródoperacyjnego czy śródoperacyjnego detektora promieniowania gamma (Nawigator GPS). Większość guzów trzustki typu *insulinoma* i *gastrinoma* jest ostatecznie lokalizowanych również śródoperacyjnie [91,92].

Zabieg chirurgiczny jest w niektórych przypadkach ograniczony do usunięcia endoskopowego polipa np. żołądka czy odbytnicy. O tym czy usunięcie endoskopowe będzie możliwe decyduje między innymi rozmiar guza oraz brak inwazji głębszych warstw ściany przewodu pokarmowego. Zazwyczaj jest to możliwe w przypadku zmian mniejszych niż 1 cm [93]. Większe zmiany wymagają resekcji z odpowiednim marginesem. W przypadku guzów jelita cienkiego wykonuje się najczęściej odcinkową, czasami wieloodcinkową resekcję jelita z okolicznymi węzłami chłonnymi. U pacjentów z zespołem rakowiaka może wystąpić tzw. reakcja desmoplastyczna, czyli rozległe włóknienie i skrócenie krezki jelita, utrudniające zabieg operacyjny [94]. Guzy trzustki o średnicy mniejszej niż 2 cm mogą zostać usunięte poprzez wyluszczenie, pod warunkiem braku cech złośliwości. W innych przypadkach konieczny jest zabieg radykalny z resekcją mięszu trzustki, niekiedy również dwunastnicy oraz regionalnych węzłów chłonnych [95].

Zabiegi cytoredukcyjne stosuje się wówczas, gdy jest możliwość usunięcia co najmniej 90% tkanki nowotworowej. Może to być zabieg znoszący dokuczliwe objawy kliniczne związane z guzami hormonalnie czynnymi lub podnoszący skuteczność leczenia innych metod np. chemioterapii czy radioterapii izotopowej [96,97]. Nie podnosi on jednak przeżywalności chorych, która na tym etapie w okresie 3 lat nie przekracza 25%.

Stosuje się również usuwanie zmian przerzutowych do wątroby. Najczęściej jest to miejscowe zniszczenie ognisk w wątrobie za pomocą termoablacji, kriochirurgii czy embolizacji tętnicy wątrobowej. Skuteczność embolizacji wynosi około 50-70%, zaś średni efekt zabiegu utrzymuje się przez 9-12 miesięcy [97,98].

Leczenie niechirurgiczne

Wśród różnych metod leczenia możemy wymienić: bioterapię, chemioterapię oraz radioterapię izotopową z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny.

Radioterapia izotopowa

Rozwój diagnostyki molekularnej, jaki miał miejsce w latach 80-tych, przyczynił się również do odkrycia zmian zachodzących w komórkach nowotworowych. Jednym z mechanizmów, które regulują czynność komórek są układy receptorowe, zlokalizowane w błonie komórkowej, wykazujące wysoką swoistość dla określonych protein. Ekspresja niektórych układów receptorowych, należących do tej grupy ulega znacznemu zwiększeniu w komórkach wybranych typów nowotworów, co umożliwia zastosowania znakowanych radioizotopowo określonych protein w diagnostyce i leczeniu w onkologii. Jedną z nich jest somatostatyna i jej analogi. Po iniekcji dożylniej proteiny łączą się z komórkami nowotworowymi a promieniowanie jonizujące emitowane przez dołączony do cząsteczki radioizotop, prowadzi do regresji zmian chorobowych. Zaletą metody jest możliwość leczenia nowotworów i przerzutów wykazujących oporność na chemioterapię i konwencjonalną radioterapię. Do nowotworów tych należą guzy pochodzenia neuroendokrynnego. Zwiększona ekspresja receptorów somatostatynowych jest obecna na powierzchni komórek różnych nowotworów, w tym guzów neuroendokrynnych. Odkrycie to stało się podłożem do rozwoju obrazowania i leczenia z zastosowaniem znakowanych izotopowo pochodnych somatostatyny [72,99,100,101,102].

Somatostatyna to peptyd występujący w szerokim zakresie w organizmie człowieka. Jest ona produkowana przez komórki neuroendokrynne, komórki nerwowe, zapalne oraz komórki układu immunologicznego [103,104]. Charakteryzuje się możliwością oddziaływania na wydzielanie hormonów, wzrost komórek, może również indukować apoptozę [103,104]. Do chwili obecnej znanych jest 5 podtypów receptora dla somatostatyny (SSTR1-5), w tym dwa podtypy SSTR2 - 2a i 2b. Receptory są zbudowane z siedmiu przezłonowych domen, związane z białkiem G, kodowane przez geny umieszczone na oddzielnych chromosomach [103]. Są one rozpowszechnione w różnych tkankach ludzkiego organizmu. Występują w mózgu, w przewodzie pokarmowym, w gruczołach wewnętrznego wydzielania oraz komórkach układu immunologicznego. Nadekspresja poszczególnych typów receptorów jest obserwowana w wielu nowotworach: guzach neuroendokrynnych, oraz w oponiakach, chłoniakach, w raku sutka, raku nerki, w drobnokomórkowym raku płuca i w raku prostaty [104,105,106]. Najczęściej w przypadku NET czy ich przerzutów spotykamy się z nadekspresją SSTR2 (głównie SSTR2a) w 80-100% guzów, w mniejszym stopniu występują też SSTR1 i SSTR5, zdecydowanie rzadziej SSTR3, natomiast bardzo rzadko SSTR4 [103,107]. Nadekspresja SSTR2 dotyczy 96% przypadków rakowiaków typu *midgut*, 100% *gastrinoma* i 70% *insulinoma* [107].

Pierwszy analog somatostatyny został wprowadzony w 1983 roku. Był to oktreatydy wykazujący wysokie powinowactwo do SSTR2, natomiast w mniejszym stopniu do SSTR5 i SSTR3. Zastosowano go w terapii guzów hormonalnie czynnych przysadki i GEP-NET [108]. Początkowo do leczenia została wprowadzona „zimna”, czyli bez połączenia z izotopem, pochodna somatostatyny, dzięki czemu uzyskiwano łagodzenie objawów choroby, jednakże bez istotnego niszczenia komórek nowotworowych. Zastanawiano się nad połączeniem tego „zimnego” analogu z pierwiastkiem promieniotwórczym, celem zsumowania efektu, jaki uzyskuje się po jego zastosowaniu oraz efektu oddziaływania promieniowania jonizującego na DNA komórek. W takim połączeniu znakowany izotopem analog somatostatyny łączy się poprzez receptor z komórkami nowotworowymi, powodując celowane napromienienie, a następnie niszczenie komórek nowotworowych poprzez działanie promieniowania jonizującego. Radioizotop jest połączony z analogiem somatostatyny poprzez cząsteczkę chelatującą – ligand, która jest odpowiedzialna za trwałość wiązania [109,110]. Receptory SSTR2-5 ulegają internalizacji po połączeniu z ligandem, co jest wykorzystywane w scyntygrafii, a szczególności w terapii znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny [104].

Wprowadzenie octreotydu zapoczątkowało syntezę kolejnych analogów z różnym powinowactwem do poszczególnych typów receptorów dla somatostatyny (Lanreotyd, Depreotyd, Octreotate) [103]. W chwili obecnej w fazie badań klinicznych znajduje się związek wykazujący powinowactwo do wszystkich podtypów receptorów SOM-230 [111].

Tabela 4 pokazuje różnice w powinowactwie do SSTR występujące między poszczególnymi analogami somatostatyny.

Tabela 4. Powinowactwo analogów somatostatyny do SSTR [109,110].

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Lanreotyd	215	4,3	5,1	3,8	10
Depreotyd	> 1000	1	1,5	>1000	2
Octreotyd	> 1000	1,5	30	>1000	1
Octreotate	> 10000	0,2-1,6	>1000	300-400	200-500

Oprócz wyboru odpowiedniego analogu somatostatyny istotne było również dobranie właściwego izotopu, powodującego niszczenie komórek guza, poprzez wykorzystanie charakterystycznego dla niego rodzaju promieniowania. Początkowo wykorzystywane były elektrony Augera emitowane przez izotop indu ^{111}In , natomiast obecnie stosuje się szczególnie emiter promieniowania β jak itr 90 (^{90}Y) czy β i gamma, jak lutet 177 (^{177}Lu), wykazujące różną energię i zakres działania. Tabela 5 pokazuje stosowane w terapii NET izotopy.

Tabela 5. Izotopy stosowane w terapii guzów neuroendokrynych [21,22,23,112].

	Energia [keV]	Zakres [mm]	T $\frac{1}{2}$ [dni]
111 Ind	14,7 (elektrony Augera)	<0,01	2,8
90 Itr	935	10	2,7
177 Lutet	133	2-4	6,7

Jako pierwszy w terapii znakowanymi analogami somatostatyny został zastosowany Oktreotyd znakowany indem – [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotide. Nośnikiem energii niszczącej

komórki było elektrony Augera, które ze względu na krótki zasięg (do 4 nm) mogły niszczyć jedynie komórkę z receptorem, znajdującą się w bezpośrednim zasięgu, bez napromienienia pozostałych komórek, które nie wykazywały odpowiedniego stężenia receptora. Efekty leczenia nie były zadawalające. Przy stosowaniu wysokich, skumulowanych dawek o aktywności do 160 GBq, uzyskiwano efekt terapeutyczny jedynie u pacjentów z małymi guzami i wysokiej ekspresji receptorowej [112,113]. Remisje stanowiły ok. 8%, zaś główne efekty uboczne występowały przy dawce powyżej 100 GBq i były to zespoły mielodysplastyczne i leukopenia [113].

Efekty leczenia z tym radioznacznikiem nie spełniały oczekiwań, stąd rozpoczęto stosowanie analogów w skojarzeniu z innym izotopem.

Pierwszym analogiem znakowanym emitującym promieniowanie β - itrem 90 był preparat [^{90}Y -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''- tetraacetic acid (DTPA) 0 , Tyr 3]octreotide-DOTATOC. Okazało się, że wykazuje on kumulację głównie w śledzionie i nerkach oraz w tkance nowotworowej, co mogło oznaczać mniejszy wpływ na szpik kostny, przy większym napromienieniu śledziony i nerek [114].

Badanie wieloośrodkowe koordynowane przez Instytut Onkologii w Mediolanie na grupie 256 chorych analizowało skuteczność tego preparatu z zastosowaniem wzrastających dawek, z dawką kumulacyjną 7,4-21,3 GBq, przy stosowanej i bez stosowanej protekcji nerek (wlew aminokwasów). Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 21% chorych, stabilizację choroby u 44% [115]. Zaobserwowano również zmniejszenie wychwyty przez nerki o około 40%, po zastosowaniu aminokwasów argininy i lizyny [116].

W innym badaniu przeprowadzonym w Szpitalu Uniwersyteckim w Bazylei zastosowano wzrastające dawki w 4 kolejnych cyklach terapii, aż do dawki łącznej 6 GBq, w kolejnych badaniach do dawki 7,4 GBq (200mCi/m 2), uzyskując efekt terapeutyczny u 23-34% pacjentów. Lepsze efekty były udziałem guzów trzustki, przy czym różniły się w zależności od wielkości stosowanych dawek. Przy mniejszych dawkach uzyskano odpowiedź u 36% pacjentów, przy większych u 38%. Przy podawaniu dawki 7,4 GBq w nieco dłuższych okresach między terapiami (4 wlewy 1,85 GBq/m 2 co 6 tygodni, w stosunku do 2 wlewów po 3,7 GBq/m 2 co 8 tygodni) udało się uzyskać większy odsetek remisji częściowych 34% vs 24%, bez nasilenia działań ubocznych [117,118]. Kolejne badania określiły dawkę maksymalną, jaką można podać w pojedynczym cyklu oraz dawkę kumulacyjną dla nerek. Została ona ustalona na poziomie 27 Gy [119,120].

W badaniach Paganelli G. i wsp. całkowita lub częściowa remisja była obserwowana u 23% pacjentów, stabilizacja u 64%, natomiast progresja tylko u 13% [121]. Jest to więc kolejne

badanie pokazujące lepsze efekty zastosowania znakowanego analogu somatostatyny u pacjentów, u których inne formy terapii nie były skuteczne [118].

Kolejnym wprowadzonym preparatem był ^{90}Y -DOTALAN. Octreotyd wykazuje wysokie powinowactwo do receptora SSTR typu 2 i 5, w mniejszym stopniu do typu 3 i niewielkie do receptora typu 1 i 4, natomiast lanreotyd ma silne powinowactwo do receptora 2, 3 i 4, mniejsze do typu 5 i niskie do typu 1 [122].

Badanie wieloośrodkowe z udziałem 154 chorych pokazało całkowitą odpowiedź na podanie łącznej dawki 8,58 GBq ^{90}Y -DOTALAN u 14% pacjentów, natomiast stabilizację choroby u 41%. Efekt niższej odpowiedzi w stosunku do ^{90}Y -DOTATOC najpewniej wynika z niższego powinowactwa do receptora typu 2 oraz ze zmiany konformacji cząsteczki po połączeniu z ^{90}Y , co dodatkowo obniża to powinowactwo [122,123].

Obecnie w leczeniu najczęściej stosuje się inną pochodną somatostatyny-octreotate, który w odróżnieniu od octreotydu wykazuje największe powinowactwo do receptora typu 2 dla somatostatyny, czyli receptora o największej ekspresji wśród guzów neuroendokrynych. Ponieważ zmiana między analogami dotyczy zaledwie jednego aminokwasu, a cząsteczka łącząca pozostaje taka sama (DOTA) $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ octreotate może być znakowany zarówno ^{90}Y , jak i ^{177}Lu . Lutet jako emiter promieniowania β służy do terapii, natomiast w związku z emisją również promieniowania γ można przeprowadzić scyntygrafię poterapeutyczną, która pokazuje miejsca kumulacji izotopu.

Jak już wcześniej wspomniano ma on możliwość oddziaływania na około 20 sąsiednich komórek, w przeciwieństwie do itru, którego zasięg dotyczy ok. 150 komórek. W związku z tym, w terapii próbuje się obecnie stosować połączenie obu izotopów, celem uzyskania efektu ognia krzyżowego, czyli oddziaływania na komórki znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie oraz dalej od guza nowotworowego. De Jong M. z zespołem opisała efekty łączonej terapii (50% ^{90}Y -DOTATOC i 50% ^{177}Lu -DOTATATE) na szczurach, gdzie mieszanka obu izotopów zwiększyła przeżycie zwierząt doświadczalnych do 146 dni, przy mniejszym efekcie każdej terapii z osobna [124,125].

Badanie Kwekkebooma D. i wsp. przeprowadzone w grupie 35 chorych z guzami endokrynnymi przewodu pokarmowego z zastosowaniem $[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]$ octreotate pozwoliło na uzyskanie całkowitej remisji (CR) u 3% chorych (1 pacjent), remisji częściowej u 35%, stabilizacji choroby u 41% pacjentów. Progresa wystąpiła w 7 przypadkach - 21%. Chorzy ci otrzymywali różne dawki 3.7, 5.6 lub 7.4 GBq, aż do dawki kumulacyjnej 22-29,6 GBq w odstępach 6-9 tygodni. Efektem ubocznym była niewielka supresja szpiku kostnego [126].

Badanie Reubi J. i wsp. wykazało 9-krotnie wyższe powinowactwo do receptora somatostatyny typu 2 [DOTA⁰,Tyr³]octreotate, czyli wyższą użyteczność w związku z ekspresją tego receptora w NET, w stosunku do [DOTA⁰,Tyr³]octreotide [110].

Podobnie Esser J. i wsp. wykazali lepszą kinetykę [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate w stosunku do [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotide oraz dłuższą kumulację octreotate w komórkach guza [127].

W kolejnym preparacie ¹¹¹In, ⁹⁰Y [DOTA]-1-Nal³-octreotide-DOTANOC wprowadzono zmianę podstawnika w oktapeptydzie, powodując zmianę konformacji cząsteczki oraz jej powinowactwa do receptora. Zmiana w pozycji 3 spowodowała wzrost powinowactwa tego analogu do receptora głównie typu 3, 5 i 2, przy niskim powinowactwie do typu 1 i 4. ¹¹¹In-DOTANOC wykazuje 3-4 krotnie wyższe powinowactwo do receptora typu 2, w stosunku do ¹¹¹In, ⁹⁰Y-DOTATOC oraz wysoką zdolność do internalizacji. Poza tym preparat kumuluje się w tkankach guza oraz innych, z obecnością receptorów somatostatynowych, podczas gdy szybko wymywa się z tkanek bez tych receptorów [128].

Wprowadzanie zmian wśród podstawników umożliwia syntezę kolejnych analogów, będących obecnie w fazie badań.

Terapia izotopowa znakowanymi analogami somatostatyny umożliwia leczenie chorych, u których nie ma efektu stosowanych dotąd metod terapii i występują cechy progresji choroby nowotworowej. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych w scyntygrafii receptorowej, z zastosowaniem różnych dostępnych analogów np. ¹¹¹In- Octreoscan [38] czy ^{99m}Tc-Octreotate [129].

Badanie z zastosowaniem ¹¹¹In-Octreoscanu pozwala na lokalizację zmiany pierwotnej różnych typów GEP-NET, i tak w rakowiaku czułość SRS wynosi 80-100% [72,99] w *gastrinoma*, *VIP-oma* i *glukagonoma* 70-100% [72,130], w *insulinoma* 50-60% [72], w guzach hormonalnie nieczynnych około 90% [131]. Możliwe jest również wykrywanie zmian przerzutowych w wątrobie.

^{99m}Tc-Octreotate [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate to nowy znacznik opracowany w Ośrodku Badawczo-Rozwojowym POLATOM w Świerku. Octreotate (TATE) to oktapeptyd posiadający tyrozynę w pozycji 3 i treoninę w pozycji 8, co zapewnia lepsze wiązanie znacznika z receptorem SSTR typu 2, wyższy stopień internalizacji, a zatem wyższą aktywność w tkance guza i wyższy stosunek guz/tło [110,132]. Octreotate może być wykorzystany zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu NET. Poza tym wykazuje on najwyższe spośród wszystkich analogów powinowactwo do receptora typu 2, co powoduje, że obecnie jest to najczęściej stosowany analog.

Dobrymi kandydatami do terapii znakowanymi analogami są pacjenci, u których gromadzenie w tkankach guza jest wyższe niż w wątrobie. W guzach nisko zróżnicowanych często dochodzi do utraty ekspresji receptorów somatostatyny. U tych chorych początkowo rozważa się chemioterapię, a dopiero potem radioterapię izotopową [38].

Radioterapia izotopowa jest preferowaną metodą w przypadku rozsiańszych czy nieoperacyjnych nowotworów endokrynych o niskiej złośliwości (WHO typ II), głównie wywodzących się ze środkowego odcinka przjelita. W pozostałych przypadkach cechy rozsiewu choroby, przy wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych i braku możliwości zastosowania innych metod, są wskazaniem do włączenia leczenia, które pozwala na uzyskanie stabilizacji czy remisji choroby u części pacjentów [38].

Bioterapia

Wśród innych metod leczenia ważne miejsce zajmuje bioterapia. Podstawową rolę odgrywają tutaj analogi somatostatyny, szczególnie o długim czasie działania. Poza analogami stosuje się również interferon α . W niektórych ośrodkach prowadzone jest leczenie skojarzone, z zastosowaniem obu preparatów [38, 133]. Umożliwia to łagodzenie objawów klinicznych w większym stopniu niż pojedynczego leku, może poprawić odpowiedź biochemiczną, hamować wzrost guza oraz najpewniej przedłużyć przeżycie chorych [48,134]. Jak już wspomniano wcześniej istnieje kilka „zimnych” analogów somatostatyny, wykazujących różne powinowactwo do poszczególnych receptorów somatostatynowych. Ekspresja tych samych receptorów jest obserwowana zarówno w ognisku pierwotnym, jak i w miejscach przerzutów. Ta sytuacja może się zmienić pod wpływem chemioterapii, czy na skutek odróżnicowania się komórek guza [135].

Tabela 6 przedstawia efekty działania „zimnych” analogów somatostatyny i interferonu α .

Tabela 6. Efekty terapii długodziałających analogów somatostatyny i interferonu α [38,134].

Analogi somatostatyny	Interferon α
<ul style="list-style-type: none"> • znoszenie objawów wynikających z nadprodukcji hormonów • hamowanie czynników wzrostu • modulujący wpływ na układ immunologiczny • hamowanie angiogenezy • indukcja apoptozy • zmniejszenie objawów klinicznych u 30-85% chorych • obniżenie markerów w 50% przypadków • regresja guza w 5% przypadków • stabilizacja wzrostu guza w 40-80% przypadków 	<ul style="list-style-type: none"> • hamowanie syntezy protein i wyrzutu hormonów z guza • bezpośredni wpływ na proliferację (blokowanie cyklu komórkowego G1/S) • stymulacja układu immunologicznego • hamowanie angiogenezy naczyń • indukcja apoptozy • indukcja procesów włóknienia w przerzutach • zmniejszenie objawów klinicznych w 44% • redukcja krążących hormonów w 30-60% • redukcja guza w 10-15% • stabilizacja guza w 40-60%

Zastosowanie obu preparatów obejmuje: guzy neuroendokryne z objawami klinicznymi oraz bez objawów (niesekrecyjne) - jeśli następuje wzrost guza (WHO I), dobrze zróżnicowane raki endokryne (WHO II), rozsiane i symptomatyczne rakowiaki oraz inne guzy dobrze zróżnicowane z rozsiewem (np. *somatostatinoma*, *glukagonoma*) [38].

Chemioterapia

Większość NET wykazuje słabą wrażliwość na chemioterapię z uwagi na niski indeks mitotyczny, jak również znaczną ekspresję genu oporności wielolekowej (MDR-1 *ang. multidrug resistance gene*) i genu antyapoptotycznego (Bcl-2) [134,136].

Chemioterapia jest zarezerwowana dla przypadków choroby o szybkiej dynamice, o charakterze nawracającym, dotyczy głównie guzów słabo zróżnicowanych, z ewentualną czynnością hormonalną. Pacjenci kwalifikowani do tego typu leczenia to najczęściej chorzy

w dobrym stanie ogólnym, bez możliwości przeprowadzenia u nich radykalnego zabiegu chirurgicznego i nieodpowiadający na wcześniejsze rodzaje terapii [134,136].

Chemioterapia jest stosowana głównie w zaawansowanych postaciach nisko zróżnicowanych guzów trzustki [134]. W przypadku agresywnych NET odpowiedź na leczenie sięga 50-56%, jednak w takim przypadku zwiększa się toksyczność terapii [87].

W guzach typu *foregut* chemioterapia jest stosowana w fazie progresji choroby, gdy na podstawie klasyfikacji RECIST (klasyfikacja oceniająca odpowiedź na leczenie wśród guzów litych) stwierdza się cechy progresji powyżej 20%. Chorzy otrzymują Streptozocynę i 5 Fluorouracyl (5FU). W przypadku przeciwwskazań do 5 FU stosuje się Streptozocynę z Doksorubicyną. W razie progresji choroby, czy braku odpowiedzi na leczenie, jednak przy dodatnim wyniku scyntygrafii receptorowej, stosuje się leczenie analogami somatostatyny (formy długodziałające, przy nieskuteczności analog połączony z izotopem). W przypadku braku receptorów dla somatostatyny stosuje się chemioterapię, charakterystyczną dla guzów nisko zróżnicowanych - cisplatyna z etopozydem.

W guzach typu *midgut* przy progresji choroby i dodatnim wyniku scyntygrafii stosuje się leczenie analogami somatostatyny (długodziałające analogi, leczenie izotopowe), dopiero w fazie progresji na stosowane leczenie stosuje się chemioterapię [38]. Systemowa chemioterapia daje odpowiedź w mniej niż 10% przypadków. Polichemioterapia (5-FU, dakarbazyna, epiadriamycyna) powoduje wystąpienie częściowej remisji w 50%, stabilizację choroby w 25%. Skuteczność systemowej chemioterapii dotyczy guzów szybko rosnących i słabo zróżnicowanych [41].

W guzach typu *hindgut* systemowa chemioterapia jest stosowana rzadko. W przypadku progresji choroby skojarzenie streptozocyny z 5-FU czy doksorubicyną, daje odpowiedź w mniej niż 25% przypadków. Natomiast odpowiedź jest nieco lepsza po zastosowaniu cisplatyny z etopozydem w szybko rosnących i słabo zróżnicowanych guzach [38,41].

Ogólna charakterystyka chłoniaków nieziarniczych

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*) to heterogenna grupa nowotworów charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom rozwoju limfocytów B (86%), T (12%) i komórek naturalnej cytotoksyczności NK (2%). Częstość ich występowania wynosi 2-18/100 000 wśród mężczyzn i 1-11/100 000 wśród kobiet. W ostatnich latach zapadalność wzrasta o 3-4% w ciągu roku, głównie wśród osób po 65 r.ż. Szczyt zachorowań występuje w dwóch przedziałach wiekowych, między 2. i 3. dekadą oraz 6. i 7. dekadą życia [137].

Etiologia choroby w większości przypadków nie jest znana. Wśród czynników o udowodnionym wpływie na rozwój chłoniaka znajdują się czynniki środowiskowe (pracownicy przemysłu chemicznego, rolnicy - pestycydy, herbicydy, osoby narażone na kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym), infekcyjne (zakażenia wirusowe - ludzki wirus limfocytotropowy typu 1-HTLV-1, ang. *human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1*, wirus Epsteina-Barra EBV (ang. *Epstein-Barr virus*), ludzki wirus niedoboru odporności HIV (ang. *human immunodeficiency virus*), ludzki wirus herpes typu 8 HHV-8 (ang. *human herpes virus type 8*), immunologiczne (zakażenia bakteryjne np. *Helicobacter pylori* w rozwoju chłoniaka żołądka MALT (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*), zakażenie *Campylobacter jejuni* w rozwoju chłoniaków jelit, choroby autoimmunologiczne np. toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Hashimoto, zaburzenia odporności zarówno wrodzone jak i nabyte, pacjenci po wcześniejszej chemioterapii, w skojarzeniu z radioterapią z powodu chorób nowotworowych, czynniki jatrogenne.

Każdy z tych czynników może prowadzić do transformacji nowotworowej limfocytów, z wystąpieniem zaburzeń w regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji antyonkogenów (nowotworowych genów supresorowych) [137,138,139,140].

Chłoniaki, z uwagi na heterogenność komórek limfoidalnych, zarówno pod względem morfologicznym, jak i czynnościowym, są zróżnicowaną grupą pod względem klinicznym i histopatologicznym.

Klasyfikacja, objawy, czynniki rokownicze oraz podstawowe metody diagnostyczne chłoniaków

Klasyfikacja chłoniaków wg WHO uwzględnia podział chłoniaków ze względu na właściwości histopatologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne, obraz kliniczny oraz częstość ich występowania.

Tabela 7 przedstawia uproszczoną wersję klasyfikacji chłoniaków wg WHO, zawierającą główne linie chłoniaków wywodzących się z limfocytów B, T czy komórek NK, z uwzględnieniem podtypów chłoniaków, będących przedmiotem tej pracy i chłoniaków najczęściej występujących.

Tabela 7. Uproszczona wersja klasyfikacji chłoniaków według WHO z uwzględnieniem podtypów najczęściej występujących [137].

Nazwa chłoniaka	Częstość występowania
Chłoniaki B komórkowe	
Chłoniaki B komórkowe prekursorowe	
- prekursorowa B-limfatyczna białaczka/chłoniak	4%
Chłoniaki B komórkowe dojrzałe (obwodowe)	
- przewlekła białaczka limfatyczna/ chłoniak z małych limfocytów	6,5%
- szpiczak plazmocytowy	15%
- pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej układu MALT	7,5%
- chłoniak grudkowy	20%
- chłoniak z komórek płaszczka	6%
- chłoniak wielokomórkowy rozlany z komórek B	30%
Chłoniaki T komórkowe i z komórek NK	
Chłoniaki T komórkowe prekursorowe	
Chłoniaki T/NK komórkowe dojrzałe (obwodowe)	
- anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy	2,4%
- chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony	7,6%

Pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu powiększonych węzłów chłonnych (niebolesnych, większych niż 2 cm, z tendencją do występowania w pakietach) - czasem to powiększenie jest przyczyną powstawania zespołu żyły próżnej górnej czy tworzenia się wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych, wskutek ucisku na żyłę próżną dolną; objawów obecności guza w obszarze pozawęzłowym (np. ból brzucha, objawy niedrożności, nacieczenie skóry przez nacieki chłoniaka, objawy neurologiczne) czy objawów ogólnych jak gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$), poty nocne, utrata masy ciała ($>10\%$ w ciągu 6 miesięcy), czasem splenomegalia. W badaniu krwi obwodowej stwierdza się leukocytozę, rzadziej leukopenię, anemię i małopłytkowość [137,139].

Rozpoznanie opiera się na ocenie histopatologicznej węzła chłonnego lub wycinka z zajętego narządu. Przy podejrzeniu NHL diagnostyka histologiczna powinna być rozszerzona o ocenę immunofenotypu, który różnicuje chłoniaki, natomiast zastosowanie bardziej swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala również na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego. Cytogenetyka czy badania molekularne służą do oceny klonogenności komórek limfoidalnych oraz identyfikacji zaburzeń genetycznych charakterystycznych dla danego podtypu chłoniaka. Molekularne badanie klonalności służy do różnicowania zmian chłoniakowych od odczynowych, w tzw. trudnych przypadkach. Badania cytogenetyczne i molekularne stosowane są jako badania uzupełniające [137,140].

Rozpoznanie określonego typu chłoniaka powinno być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji z Ann Arbor czy określenie tzw. Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI ang. *International Prognostic Index*). IPI uwzględnia obciążenia mające wpływ na rokowanie, takie jak: wiek chorego, skala wydolności czynnościowej chorego ECOG (ang. *Eastern Cooperative Study Group*), stopień zaawansowania klinicznego chłoniaka wg Ann Arbor, liczbę pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka oraz aktywność LDH w surowicy [137,138,139].

Tabela 8 przedstawia ocenę stopnia zaawansowania klinicznego według klasyfikacji z Ann Arbor.

Tabela 8. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaków według klasyfikacji z Ann Arbor [137].

Stopień	Charakterystyka
I	Zajęta 1 grupa ww. chłonnych
II	Zajęta ≥ 2 grup ww. chłonnych, po jednej stronie przepony
III	Zajęta ≥ 2 grup ww. chłonnych, po obu stronach przepony
IV	Nacieki pozawęzłowe (szpik, płuca, wątroba)
	Dodatkowo: A-nieobecne objawy ogólne B-obecne objawy ogólne E-zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe Śledziona traktowana jest jak węzły chłonne

Przy ocenie stopnia zaawansowania klinicznego ocenia się również wyniki badań obrazowych, głównie usg, KT, NMR w zależności od lokalizacji, ponadto biopsję szpiku (aspiracyjną i trepanobiopsję) oraz wyniki badań laboratoryjnych (morfologia, wskaźniki czynności wątroby i nerek, poziom LDH w surowicy, proteinogram, odczyn Coombsa) [137,138,139].

Poniżej przedstawiono charakterystykę podtypów chłoniaków, stanowiących przedmiot tej pracy. Podział NHL uwzględnia pochodzenie komórki chłoniakowej z odpowiednio zróżnicowanej prawidłowej komórki limfoidalnej [137]. Oba chłoniaki należą do chłoniaków B komórkowych, wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych.

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (FL, ang. *follicular lymphoma*) występuje głównie u osób w średnim wieku, szczyt zachorowań to 55 r.ż. Tabela 9 przedstawia cechy charakterystyczne chłoniaka grudkowego.

Tabela 9. Charakterystyka chłoniaka grudkowego [137,139,140].

- Początkowo dominuje powiększenie ww. chłonnych u chorych bez innych objawów klinicznych
- Przy rozpoznaniu u 60% chorych III/IV (Ann Arbor), z zajęciem śledziony i szpiku
- Długi okres całkowitego przeżycia (OS ang. *overall survival*), mimo wielokrotnych wznów
- Charakterystyczny obraz morfologiczny: grudkowy naciek centrocytów i centroblastów
- Ekspresja antygenów pan - B oraz antygeny CD10, przy nieobecności CD5 i CD23
- Ekspresja białka Bcl-2 (metody immunohistochemiczne) związana w 90% z translokacją t (14;18) (q32;q21)
- Ekspresja białka Bcl-6

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak Mantla (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma* występuje głównie u osób starszych, szczyt zachorowalności występuje w 7. dekadzie życia, częściej chorują mężczyźni. Tabela 10 przedstawia cechy charakterystyczne chłoniaka z komórek płaszczka.

Tabela 10. Charakterystyka chłoniaka z komórek płaszczka [137,139,140].

- Rokowanie niekorzystne, jeden z najgorzej rokujących chłoniaków
- W momencie rozpoznania uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obecność komórek chłoniakowych we krwi
- W momencie rozpoznania 75% chorych ma IV stopień zaawansowania, z zajęciem śledziony i szpiku
- Częste są zmiany pozawęzłowe, głównie pierścień Waldeyera i dalsze odcinki przewodu pokarmowego (30-70%)
- Fenotyp B (CD20, CD22, CD5 dodatni, CD5, CD23 ujemny), ekspresja powierzchniowych immunoglobulin klasy IgM i IgG
- Nadprodukcja cykliny D1 (met immunohistochemiczne) powstałej na skutek translokacji t (11;14)(q13;q32) -odpowiada za przejście komórki z fazy G1 do S
- Nieobecność białka Bcl-6

Leczenie chłoniaków

Wybór odpowiedniej metody leczenia jest zależny od stopnia zaawansowania klinicznego, typu histopatologicznego oraz określonych czynników wpływających na rokowanie, obecnych w momencie rozpoznania choroby. Dla łatwiejszego wyboru odpowiedniej formy terapii chłoniaki są podzielone na chłoniaki o niskiej złośliwości, o dużym stopniu złośliwości oraz chłoniaki bardzo agresywne. Wśród metod terapeutycznych można wymienić: chemioterapię, radioterapię, immunoterapię, radioimmunoterapię, przeszczep szpiku oraz leczenie wspomagające [137,141].

Chłoniaki o niskiej złośliwości

Występują najczęściej u osób starszych, charakteryzują się powolnym przebiegiem. W tej grupie znajduje się FL. Mogą one ulegać transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, należące do chłoniaków agresywnych, wymagające odpowiedniego leczenia. Wiele przypadków chłoniaków powolnych nie wymaga natychmiastowego rozpoczęcia terapii. Leczenie natomiast jest konieczne w momencie progresji choroby. Wskazaniem do włączenia leczenia może być istotne nacieczenie szpiku, znaczne powiększenie węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych oraz źle rokująca lokalizacja (np. w obrębie ośrodkowego układu nerwowego) [137,139,141].

Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucil, cyclofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kładrybina). W przypadku oporności na wcześniejsze leczenie, czy przy zaawansowanej chorobie stosuje się chemioterapię wielolekową np. CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna-onkowin, prednizon) czy połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem lub mitoxantronem. Chemioterapia oparta na lekach alkilujących daje od 30-60% całkowitych remisji, trwających od kilku do kilkunastu miesięcy, przy czym w kolejnych wznowach maleje skuteczność tego typu leczenia. Aby uzyskać większy odsetek odpowiedzi na leczenie, spowodować wydłużenie remisji czy uzyskać stabilizację choroby stosuje się przeciwciała monoklonalne. W przypadku chłoniaków grudkowych i innych chłoniaków B-komórkowych stosuje się Rituximab, przeciwciało monoklonalne anty CD20, jako monoterapię (podtrzymywanie remisji), czy w skojarzeniu z chemioterapią. Lepsze efekty immunoterapii obserwuje się w chłoniakach wykazujących większą ekspresję antygenu CD20 [137,142].

Połączenie przeciwciała monoklonalnego z izotopem promieniotwórczym dało podstawę radioimmunoterapii, nowej metody leczenia chłoniaków w przypadku wznowy po leczeniu lub pierwotnej oporności na terapię oraz w przypadku nieskuteczności stosowanej immunoterapii [14,137,143,144].

Intensywna chemioterapia wspomagana autologicznym czy alogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych jest stosowana głównie u osób młodych, w pierwszym czy kolejnych nawrotach choroby, natomiast nie jest postępowaniem rutynowym w tej grupie chłoniaków [137].

Chłoniaki o dużym stopniu złośliwości

W tej grupie znajduje się m.inn. chłoniak płaszczka i chłoniak z dużych limfocytów B oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Charakteryzuje je wrażliwość na chemioterapię, odsetek remisji całkowitych (CR, ang. *complete response*) wynosi 30-60%. Leczenie wprowadza się jak najwcześniej, zakładając uzyskanie CR oraz wyleczenia. U osób z grupy małego ryzyka (ocena IPI) metodą skuteczną może być standardowa chemioterapia CHOP. Natomiast w grupie wysokiego ryzyka konieczna jest intensyfikacja leczenia i stosowanie selektywnej wysokodawkowanej chemioterapii, wspomaganej autoprzeszczepem komórek krwiotwórczych lub stosowanie chemioimmunoterapii [137].

Chłoniaki agresywne w stopniu I i II wg klasyfikacji z Ann Arbor, ze stwierdzoną ekspresją antygenu CD20 mogą być leczone chemioterapią CHOP, skojarzoną z Rituximabem wraz z następczym napromienieniem miejsca pierwotnej lokalizacji chłoniaka dawką 35-40Gy.

Chłoniaki w stopniu III i IV wymagają dłuższego stosowania chemioterapii (CHOP lub pochodne) skojarzonej z Rituximabem (przy ekspresji CD20). Po uzyskaniu CR wskazane jest napromienienie miejsc pierwotnie występującej dużej masy guza. Gdy po zastosowanym leczeniu nie uzyska się CR należy przeprowadzić chemioterapię alternatywną czy napromienienie pozostałej, aktywnej tkanki chłoniakowej. W przypadkach nawrotów choroby, u osób < 60 r.ż z dużą ilością obciążających czynników wpływających na rokowanie, zaleca się zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii i autoprzeszczepu komórek krwiotwórczych [137].

Najlepsza odpowiedź na chemioterapię występuje w NHL z wysokim indeksem proliferacji. Chemioimmunoterapia stanowi złoty standard w leczeniu chłoniaka z dużych limfocytów B. Immunoterapia wykazuje najlepsze efekty w NHL z niskim indeksem proliferacji (FL), zaś radioterapia w przypadku choroby ograniczonej w I i II stopniu zaawansowania klinicznego.

Immunoterapia

Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zastosowanym w terapii był Rituximab, czyli chimeryczne przeciwciało przeciwko antygenowi CD20, zatwierdzone w 1997 roku dla leczenia opornych i nawrotowych chłoniaków o niskim stopniu złośliwości [145]. Jest to przeciwciało monoklonalne IgG1 typu kappa, posiadające zmienny mysz i stały ludzki fragment (przeciwciało chimeryczne mysz-ludzkie). W badaniach *in vitro* wykazano, że Rituximab przyłącza ludzki fragment przez odcinek FC przeciwciała i powoduje lizę limfocytów linii B-komórkowej przez cytotoksyczność zależną od dopełniacza. Jest ono skierowane przeciw antygenowi CD20, który stanowi idealny cel, co jest wykorzystywane w immunoterapii chłoniaków z limfocytów B, ponieważ ekspresja tego antygenu występuje w większości przypadków NHL i na prawidłowych limfocytach B, ale nie na plazmocytach czy komórkach progenitorowych [11,146].

Przeciwciała monoklonalne działają jak „magiczne pociski”, w precyzyjny sposób oddziałują na populację komórek, które zamierza się wyeliminować [11]. Odpowiedź na leczenie dotyczy w przybliżeniu 50% pacjentów z opornym czy nawrotowym chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości, a czas do progresji wynosi w przybliżeniu 1 rok [145,146]. Skojarzenie z chemioterapią daje lepsze wyniki, niż monoterapia Rituximabem. Wskaźnik odpowiedzi może zawierać się między 90-100%, niestety tylko 6-20% pacjentów uzyskuje CR, a wielu chorych, którzy uzyskują odpowiedź ma później nawrót choroby [13,147].

Niekompletna odpowiedź na leczenie może wynikać z niskiego miana przeciwciał, niewydolności przyłączenia przeciwciała z powodu braku czy utraty ekspresji antygenu na komórkach chłoniaka, ograniczonego dostępu przeciwciała do komórek guza (duża masa guza) czy błędnego mechanizmu efektorowego gospodarza w eliminacji komórek guza, pomimo przyłączonych przeciwciał (brak komórek efektorowych układu immunologicznego). Oporność ta może zostać przełamana poprzez dołączenie radioizotopu, dodatkowo zastosowanie przeciwciał ludzkich czy humanizowanych redukuje immunogenność i może również poprawić skuteczność działania przeciwciała monoklonalnego [13].

W niektórych przypadkach pojawienie się objawów ubocznych immunoterapii może ograniczyć stosowanie tej metody. Leczeniu mogą towarzyszyć: gorączka, bóle mięśniowe, bóle głowy, nudności, osłabienie, skurcz oskrzeli, obrzęki naczyniowe czy spadek ciśnienia [146].

Poza Rituximabem w leczeniu chłoniaków wykorzystuje się Alemtuzumab (w chłoniakach z komórek B lub T posiadających na powierzchni antygen CD52), Ibritumomab tiuxetan (w chłoniakach z komórek B posiadających na powierzchni antygen CD20) oraz nieposiadający jeszcze rejestracji europejskiej Tositumomab (Bexxar) [11,142,145,146].

Radioimmunoterapia

Większa skuteczność chemioterapii występuje w przypadku komórek szybko dzielących się, w chorobach o dużej dynamice, gdyż większość cytostatyków działa na komórki głównie w fazie ich podziału. Natomiast efekty działania przeciwciał monoklonalnych nie zależą od fazy cyklu komórkowego, ale są widoczne dopiero po pewnym czasie. Warunkiem skuteczności obu metod jest dobre unaczynienie guza, które umożliwia wnikanie leków, dlatego w przypadkach np. zwłóknianych węzłów chłonnych ulega ona zmniejszeniu. Złe unaczynienie guza nie jest natomiast przeszkodą dla radioterapii czy radioimmunoterapii [11]. W radioimmunoterapii, jak już wcześniej wspomniano, zastąpiono jedno źródło promieniowania tysiącem mniejszych, czyli przeciwciała z przyłączonymi atomami radioizotopu, oddziałującymi na komórki w promieniu paru milimetrów.

Mechanizm działania Rituximabu zależy głównie od CDC (ang. *complement dependent cytotoxicity*) - cytotoksyczność zależna od dopełniacza oraz ADCC (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) - cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał [11,146].

Celem osiągnięcia efektu terapeutycznego z każdą komórką musi połączyć się wiele cząsteczek przeciwciał. W przypadku RIA, dawka Zevalinu jest znacznie mniejsza (ok. $1\text{mg}/\text{m}^2$ w porównaniu z $375\text{ mg}/\text{m}^2$), dlatego mechanizmy immunologiczne nie odgrywają takiego znaczenia [11].

W RIA chłoniaków są stosowane 2 związki - zarejestrowany w Unii Europejskiej - Zevalin (Ibritumomab tiuxetan) oraz zarejestrowany w USA - Bexxar (Tositumomab). Oba preparaty stanowią połączenie przeciwciała monoklonalnego anty CD20 z izotopem [11,14,145,146].

Ze względu na założenia pracy, gdzie zaprezentowane będą efekty celowanej terapii z zastosowaniem preparatu Zevalin, dalsze omówienie będzie w głównej mierze dotyczyło tego preparatu.

Ibritumomab to rekombinowane mysie przeciwciała monoklonalne IgG1 typu kappa swoiste dla antygeny CD20 na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Stanowi to samo przeciwciała mysie anty-CD20, którego część jest w Rituximabie. Oba przeciwciała mogą wykazywać efekt antyproliferacyjny oraz indukować

ukierunkowaną apoptozę. Dodatkowo Ibritumomab może być stosowany w celowanej na specyficzne komórki guza terapii z zastosowaniem radionuklidów, w którym to połączeniu wykorzystywane jest jego działanie jako nośnika substancji leczącej, którą w tym wypadku jest izotop itru 90. Koniugacja z itrem odbywa się poprzez związek chelatujący Tiuxetan [146].

Aby RIA mogła odnieść pożądane efekty, z jak najmniejszą liczbą nawrotów po zastosowanym leczeniu, konieczny jest właściwy wybór przeciwciała monoklonalnego oraz celowanego antygeny, ponadto właściwy system dostarczania radionuklidu do komórek guza oraz wybór odpowiedniego izotopu [13].

Zarówno Ibritumomab, jak i Tositumomab są przeciwciałami przeciwko CD20, który wykazuje ekspresję w wielu przypadkach NHL i znajduje się na powierzchni prawidłowych limfocytów B. W dodatku antygen CD20 nie jest tracony z powierzchni komórki z tworzeniem wolnego antygeny, który współzawodniczy o krążące przeciwciała [13].

Długość przeżycia przeciwciała monoklonalnego po przeprowadzonej administracji przeciwciała skojarzonego z izotopem, wydłuża ekspozycję normalnych tkanek, szczególnie szpiku kostnego na promieniowanie [148,149]. To ogranicza dawkę przeciwciała koniugowanego z izotopem, która może być bezpiecznie podawana, bez wspierania układu hemopoetycznego [13].

Wśród izotopów stosowanych w RIA znajduje się ^{90}Y oraz ^{131}I . Tabela 11 przedstawia różnice między oboma izotopami.

Tabela 11. Porównaniu izotopów ^{90}Y oraz ^{131}I [12,14,143,150].

	Itr 90	Jod 131
Czas połowicznego rozpadu	64 godziny	192 godziny
Energia emitowana	Beta (2,3 MeV)	Gamma(0,36 MeV) Beta (0,6 MeV)
Zasięg działania w tkance	5,3 mm	0,8 mm
Wydzielanie z moczem	Minimalne 6-12% w ciągu 7 dni	Rozległe/zmienne 48-90% w ciągu 2 dni
Dawka	Zależna od wagi i poziomu płytek krwi	Ustalona na podstawie dozymetrii całego ciała
Sposób podawania	Jako procedura zewnętrzna	Pacjent wymaga hospitalizacji, konieczne jest stosowanie ochrony rodziny i ogółu populacji
Wychwył w normalnych tkankach	Głównie kości, wątroba	Tarczycza
Stabilność radioimmunokonjugatu	Tiuxetan powoduje mocne i stabilne połączenie między izotopem a przeciwciałem	Znakowane ^{131}I przeciwciała są podatne na <i>iv vivo</i>

^{90}Y jest wygodny i stabilny w produkcji, emituje wystarczającą energię, aby zabić komórki nowotworowe po połączeniu z antygenem, jak również te, które znajdują się w pobliżu (1 cząsteczka oddziałuje na około 100-200 komórek). Do zniszczenia komórek nie jest konieczna aktywacja procesów zależnych od połączenia przeciwciała z antygenem [12,13,14].

W porównaniu z ^{131}I przy zastosowaniu ^{90}Y w guzie deponowana jest wyższa energia przy krótszym okresie półtrwania [12,14,143,150].

Zevalin został zarejestrowany na podstawie wyników 4 badań klinicznych. W pierwszym ustalano optymalną dawkę izotopu - podawano 0.2, 0.3, 0.4 mCi/kg; wzrost dawki korelował z wyższym odsetkiem odpowiedzi na RIA oraz wydłużeniem jej trwania - u osób z częściową (PR, ang. *partial response*) czy całkowitą odpowiedzią (CR), odpowiednio 12,5 do 13,3 i 15,4 miesiąca [151]. W badaniu randomizowanym III fazy, na grupie 143 chorych porównywano powtarzane co 7 dni dawki Rituximabu z 2 dawkami Rituximabu wraz z Zevalinem. Uzyskano większy odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych (ORR, ang. *overall response rate*) w tym CR po RIA (odpowiednio 80 vs 56%) [146]. W kolejnym badaniu ustalano wysokość dawki u chorych z niewielką małopłytkowością (100 000- 150 000 PLT/ul). Okazało się, że dawka 0,3 mCi/kg m.c. może być bezpiecznie podawana, bez wzrostu ryzyka krwawień czy innych komplikacji (ORR-83%, CR-37%). Średni czas trwania odpowiedzi w tej grupie wynosił 11,7 miesięcy, a średni czas do progresji 9,4 miesiące [152]. W innym badaniu przeprowadzonym na grupie 57 chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi czy progresję choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zastosowanego leczenia Rituximabem, uzyskano obiektywną odpowiedź u 75% pacjentów po podaniu Zevalinu (15% CR, 59% PR), której średni czas trwania wynosił 6,9 miesięcy, z czasem do progresji 6,8 miesiące dla wszystkich pacjentów i 8,7 miesięcy dla chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie [145]. Czas utrzymywania się odpowiedzi (TTP, ang. *time to progression*) na RIT, zależy od stopnia regresji choroby. Średnio wynosi 11-12 miesięcy, u chorych z częściową remisją i 23 miesiące w grupie chorych z całkowitą remisją. U 14-30% chorych progresja nie nastąpiła w czasie 40-60 miesięcy od zakończenia RIT [11]. Podobnie przedstawiały się wyniki analizy przeprowadzonej powtórnie po 2 latach. Okazało się, że czas do progresji był dłuższy od 5 lat w grupie 24% pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej PR po RIT, natomiast u chorych z potwierdzoną CR nawet u 61%. Może to sugerować potencjalną możliwość wyleczenia części chorych z FL w III czy IV stopniu zaawansowania klinicznego [11].

Podobny odsetek odpowiedzi oraz wyniki odległe są obserwowane po zastosowaniu Tositumomabu znakowanego ¹³¹I. Czas do progresji waha się między 6 a 12 miesięcy, ORR wynosi 57-70%, a CR 20-34% [11,153,154].

Efekty uboczne Zevalinu związane są z toksycznością hematologiczną. Spadek wartości morfologii rozpoczyna się w 2-3 tygodniu, natomiast nadir następuje w 7-9 tygodniu. W różnych grupach chłoniaków po zastosowaniu Zevalinu obserwuje się niewielkie przesunięcia tego okresu. Okres ściślejszego monitorowania ze względu na możliwość wystąpienia agranulocytozy i małopłytkowości trwa od 1 do 4 tygodni (w 4 stopniu toksyczności wg WHO występuje odpowiednio u 14 i 35% chorych) [18,156,157].

CELE PRACY

Radioterapia izotopowa z zastosowaniem β -emitera itru 90 pozwala na wykorzystywanie jego właściwości (emisja promieniowania o dużej energii i zasięgu kilku mm) w celowanej terapii różnych schorzeń nowotworowych. Dla prawidłowego przebiegu tego leczenia konieczne jest dobranie właściwego ligandu, który w zależności od rodzaju nowotworu będzie nośnikiem izotopu do miejsca działania. Dla guzów neuroendokrynych są nim analogi somatostatyny, zaś dla chłoniaków przeciwciała monoklonalne. W tych 2 grupach nowotworów ligand ma wpływ na przebieg terapii i jej efekty uboczne.

Celem pracy będzie:

1. Ocena skuteczności/odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem izotopu promieniotwórczego ^{90}Y w połączeniu z różnymi rodzajami ligandów w 2 grupach pacjentów: z guzami neuroendokrynymi i z chłoniakiem nieziarnicznym.
2. Ocena efektów ubocznych terapii wynikających z różnic między właściwościami ligandów przy połączeniu z tym samym izotopem ^{90}Y .
3. Ocena narządów krytycznych w celowanej radioterapii NET i NHL.

MATERIAŁ I METODYKA LECZENIA

Do leczenia z zastosowaniem izotopu promieniotwórczego ^{90}Y zostało włączonych 62 chorych łącznie. Biorąc po uwagę różnice ligandów oraz różnice wynikające z istoty choroby, chorych podzielone na 2 grupy.

Pierwszą grupę stanowiło 32 chorych z potwierdzonym histopatologicznie guzem neuroendokrynnym NET. Wśród pacjentów było 19 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku 37-75 lat. Grupa obejmowała: 18 chorych z guzami typu *foregut*, 11 chorych z guzami typu *midgut*, 2 chorych z guzami typu *hindgut*, 1 chory z NET o nieznanym punkcie wyjścia.

Stosując klasyfikację WHO guzów GEP-NET z 2000 roku, która uwzględnia wielkość zmiany, aktywność mitotyczną, obecność lokalnej inwazji i przerzutów odległych, 30 pacjentów zakwalifikowano do grupy NECLM (*neuroendocrine carcinoma low malignancy*) [35]. Natomiast 2 pacjentów do NECHM (*neuroendocrine carcinoma high malignancy*).

Chorzy byli objęci opieką Poradni Klinicznej Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001-2007. Do leczenia kwalifikowano chorych z dodatnim wynikiem scyntygrafii receptorowej (potwierdzającym ekspresję receptorów somatostatynowych) oraz stwierdzoną w badaniu scyntygraficznym i innych badaniach obrazowych (głównie KT) progresją choroby. Ocena progresji odbywała się na podstawie stwierdzenia pojawienia się nowych ognisk przerzutowych lub zwiększenia ilości ognisk obecnych dotychczas oraz na podstawie zwiększenia wymiarów guza, zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie dla guzów litych (RECIST, ang. *Response Criteria In Solid Tumors*) [137].

Szczegółowa kwalifikacja pacjentów z NET obejmowała chorych:

- z nieoperacyjnym lub rozsianym guzem neuroendokrynnym,
- ze stwierdzonym dobrym wychwytem znacznika w komórkach guza,
- z prawidłowymi wartościami parametrów krwi: leukocyty WBC (ang. *white blood cells*) > 3000/ μl , płytki krwi PLT (ang. *platelets*) > 100 000/ μl ,
- z prawidłowymi wartościami parametrów biochemicznych (mocznik < 10 mmol/l, kreatynina < 160 $\mu\text{mol/l}$, GFR (ang. *glomerular filtration rate*) > 40 ml/min).

Do leczenia nie byli kwalifikowani chorzy:

- ze stwierdzoną mielosupresją,
- pacjentki w ciąży lub w okresie laktacji,
- chorzy z objawami uszkodzenia nerek.

U 2 osób wartość GFR wyjściowo była poniżej 40 ml/min (33 i 34 ml/min), jednak ze względu na znaczny rozsiew choroby i brak jakiegokolwiek alternatywnego leczenia zdecydowano o przeprowadzeniu radioterapii izotopowej.

Większość chorych (90,6%) miała stwierdzony rozsiew choroby, głównie w postaci przerzutów do wątroby. U trzech osób nie stwierdzono zmian przerzutowych, jednak guz był nieoperacyjny.

Zabieg operacyjny przed leczeniem znakowanym analogiem somatostatyny przeprowadzono u 14 kobiet (43,75%) i 12 mężczyzn (37,5%). Pozostałych 6 osób (18,75%) nie operowano (5 kobiet, 1 mężczyzna), z tego 3 osoby nie miały stwierdzonego rozsiewu choroby.

Część pacjentów miała przed leczeniem izotopowym podawaną chemioterapię, głównie Zanosar i 5-fluorouracyl (7 osób), ponadto stosowano etopozyd i cisplatynę (2 osoby), cisplatynę i vepezyd (1 osoba) oraz epirubicynę z cisplatyną, 5-FU i leukoworyną (1 osoba), u 2 kobiet stosowano radioterapię - w przypadku jednej było to naświetlanie oczodołów z powodu przerzutów do gałek ocznych, w przypadku drugiej była to miejscowa radioterapia przerzutu do ściany klatki piersiowej. Dziewięciu chorych otrzymywało Sandostatin LAR, celem złagodzenia objawów zespołu rakowiaka. Czas od podania ostatniej dawki chemioterapii w żadnym przypadku nie był krótszy niż 6 miesięcy (od 7 miesięcy do kilku lat wcześniej), natomiast w przypadku stosowania długodziałającej Sandostatin LAR czas pomiędzy podaniem zimnego analogu, a leczeniem izotopowym wynosił miesiąc.

Drugą grupę stanowiło 30 chorych (16 kobiet, 14 mężczyzn w wieku 41-82 lat) z potwierdzonym chłoniakiem nieziarnicznym CD20+ w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji z Ann Arbor, będących w okresie leczenia pod opieką Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W tej grupie chorych leczonych było 16 pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz 14 pacjentów z chłoniakiem płaszcza. Kwalifikacja chorych do leczenia była przeprowadzona w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym otrzymywali RIA w nawrocie choroby po nieskutecznej immunoterapii lub chemioterapii.

Pacjenci z chłoniakiem płaszczka otrzymywali Zevalin jako leczenie I linii, po uzyskaniu PR po leczeniu I lub II linii lub w momencie nawrotu choroby (po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego).

W przypadku chłoniaków grudkowych przed RIT stosowano różne schematy klasycznej chemioterapii. Każdy z chorych z chłoniakiem płaszczka otrzymywał poprzedzającą RIA chemioterapię wg schematu FCM (fludarabina-cyclofosfamid-mitoxantron) z/bez Rituximabu w liczbie 3-6 cykli. Po 3 cyklach odbywających się co 21 dni, następowała kwalifikacja do leczenia. Gdy chory nie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych dostawał kolejne cykle terapii. W przypadku gdy po wszystkich 6-ciu cyklach, nadal nie spełniał założonych kryteriów, leczenie nie było prowadzone. Czas od podania ostatniej dawki FCM wynosił 21 dni. Trzy cykle FCM otrzymało 6 osób (42,86%), 4 cykle podano 7 osobom (50%), natomiast 5 cykli FCM podano 1 osobie (7,14%).

Szczegółowe kryteria kwalifikacyjne dla chorych z chłoniakiem grudkowym obejmowały pacjentów z histologicznie potwierdzonym CD20+ chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości (w tym FL po transformacji), w III/IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których nie uzyskano efektów poprzednio prowadzonych terapii, w tym immunoterapii.

Do leczenia nie byli kwalifikowani chorzy:

- w I/II stopniu zaawansowania klinicznego,
- z nacieczeniem szpiku przez nacieki NHL > 25%,
- z obniżoną komórkowością szpiku kostnego,
- po wcześniejszej radioterapii obejmującej > „30%” powierzchni ciała,
- po wcześniejszej allo- lub autotransplantacji szpiku,
- z niskimi wartościami parametrów krwi: PLT < 100 000/ μ l, WBC < 2500 / μ l,
- z aktywną infekcją HBV, HCV, HIV,
- z nasiloną niewydolnością nerek lub wątroby,
- kobiety w ciąży.

W przypadku pacjentów z chłoniakiem płaszczka kwalifikacja odbywała się po spełnieniu następujących kryteriów:

- wiek pacjentów: 18 – 70 lat,
- histologicznie potwierdzony MCL w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego,

- pacjenci wcześniej nieleczeni lub chorzy w pierwszej wznowie lub PR po leczeniu pierwszego rzutu,
- chorzy, których nie można poddać wysokodawkowanej chemioterapii z procedurą auto SCT,
- ECOG < 2,
- w badaniu morfologii krwi: poziom neutrofilii (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) > 500/ μ l, płytki krwi (PLT) > 100 000/ μ l.

Po przeprowadzonym leczeniu chemioterapeutycznym FCM następowała właściwa kwalifikacja do RIA. Bezpośrednio przed podaniem Zevalinu konieczne było uzyskanie CR lub PR po 3-6 cyklach chemioterapii FCM +/-R oraz stwierdzenie:

- nacieczenia szpiku w badaniu fenotypowym nie większego niż 25%,
- braku powiększonych węzłów chłonnych o średnicy powyżej 30 mm,
- wielkości śledziony < 14 cm średnicy,
- braku masywnych zmian w lokalizacji pozawęzłowej (np. w ścianie przewodu pokarmowego),
- braku objawów niewydolności układu hemopoetycznego: w badaniu morfologii neutrofile (ANC) > 1500/ μ l, płytki krwi (PLT) > 100 000/ μ l, braku hypoplazji szpiku (ocenione w aspiracie lub trepanobiopsji).

U 1 osoby z FL wyjściowe wartości granulocytów wynosiły 1180/ μ l. Chora uzyskała częściową remisję po uprzednim leczeniu chemioterapeutycznym. Została zakwalifikowana w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie do leczenia. RIT otrzymała jako konsolidację efektu chemioterapii.

Brak nacieczenia szpiku stwierdzono u 61,54% chorych z NHL. Niewielkie zajęcie szpiku rzędu kilku procent występowało u 31,79%, natomiast większy stopień nacieczenia szpiku powyżej 10% występował u 6,67% chorych. Brak nacieczenia szpiku występował u 75% chorych z chłoniakiem grudkowym.

Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w leczeniu.

Ocena sprawności pacjentów z NET odbywała się wg indeksu Karnofskiego [158,159].

Tabela 12 przedstawia opis skali Karnofskiego oceniającej jakość życia i stan ogólny pacjentów z chorobą nowotworową kwalifikowanych do radioterapii.

Tabela 12. Opis skali Karnofskiego [158,159].

Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Ocena stanu ogólnego pacjentów z NHL odbywała się na podstawie skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Tabela 13 przedstawia ocenę stanu ogólnego i jakości życia pacjentów wg skali sprawności ECOG.

Tabela 13. Opis skali aktywności chorego ECOG [137].

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

U pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przeprowadzono:

- 1) Kwestionariusz osobowy, badanie fizykalne
- 2) Badania laboratoryjne
- 3) Badania obrazowe
 - a. badanie scyntygraficzne z [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate przed i po przeprowadzonym leczeniu,

- b. tomografia komputerowa (CT): badania wykonywane były przed (celem kwalifikacji do leczenia) i po przeprowadzonym leczeniu celem oceny odpowiedzi na leczenie
 - CT jamy brzusznej u wszystkich pacjentów,
 - CT klatki piersiowej w przypadku podejrzenia przerzutów odległych w tej lokalizacji lub gdy ognisko pierwotne występowało w obrębie klatki piersiowej - 6 chorych,
- c. endoskopia, endoskopowe USG (EUS) i śródoperacyjne USG (IOUS) u wybranych pacjentów zgodnie ze wskazaniami.

U pacjentów z chłoniakami przeprowadzono:

- 1) Badanie fizykalne
- 2) Badania laboratoryjne
- 3) Badania obrazowe: tomografia komputerowa (CT):
 - CT jamy brzusznej,
 - CT klatki piersiowej,

przed włączeniem do leczenia oraz po przeprowadzonym leczeniu, celem oceny odpowiedzi na zastosowaną terapię w schemacie co 3 miesiące do 1 roku (lub do czasu pojawienia się progresji).

Kwestionariusz osobowy

Badanie podmiotowe zostało rozszerzone o wypełnienie kwestionariusza, uwzględniającego dane zawarte w wywiadzie pacjenta:

1. wiek i płeć pacjenta
2. czas trwania choroby
3. objawy mogące wskazywać na czynność hormonalną guza
4. przebyte choroby oraz choroby współistniejące ze szczególnym uwzględnieniem innych chorób nowotworowych i chorób endokrynologicznych
5. prowadzone dotąd leczenie guza neuroendokrynnego
6. wszystkie aktualnie stosowane leki
7. używki
8. rodzinne obciążenie chorobami endokrynologicznymi i chorobami nowotworowymi.

Badania laboratoryjne

1. U 30 pacjentów z NET był oznaczony poziom chromograniny A (CgA) metodą ELISA (DAKO), (zakres normy 2-18 U/l) przed leczeniem oraz u 22 osób po leczeniu celem oceny czy nastąpi zmiana parametru po przeprowadzonym leczeniu, korelująca z pozytywną odpowiedzią na leczenie.
2. U pacjentów z rakowiakiem był oceniony poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w dobowej zbiorce moczu metodą kolorymetryczną (zakres normy 10-40 $\mu\text{mol}/24\text{h}$). Przed pomiarem przez 3-4 dni pacjenci stosowali dietę z wyłączeniem pokarmów bogatych w tyraminę oraz leków zgodnie z wytycznymi [57]. Chorzy otrzymali pisemną informację na temat diety.
3. U pacjentów z *insulinoma* oznaczono poziom insuliny i glukozy na czczo, wykonano test głodowy. Poziom insuliny oceniano metodą IRMA (Biosource) (zakres normy 1,0-25 $\mu\text{IU}/\text{ml}$).
4. U pacjentów z *gastrinoma* wykonano oznaczenie poziomu gastryny na czczo metodą RIA (zakres normy 0-60 pmol/l).
5. W przypadku podejrzenia ektopowego wydzielania hormonów wykonano dodatkowo odpowiednie oznaczenia (ACTH, rytm kortyzolu, GH).
6. U wszystkich pacjentów z NET przeprowadzono kontrolę parametrów morfologii krwi (WBC, PLT, Hb, RBC), zarówno przed - celem kwalifikacji do leczenia, jak i po przeprowadzonym leczeniu. Zakres normy wynosił: WBC - $4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$, PLT - $150-400 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC - $3,5-5,5 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb - 12,0 g/dl dla kobiet, 13,5 g/dl dla mężczyzn.
7. U wszystkich pacjentów z NET przeprowadzono analizę poziomu kreatyniny i GFR (ang. *glomerular filtration rate*), zarówno przed celem kwalifikacji do leczenia, jak i po przeprowadzonym leczeniu. Prawidłowa wartość kreatyniny wynosiła 45-97 $\mu\text{mol}/\text{l}$.

Wartość GFR była obliczana za pomocą formuły Cockcrofta-Gaulta:

$$c\text{-CLR} = 140 - \text{wiek}[\text{lata}] \times \text{masa ciała} [\text{kg}] \times 1.23 / \text{poziom kreatyniny} (\mu\text{mol}/\text{l}).$$

Wartości GFR dla osób z przewlekłą chorobą nerek oceniane były zgodnie z zaleceniami Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI).

Ponieważ wartość GFR została obliczona na podstawie wartości kreatyniny dlatego omówienie pacjentów przedstawiono jedynie na podstawie GFR.

Przewlekła choroba nerek wg wytycznych Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) to stan, w którym spełnione jest ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- uszkodzenie nerek utrzymujące się ≥ 3 miesiące, definiowane jako obecność czynnościowych lub strukturalnych nieprawidłowości nerek, z normalnym lub zmniejszonym GFR, co objawia się nieprawidłowościami morfologicznymi lub markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu, lub nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych
- GFR $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ przez ≥ 3 miesiące, z uszkodzeniem lub bez uszkodzenia nerek.

Stadia 2-5 przewlekłej choroby nerek odpowiadają określeniu przewlekłej niewydolności nerek (GFR $< 90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) [137]. W tabeli 14 przedstawiono stadia przewlekłej choroby nerek.

Tabela 14. Stadia przewlekłej choroby nerek [137].

	Charakterystyka wg K/DOQI	GFR [ml/min]
1	Uszkodz nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥ 90
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	60-89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30-59
4	Duże zmniejszenie GFR	15-29
5	Niewydolność nerek	< 15

8. U wszystkich chorych z NET wykonano oznaczenie stężenia ALAT w surowicy krwi. Wartości prawidłowe dla ALAT wynosiły 10-41 U/l.

Z analizowanych parametrów Hb, RBC, WBC, PLT, kreatynina i GFR były oceniane w 1, 5 i 12 dniu po każdym z 4 pierwszych cykli leczenia oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 6 do 12 miesiąca po terapii oraz w przypadkach chorych z dłuższym okresem obserwacji, po 18 miesiącach lub później od rozpoczęcia leczenia. Do oceny różnic w wartościach parametrów w kolejnych oznaczeniach wybrano najniższe wartości jednego z pomiarów przeprowadzonych po każdym z czterech cykli terapii i w oparciu o te parametry prowadzono analizę.

Wartości ALAT oceniano po 2 tygodniach, a następnie 1 raz w miesiącu przez okres pierwszych 12 miesięcy, oraz w przypadkach chorych z dłuższym okresem obserwacji, po 18 miesiącach lub później od rozpoczęcia terapii.

Przeprowadzono analizę poszczególnych parametrów pod kątem występujących zmian po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu oraz dawki łącznej. Dla poszczególnych oznaczeń obliczono wartość średnią w dniach analiz oraz średnią dawkę. Oceniano zmiany parametrów jakie występowały po podawaniu kolejnych cykli leczenia oraz zmiany występujące w ciągu kolejnych miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Oceniano zmiany parametrów w zależności od stosowanej wcześniej chemioterapii.

Przeprowadzono ocenę wpływu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy na pogorszenie się parametrów nerkowych u chorych z tymi obciążeniami leczonych znakowanym analogiem somatostatyny.

Przeprowadzono dodatkowo analizę poziomu chromograniny A w zależności od stosowania Sandostatin LAR.

Oceniano czas pojawienia się toksyczności hematologicznej po przeprowadzonym leczeniu oraz odsetek chorych, których problem ten dotyczy. Ze względu na to, że pogorszenie parametrów, związane z toksycznością stopnia 2, a przede wszystkim 3 według WHO dotyczyło głównie WBC i Hb, analizę przeprowadzono dla tych parametrów.

9. U chorych z chłoniakami nieziarniczymi oznaczono parametry morfotyczne krwi (Hb, WBC, ANC, PLT, RBC) przed leczeniem oraz po leczeniu w odstępach co 1-2 tygodnie przez 3 miesiące, do analizy uwzględniano oznaczenia wykonane co 1-2 tygodnie przez okres pierwszych 3 miesięcy, następnie przynajmniej raz w miesiącu przez okres obserwacji chorego (do momentu progresji lub do 2 lat w przypadku braku progresji). Prawidłowe wartości ANC - 2000-8000/ μ l, odsetek WBC - 60-70%.

10. Wykonano oznaczenie parametrów biochemicznych (poziomu kreatyniny, prób wątrobowych - ALAT).

Przeprowadzono analizę poszczególnych parametrów pod kątem występujących zmian po leczeniu.

Oceniano wpływ Zevalinu zastosowanego w różnych liniach leczenia na zmianę parametrów krwi.

Oceniano czy istnieją różnice między typami chłoniaków w odniesieniu do zmian parametrów krwi po przeprowadzonym leczeniu.

Oceniano zmiany analizowanych parametrów w zależności od stopnia nacieczenia szpiku.

Oceniano czas pojawienia się toksyczności hematologicznej po przeprowadzonym leczeniu oraz odsetek chorych, których problem ten dotyczy.

Poziom chromograniny A, 5-HIAA oznaczono w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ, stężenie insuliny w Pracowni Radioimmunologii Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego, a oznaczenie stężenia gastryny w Pracowni Radioimmunologii Katedry Fizjologii Collegium Medicum UJ w Krakowie. Oznaczenie parametrów biochemicznych wykonano w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ.

Z uwagi na odmienny charakter obu grup chorych i różnice wynikające z istoty choroby wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów z NET oraz z chłoniakiem przeanalizowano i przedstawiono oddzielnie.

Badania obrazowe

Badania scyntygraficzne

Badanie scyntygraficzne wykonano u wszystkich chorych z guzami neuroendokrynnymi z zastosowaniem znakowanego analogu somatostatyny, wykazującego powinowactwo, głównie do receptora somatostatyny typu 2. Badanie przeprowadzono co najmniej dwukrotnie. Pierwszy raz celem kwalifikacji pacjentów do leczenia izotopowego na podstawie dodatniego wyniku scyntygrafii receptorowej, która pokazywała miejsca gromadzenia znacznika w obrębie przerzutów (29 osób) oraz gromadzenie w obrębie nieoperacyjnego ogniska pierwotnego (3 osoby). Ponownie scyntyografię wykonano u 25 osób po zakończonym leczeniu izotopowym, celem oceny odpowiedzi na leczenie. Radioznacznik [^{99m}Tc -EDDA/HYNIC]octreotate przygotowywano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii CMUJ poprzez dodanie do zestawu zawierającego HYNIC-TATE ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acid (EDDA). Proces był przeprowadzany w warunkach sterylnych. Przygotowany preparat znakowano technetem o aktywności 1-1,5 GBq otrzymywanym z generatora molibdenowo-technetowego ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) w 1-2 ml eluatu (POLATOM Sp. z o.o). Gotowy preparat był następnie inkubowany w temperaturze 80°C przez 20 minut. Uzyskanie związku gotowego do podania pacjentowi następowało w wyniku reakcji redukcji nadtechnecjanu sodowego ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), otrzymanego z eluatu, poprzez kationy cynawe (Sn^{2+}) i reakcji zredukowanego ^{99m}Tc z HYNIC-TATE w obecności

koligandów tricine i EDDA. [^{99m}Tc -EDDA/HYNIC]octreotate był podawany pacjentom dożylnie. Aktywność otrzymywana przez chorych wynosiła 740 MBq.

Przed podaniem chorym znakowanego analogu przeprowadzano kontrolę czystości radiochemicznej związku z zastosowaniem pasków chromatograficznych ITLC-SG (Gelman). Preparat był podawany jedynie wówczas, gdy czystość radiochemiczna przekraczała 90%.

Protokół badania scyntygraficznego

Przygotowanie do badania scyntygraficznego rozpoczynało się 2 doby przed terminem badania. Celem ograniczenia zalegania izotopu w obrębie przewodu pokarmowego chorzy stosowali dietę płynną, a w dniu poprzedzającym badanie oraz w dniu badania przyjmowali środki przeczyszczające - glikol polietylenowy (Fortrans).

Chorzy, którzy przed lub po zastosowanym leczeniu izotopowym znakowanym analogiem somatostatyny otrzymywali, ze względu na objawy zespołu rakowiaka, długodziałający analog (Sandostatin LAR) mieli odstawiony ten preparat na miesiąc przed badaniem, a w razie konieczności, z powodu utrzymujących się objawów, podawano im krótkodziałające analogi do 48 godzin przed scyntyografią. Czas pomiędzy zakończonym leczeniem izotopowym, a wykonaną scyntyografią receptorową wynosił 1 miesiąc.

Wszyscy chorzy mieli wykonane badanie scyntygraficzne całego ciała - Whole Body (WB) - po upływie 1, 4 i 24 godzin od podania radioznacznika oraz dodatkowo badanie tomograficzne Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) jamy brzusznej po 4 godzinach. W przypadku gdy w badaniu whole body widoczne były niejednoznaczne ogniska gromadzenia znacznika w obrębie klatki piersiowej lub przy istnieniu patologii w tym rejonie, wykonywano dodatkowo SPECT klatki piersiowej. Badanie WB po 1 godzinie było przeprowadzane celem uniknięcia artefaktów związanych z jelitowym zaleganiem znacznika [160].

Technika badania scyntygraficznego

Badania scyntygraficzne wykonywano z zastosowaniem dwugłowicowej gamma kamery E.CAM 180 (Siemens) wyposażonej w równoległy kolimator niskoenergetyczny o wysokiej rozdzielczości (LEHR) dla ^{99m}Tc . Opracowanie danych odbywało się

z wykorzystaniem stacji procesingowej SyngoMI. Użyto modułu SyngoMI do fuzji „Image Registration”, a do analizy ilościowej „Volumetric Analysis”.

Badania WB wykonywano w projekcji przedniej (AP) i tylnej (PA) z zastosowaniem matrycy 256x1024 przy przesuwie stołu z prędkością 6-8 cm/min. U wszystkich chorych wykonano badanie SPECT jamy brzusznej, u niektórych pacjentów również projekcje SPECT innych obszarów zainteresowań wybranych narządów. Akwizycja SPECT została przeprowadzona metodą „step and shoot”, po orbicie Noncircular. Wykonano 128 projekcji w zakresie 360°, czas trwania pojedynczej projekcji 30 sekund. Dane akwizycyjne gromadzono na matrycy 128x128, a następnie wykonano rekonstrukcję metodą iteracyjną Flash 3Dtm (OSEM 3D, liczba iteracji 8, podzbiorów 4).

Tomografia komputerowa (CT)

Badania tomograficzne wykonywano przy użyciu 10-rzędowego spiralnego tomografu komputerowego Siemens Somatom Sensation 10 w I Pracowni TK Zakładu Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Protokół badania tomograficznego klatki piersiowej

Wykonywano badanie przed i po dożylnym podaniu kontrastu:

- parametry podawania kontrastu: objętość 80-100 ml, przepływ 2,5 ml/s, opóźnienie 30 s,
- parametry skanowania: napięcie lampy 120 kV, natężenie lampy 100 mAs, czas obrotu lampy 0,5 s, kolimacja warstwy 10 x 1,5 mm, przesuw stołu 15 mm,
- parametry rekonstrukcji: grubość warstwy 6 mm, odstęp rekonstrukcji 6 mm, kernel B41f oraz cienkie warstwy - grubość warstwy 2 mm, odstęp rekonstrukcji 2 mm, kernel B41f dla wtórnych rekonstrukcji w płaszczyznach strzałkowych i czołowych co 2 mm.

Protokół badania tomograficznego jamy brzusznej

Wykonywano badanie przed i wielofazowe po dożylnym podaniu kontrastu:

- parametry podawania kontrastu: objętość 100-120 ml, przepływ 4 ml/s, opóźnienie 25 s dla fazy tętnicznej, 60 s dla fazy żylniej,

- parametry skanowania: napięcie lampy 120 kV, natężenie lampy 140 mAs, czas obrotu lampy 0,5 s, kolimacja warstwy i przesuw stołu odpowiednio 5 x 3 mm i 18 mm dla fazy przed kontrastem, 10 x 0,75 mm i 7,5 mm dla fazy tętnicznej, 10 x 1,5 mm i 12 mm dla fazy żylniej,
- parametry rekonstrukcji: grubość warstwy 5 mm, odstęp rekonstrukcji 5 mm, kernel B31f oraz cienkie warstwy - grubość warstwy 2 mm, odstęp rekonstrukcji 2 mm, kernel B31f dla wtórnych rekonstrukcji w płaszczyznach strzałkowych i czołowych co 2 mm.

Badania tomograficzne wykonywano w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi oraz w grupie chorych z chłoniakiem. U wszystkich chorych z chłoniakami badanie wykonano przed kwalifikacją do RIA, celem oceny zaawansowania choroby i odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Po przeprowadzonej RIA wykonywano kontrolne badanie KT celem oceny odpowiedzi na leczenie izotopowe.

W grupie 32 chorych z NET wykonano badanie tomograficzne przed kwalifikacją do leczenia znakowanymi analogami somatostatyny, celem potwierdzenia progresji choroby widocznej w badaniu scyntygraficznym. Po przeprowadzonym leczeniu izotopowym w grupie 25 chorych wykonano badanie tomograficzne celem oceny odpowiedzi na leczenie.

Leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi

Dawka znakowanego analogu została obliczona dla każdego pacjenta, w przeliczeniu na powierzchnię ciała, z uwzględnieniem masy ciała i wzrostu pacjenta. Chorzy otrzymywali dawkę 7,4 GBq/m² (200 mCi/m²), rozłożoną na minimum 3 (2 osoby) i maksimum 7 cykli (1 osoba). Pozostałe 29 osób miało rozplanowane terapie na 4-5 cykli leczenia.

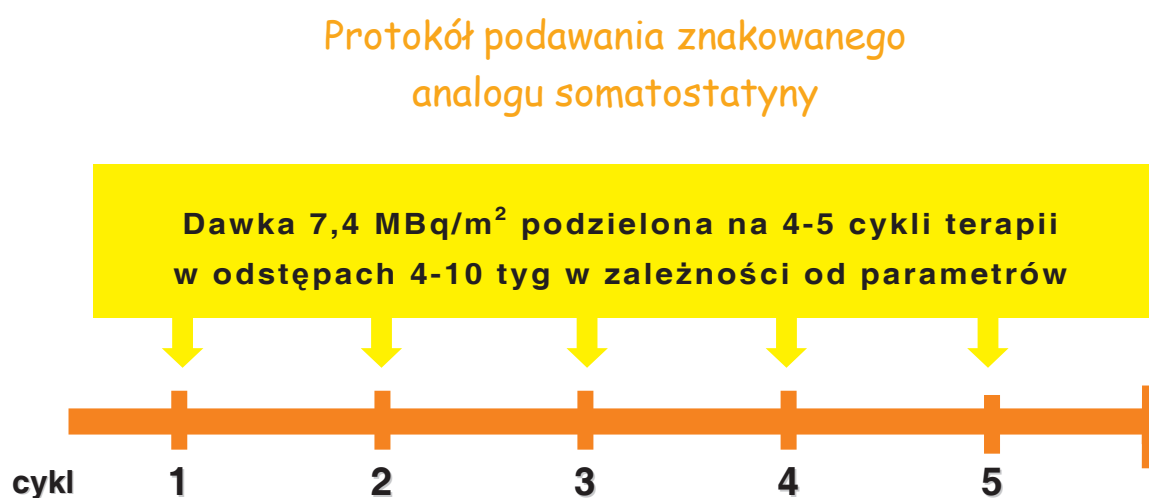
Najczęściej stosowaną dawką było 3,7 GBq (100 mCi) w pojedynczym cyklu leczenia. Kolejne cykle leczenia były powtarzane co 4-9 tygodni, najczęściej leczenie odbywało się co 6-7 tygodni, jednak ze względu na wartości parametrów krwi pacjentów była możliwość przesunięcia terapii o 1-2 tygodnie. Pierwszych 6 leczonych osób otrzymywało leczenie co 4-5 tygodni, kolejne osoby miały wydłużone przerwy między terapiami, co było związane z czasem potrzebnym na normalizację parametrów krwi.

Chorzy zakwalifikowani do leczenia pozostawali w dniu terapii na czczo. Przygotowywano 2 dostępy do naczyń obwodowych. Około 0,5 godziny przed rozpoczęciem terapii pacjenci otrzymywali Zofran (ondansetron) 8 mg i.v. w celu zapobiegania wymiotom. Następnie

w infuzji dożylniej podawano wlew aminokwasów Viamin 18 (zawierający argininę i lizynę), celem protekcji nerek przed napromienieniem. Jest to konieczne z uwagi na właściwości ligandu, który wydzielany jest na drodze filtracji kłębkowej, a następnie zwrótnie reabsorbowany w kanalikach proksymalnych, co może powodować wzmożone napromienienie nerek [161]. Wlew trwał przez 2 godziny. Po 2 godzinach wlewu chory w pompie infuzyjnej miał podawany analog somatostatyny, znakowany ^{90}Y -DOTATATE, produkowany w formie gotowego do podania preparatu przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów Otwock Świerk. Infuzja radioizotopu trwała 0,5 godziny. Jednocześnie przez cały czas odbywała się infuzja aminokwasów, która kończyła się po 8 godzinach. Po zakończeniu wlewu znakowanego analogu somatostatyny chory miał podawany 0,9% NaCl. Utrzymywanie dawki kumulacyjnej na takim poziomie zabezpiecza przed przekroczeniem dawki kumulacyjnej na nerki, wynoszącej 27 Gy [119,120,161].

Rycina 1 przedstawia schemat podawania znakowanego analogu somatostatyny w guzach neuroendokrynych.

Rycina 1. Protokół podawania ^{90}Y -DOTATATE.



Leczenie pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi

Dawka preparatu była obliczana na podstawie poziomu płytek krwi i masy ciała. Przy poziomie płytek $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ chory otrzymywał 15 MBq/kg m.c (0,4 mCi/kg m.c.). Przy poziomie płytek między 100 000 - 150 000/ μl chory otrzymywał 11 MBq/kg m.c. (0,3 mCi/kg m.c.). Dawka maksymalna wynosiła 1200 MBq [157].

RIA była poprzedzona przez podanie Rituximabu w dawce 250 mg/m² na tydzień przed leczeniem. W dniu terapii chory ponownie otrzymywał Rituximab w dawce 250 mg/m² na około 4 godziny przed podaniem Zevalinu. Premedykacja przeciwciałem jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek chłoniakowych przez Zevalin. Rituximab zmniejsza nieswoisty wychwyty przeciwciał monoklonalnych koniugowanych z ⁹⁰Y przez układ siateczkowo-śródbłonkowy i poprawia wnikanie leku do guza (zimne przeciwciała zajmują bardziej dostępne miejsca nowotworu) [11]. Zevalin jest produkowany przez firmę Schering. Przygotowanie preparatu, które polega na połączeniu, w prawidłowych proporcjach, wszystkich składników reakcji (octan sodu, przeciwciało ibritumomab tiuxetanu, bufor, itr), w zależności od aktualnej aktywności itru, odbywało się w Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego. Po przeprowadzeniu procedury znakowania trwającej około 60 minut każdorazowo odbywała się kontrola czystości radiochemicznej związku metodą chromatografii cienkowarstwowej (ITLC). Preparat mógł być podawany chorym, jeśli czystość radiochemiczna radioznacznika była wyższa niż 95%. Tabela 14 przedstawia procedurę znakowania Zevalinu.

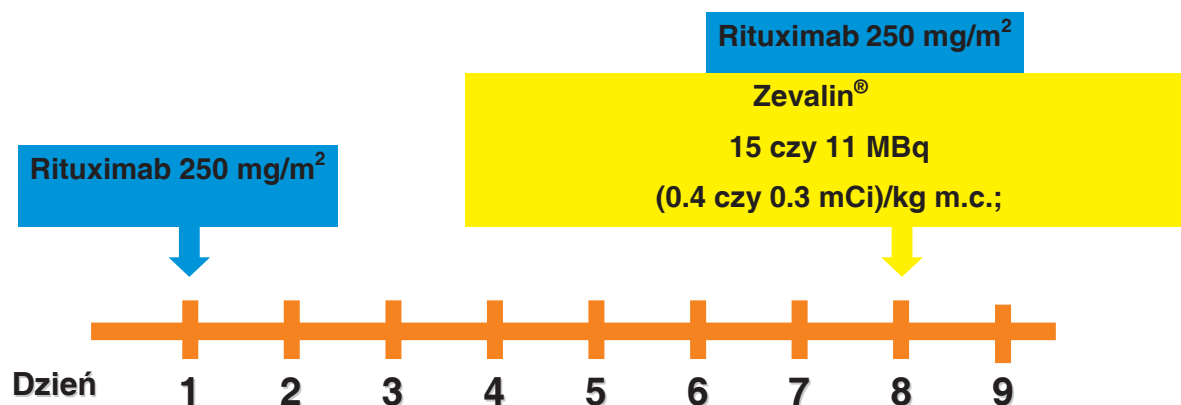
Tabela 15. Znakowanie Zevalinu, kolejność podawania składników reakcji, technika wykonania.

Substancja	Technika wykonania
1. Octan sodu	Rozprowadzamy po ściankach fiolki reakcyjnej
2. Itr	Z powodu niekorzystnego wpływu żelaza (igła strzykawki) szybko nabieramy, mierzymy aktywność i wstrzykujemy do fiolki reakcyjnej
3. Ibritumomab tiuxetan	Podczas wstrzyknięcia do fiolki reakcyjnej unikamy spienienia, nie wstrząsamy, delikatnie mieszamy roztwór obracając fiolkę
4. Bufor	Dodajemy po 5 minutach od podania przeciwciał. Stosujemy igłę odpowietrzającą. Nie wstrząsając mieszamy roztwór obracając fiolkę

W przypadku chłoniaka grudkowego leczenie odbywało się wg standardowego schematu radioimmunoterapii, z podaniem 2 dawek Rituximabu. Rycina 2 przedstawia schemat podawania Zevalinu w chłoniaku grudkowym (na podstawie materiałów rejestracyjnych preparatu).

Rycina 2. Protokół podawania Zevalinu.

Protokół podawania Zevalinu



Każdy chory z chłoniakiem Mantla otrzymywał chemioterapię FCM +/- Rituximab w liczbie 3-6 cykli co 21 dni. Po 3 cyklach odbywała się kwalifikacja do leczenia. Gdy chory nie

spełniał kryteriów kwalifikacyjnych dostawał kolejne cykle terapii. Jeśli nastąpił wzrost neutrofili $> 1500/\mu\text{l}$ lub poziomu płytek $> 100\,000/\mu\text{l}$ dawka Rituximabu ($250\text{ mg}/\text{m}^2$) poprzedzająca terapię Zevalinem była podana dożylnie w 21 dniu, licząc od początku ostatniego cyklu chemioterapii. Natomiast w przypadku, gdy nie nastąpił wzrost liczby neutrofili lub płytek, chorzy otrzymywali dodatkowo tzw. łączącą dawkę Rituximabu ($375\text{ mg}/\text{m}^2$) w 21 dniu ostatniego cyklu FCM, a kolejne podanie Rituximabu, już w standardowej dawce odbywało się po 21 dniach od pierwszego podania. W dniu podania RIA pacjent ponownie otrzymywał Rituximab do 4 godzin przed radioimmunoterapią.

Analiza badań obrazowych

Ocena pólnościowa i ilościowa obrazów scyntygraficznych

Analiza obrazów scyntygraficznych odbywała się przez ocenę ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w określonych narządach przez 2 niezależnych obserwatorów. Celem wyeliminowania wyników fałszywie dodatnich uwzględniono fizjologiczne gromadzenie się izotopu technetu w obrębie błony śluzowej, śluzówki przewodu pokarmowego, tarczycy, ślinianek, oraz możliwość zalegania izotopu w jelitach.

Stopień gromadzenia znacznika w obrębie guza oceniano poprzez stosunek guz/tło, zarówno dla zmian pierwotnych, jak i dla większości zmian przerzutowych (do 5 zmian o najwyższym wychwycie w danym narządzie) [129]. Analiza wskaźnika dotyczyła badania WB i SPECT, w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli po 4 godzinach i wyrażała stosunek średniej liczby zliczeń z obszaru zainteresowania (ROI, ang. *region of interest*) dla zmiany ogniskowej do średniej liczby zliczeń z obszaru tła.

Do analizy ilościowej wychwyty znacznika izotopowego w zmianach patologicznych przed i po terapii wykorzystano obrazy wykonane metodą SPECT. Oznaczono objętościowo region zainteresowania (ogniskowego wychwyty i tła). Aby dokonać analizy porównawczej scyntygrafii metodą SPECT dokonano fuzji obrazów przed terapią i po terapii. Umożliwiło to określenie identycznych objętościowych obszarów zainteresowania (VOI) dokładnie na poziomie porównywanych zmian. Jako region odniesienia zainteresowania oznaczono obszar zmiany przed terapią. Następnie do obliczenia stosunku guz/tło wykorzystano średnią liczbę zliczeń w zaznaczonych obszarach.

Dodatkowo wychwyty znacznika w okresie przed leczeniem były ocenione wizualnie na obrazach planarnych zgodnie z 4 stopniową skalą: niższy niż (stopień 1), równy z (stopień 2), wyższy niż (stopień 3) wychwyty w wątrobie i wyższy niż wychwyty w śledzionie i nerkach (stopień 4) [159].

Ocena jakościowa obrazów scyntygraficznych i tomograficznych

Ognisko gromadzenia znacznika w określonym, typowym miejscu, po wykluczeniu fizjologicznego gromadzenia izotopu technetu, było uznawane za zmianę patologiczną w badaniu scyntyigrafii receptorowej. Dodatkowo celem eliminacji artefaktów, wynikających z zalegania izotopu w obrębie jelit, po 1 godzinie przeprowadzano ponowną analizę scyntygraficzną po upływie 4 godzin. W przypadku badania KT guzy neuroendokryne cechują się obecnością charakterystycznego wzmocnienia w fazie tętnicznej po podaniu kontrastu.

Badania SRS i KT były wykonywane przed planowanym leczeniem izotopowym oraz po jego zakończeniu. Kwestią najbardziej istotną przed rozpoczęciem leczenia izotopowego była ocena progresji choroby stwierdzana na podstawie obecności ognisk przerzutowych, widocznych w badaniu scyntygraficznym oraz w badaniu KT, jak również zwiększenie rozmiarów guza, stwierdzone w badaniu tomograficznym. Typowym narządem, w którym w szczególności oceniano obecność zmian była wątroba. Za wynik **prawdziwie dodatni** uznawano zgodność wyniku scyntyigrafii, określającej obecność ognisk przerzutowych czy miejsc wznowy, z innymi badaniami obrazowymi czy z wynikiem badań histopatologicznych wykonanych z tych zmian. Spójność badań pozwoliła na kwalifikację chorych do leczenia izotopowego znakowanymi analogami somatostatyny. Natomiast po przeprowadzonym leczeniu była możliwa rzetelna ocena odpowiedzi na terapię wg kryteriów RECIST.

W przypadku nie wykazania w badaniu scyntygraficznym zmian, potwierdzonych innymi badaniami lokalizacyjnymi czy badaniem histopatologicznym wynik scyntyigrafii uznano za **falszywie ujemny**. W guzach neuroendokrynych istnieje możliwość utraty lub zmiany ekspresji receptorów somatostatynowych, przy progresji choroby czy po zastosowanej chemioterapii. Ta sytuacja może tłumaczyć ujemne wyniki scyntyigrafii receptorowej na tym etapie choroby.

Ogniska gromadzenia znacznika, które nie zostały potwierdzone w badaniu KT i zweryfikowane histopatologicznie zostały uznane za **falszywie dodatnie**. Przy kwalifikacji

do leczenia, bez weryfikacji ponownymi badaniami obrazowymi, taki wynik scyntygrafii uniemozliwial zastosowanie terapii.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie guzów neuroendokrynych

Odbywała się zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST):

CR (ang. *complete response*) – ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych

PR (ang. *partial response*) – zmniejszenie o co najmniej 30% sumy wymiarów zmian mierzalnych, utrzymujących się przez co najmniej 4 tygodnie

PD (ang. *progresion disease*) – powiększenie się jednej lub więcej zmian o więcej niż 20%, lub pojawienie się nowych zmian

SD (ang. *stabilisation disease*) – stabilizacja choroby – stan pośredni między remisją a progresją [137].

Ocena odpowiedzi na leczenie chłoniaków nieziarnicznych

Odbywała się zgodnie z kryteriami International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. Kryteria obejmują wszystkie typy odpowiedzi CR, CRu - odpowiedź kliniczna niepotwierdzona (ang. *CR unconfirm*), SD, PD, nawrót.

Za remisję całkowitą (CR) uznaje się

1. całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby, występujących przed terapią oraz normalizację aktywności LDH w surowicy,
2. wielkość węzłów chłonnych, które w najdłuższym wymiarze nie przekraczają 1,5 cm dla węzłów, a których wymiary sprzed leczenia wynosiły > 1,5cm; natomiast dla węzłów o wymiarach 1,1-1,5 cm sprzed leczenia powinna nastąpić regresja ze zmniejszeniem rozmiarów do 1 cm,

3. wielkość śledziony, która w obrazie USG czy KT jest prawidłowa, śledziona nie może być badalna palpacyjnie w czasie badania fizykalnego, bez zmian ogniskowych;
4. jeśli w szpiku przed leczeniem były nacieki chłoniaka, w kolejnych badaniach histologicznych powinno się obserwować ustąpienie zmian.

Za remisję całkowitą niepotwierdzoną (CRu) uznaje się spełnienie wymienionych kryteriów CR, ale jednocześnie występowanie przynajmniej 1 z wymienionych objawów

1. węzły chłonne przekraczają wymiar 1,5 cm, lecz zmniejszyły się o > niż 75% w porównaniu do węzłów sprzed terapii,
2. ocena histologiczna szpiku jest niepewna ze względu na obecność zwiększonego odsetka komórek limfoidalnych lub występowania ich agregatów bez atypii cytologicznej.

Za remisję częściową (PR) uznaje się

1. zmniejszenie powiększonych węzłów chłonnych lub ich pakietów o > 50%
2. brak zwiększenia pozostałych węzłów chłonnych
3. brak nowych zmian chorobowych
4. brak zmian w innych narządach
5. zmniejszenie wymiarów powiększonej wątroby i śledziony o > 50%.

Za stabilizację choroby (SD) uznaje się

mniejszą regresję niż w przypadku PR, jednak bez cech progresji.

Za progresję choroby (PD) uznaje się

1. powiększenie węzłów chłonnych wcześniej zajętych o $\geq 25\%$
2. pojawienie się nowych zmian w trakcie, czy po zakończeniu terapii

Za nawrót uznaje się

pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie wymiarów narządów wcześniej zajętych o $\geq 25\%$ u chorych z CR czy CRu [162].

Ocena nasilenia objawów ubocznych

Ocenę stopnia nasilenia działań niepożądanych przeprowadzono zgodnie z kryteriami WHO.

Tabela 16 przedstawia ocenę stopnia nasilenia działań niepożądanych dla parametrów morfologii krwi zgodnie z WHO.

Tabela 16. Ocena stopnia nasilenia działań niepożądanych zgodnie z WHO.

Parametry krwi	Stopnie toksyczności				
	0	1	2	3	4
leukocyty [x10 ³ /μl]	> 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
granulocyty [x10 ³ /μl]	> 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
płytki [x10 ³ /μl]	> 100 000	75 - 99 000	50 - 74 000	25 - 49 000	< 25 000
hemoglobina [g/dl]	>12 kobiety	10 – 12 kobiety	8 – 9,9	6,5 – 7,9	< 6,5
	> 13,5 mężczyźni	10 – 13,5 mężczyźni			

ANALIZA STATYSTYCZNA

1. Badane grupy scharakteryzowano za pomocą statystyk opisowych dla zmiennych o charakterze ciągłym (wiek, Hb, PLT, WBC, RBC, ANC, GFR, kreatynina, ALAT, aktywność izotopu), podając w tabelach wartości: liczebność (N), średnią, medianę (ME), odchylenie standardowe (SD), błąd standardowy (SE), minimum i maksimum. Natomiast dla zmiennych kategoryzowanych (linia leczenia, zastosowanie chemioterapii i Sandostatin LAR dla guzów, towarzyszące objawy) użyto tabel wielodzielczych, w których przedstawiono liczebność (N) oraz odsetek (%) osób w danej grupie, a pozostałe zmienne tj. płeć, rodzaj guza, rodzaj chłoniaka, stopień nacieczenia szpiku, stopień zaawansowania klinicznego chłoniaka oraz skala aktywności chorego zostały przedstawione w formie opisowej.
2. Na podstawie histogramów oraz wyników testu W Shapiro-Wilka oceniono normalność rozkładów zmiennych ciągłych. Zmienne o rozkładzie normalnym analizowano testami parametrycznymi, a zmienne nieprezentujące rozkładu normalnego testami nieparametrycznymi.
3. Do porównania 2 grup pod względem zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym użyto testu T, natomiast dla zmiennych ciągłych nieprezentujących rozkładu normalnego użyto testu Manna-Whitneya, porównanie kilku grup wykonano za pomocą testu ANOVA rang Kruskala-Wallis i testu mediany.
4. Do oceny różnic w kolejnych pomiarach zastosowano test ANOVA z powtarzalnymi pomiarami dla zmiennych o rozkładzie normalnym, a różnice średnich wewnątrz grupy oceniono testem HSD Tukeya, natomiast do oceny zmiennych ciągłych nieprezentujących rozkładu normalnego użyto testu ANOVA Friedmana.
5. Dla uzyskania pojedynczych różnic kolejnych pomiarów w stosunku do wartości wyjściowych zastosowano test kolejności par Wilcoxa.
6. Istotność różnic w częstości występowania cechy jakościowej (uzyskanie remisji) względem innej danej jakościowej (leczenie Zevalinem w pierwszej linii w stosunku do leczenia w kolejnych cyklach) oceniano testem Chi-kwadrat Pearsona oraz dodatkowo testem Fishera, Yatesa i McNemara dla małych liczebności w grupach.
8. Ocenę szansy przeżycia zaprezentowano za pomocą wykresu funkcji przeżycia Kaplana-Meiera, natomiast różnice między grupami pod względem czasu przeżycia oceniono testem F Coxa lub testem log rank w zależności od liczebności grup.

9. Oceny występowania korelacji między zmiennymi o charakterze ciągłym nie spełniających kryteriów rozkładu normalnego dokonano za pomocą testu korelacja Rang Spearmana.

Wyniki prezentowano w tabelach i na wykresach.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA PL (6.0).

WYNIKI LECZENIA

Ze względu na brak różnic między kobietami i mężczyznami w zakresie wyjściowych parametrów biochemicznych i morfologii krwi oraz zmniejszające się liczebności w grupach chorych z NET i NHL dalsze analizy przeprowadzono łącznie.

Charakterystyka populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi

Badana grupa liczyła 32 pacjentów, w tym 19 kobiet (59,37%) i 13 mężczyzn (40,62), z rozpoznaniem guza neuroendokrynnego. Średni wiek w badanej grupie wynosił $58,03 \pm 10,75$ lat (średni wiek kobiet $59,31 \pm 11,24$ lat, średni wiek mężczyzn $56,15 \pm 10,13$ lat), najmłodsza osoba miała 37 lat, najstarsza 75 lat. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wiekiem kobiet i mężczyzn w całej grupie chorych z NET. Średnia masa ciała w grupie mężczyzn wynosiła 77,07 kg, średni wzrost 175 cm, natomiast w grupie kobiet średnia masa ciała wynosiła 58,15 kg, natomiast średni wzrost 161 cm. W populacji mężczyzn znalazło się 11 (84,61%) z indeksem Karnofskiego >70 oraz 2 (15,38%) z indeksem Karnofskiego ≤ 70 . W populacji kobiet znalazło się 15 (78,94%) z indeksem Karnofskiego >70 oraz 4 (21,05%) z indeksem Karnofskiego ≤ 70 . Łącznie 26 osób (81,25%) miało indeks Karnofskiego >70 , natomiast 6 osób (18,75%) indeks Karnofskiego ≤ 70 .

Biorąc pod uwagę pochodzenie guzów z różnego odcinka jelita wyróżniono następujące typy guzów w populacji kobiet i mężczyzn: w populacji mężczyzn znalazło się 6 guzów typu *foregut* (46,14%), wśród nich występowały 2 guzy trzustki, co stanowi 15,38% z całej grupy, 5 guzów typu *midgut* (38,46%) oraz 2 guzy typu *hindgut* (15,38%). W populacji kobiet znalazło się 12 guzów typu *foregut* (63,15%), wśród nich występowało 8 guzów trzustki, co stanowi 42,1% z całej populacji oraz 6 guzów typu *midgut* (31,57%). Ponadto w populacji kobiet występowała 1 osoba (5,26%), z guzem neuroendokrynnym o nieznanym punkcie wyjścia. Nie stwierdzono osoby z guzem typu *hindgut*. Razem guzy typu *foregut* stanowiły 56,25%, z czego nieco więcej niż połowa to guzy trzustki (57,48%), guzy typu *midgut* 34,37%, guzy typu *hindgut* 6,25%, guz o nieznanym punkcie wyjścia 3,125%. Średni wiek chorych z guzami typu *foregut* wynosił $53,11 \pm 7,73$ lat, z tego z guzami trzustki $60,33 \pm 11,85$ lat, z guzami typu *midgut* $60 \pm 9,8$ lat, z guzami typu *hindgut* $54 \pm 24,04$ lat. Pacjentka z NET o nieznanym punkcie wyjścia miała 68 lat. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wiekiem chorych w różnych typach guzów.

Wśród guzów typu *for gut* stwierdzono 9 guzów trzustki: 2 *glukagonoma*, 2 *gastrinoma*, 1 *insulinoma*, 5 guzów niewydzielających, ponadto 2 guzy NET żołądka, 5 guzów NET oskrzela oraz 1 NET dwunastnicy. Wśród guzów *midgut* występowało 6 guzów kąticy oraz 5 guzów jelita cienkiego. Wśród guzów *hindgut* występowały 2 guzy odbyticy.

W tabeli 17 przedstawiono częstość stosowania chemioterapii oraz bioterapii w populacji kobiet i mężczyzn.

Tabela 17. Częstość stosowania chemioterapii i bioterapii w populacji kobiet i mężczyzn.

	Mężczyźni		Kobiety		Razem	
	N	%	N	%	N	%
Chemioterapia						
tak	7	53,84	4	21,05	11	34,37
nie	6	46,15	15	78,94	21	65,62
Sando-LAR						
nie	9	69,23	14	73,68	23	71,87
tak	4	30,76	5	26,31	9	28,12

N - liczba, nie-brak stosowania terapii, tak-stosowanie terapii

Przeprowadzono analizę najczęściej występujących objawów. Przynajmniej jedną z wymienianych najczęściej dolegliwości (biegunka, *flush*, skurcz oskrzeli) zgłaszało 21 osób (65,6%). W tabeli 18 przedstawiono analizę częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn.

Tabela 18. Analiza częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn przed leczeniem.

Objawy	Mężczyźni		Kobiety		Razem	
	N	%	N	%	N	%
Biegunka						
tak	5	38,46	9	47,36	14	43,75
nie	8	61,54	10	52,64	18	56,25
Ogółem	13	100,00	19	100,00	32	100,00
Flush						
tak	7	53,84	6	31,57	13	40,62
nie	6	46,16	13	68,43	19	59,38
Ogółem	13	100,00	19	100,00	32	100,00
Skurcz oskrzeli						
tak	1	7,69	2	10,52	3	9,37
nie	12	92,31	17	89,48	29	90,63
Ogółem	13	100,00	19	100,00	32	100,00

Ocena zmian analizowanych parametrów u chorych z guzami neuroendokrynnymi po przeprowadzonym leczeniu izotopowym.

Wartości wyjściowe erytrocytów, hemoglobiny, leukocytów, płytek krwi, kreatyniny, GFR, ALAT.

Dla Hb rozkład wartości spełniał kryteria dla rozkładu normalnego, zaś dla zmiennych PLT, WBC, RBC, kreatyniny, GFR i ALAT nie spełniał kryteriów dla rozkładu normalnego. W tabeli 19 przedstawiono wyjściowe wartości parametrów analizowanych w badaniu.

Tabela 19. Wyjściowa analiza parametrów krwi, kreatyniny, GFR i ALAT.

	Średnia	ME*	Min	Max	SD**
ALAT [U/l]	30,53	20,00	7,00	167,00	35,57
GFR [ml/min]	93,09	87,06	32,87	170,31	34,47
PLT [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	299,03	253,50	145,00	780,00	146,63
RBC [$\times 10^6/\mu\text{l}$]	4,31	4,40	3,00	5,47	0,55
WBC [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	6,80	6,00	3,07	14,00	2,64
Hb [g/dl]	12,40	12,30	7,50	16,80	2,01
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	74,25	75,14	22,1	114,92	21,21

*ME - mediana

**SD - odchylenie standardowe

Jak przedstawiono w tabeli wyjściowa maksymalna wartość ALAT wynosiła 167 U/l. W całej badanej grupie 2 osoby miały wartości ALAT powyżej normy i oba wyniki były powyżej 100 U/l (157 U/l, 167 U/l). Maksymalne wyjściowe wartości kreatyniny wynosiły 114,92 $\mu\text{mol/l}$, w całej grupie 4 osoby miały te wartości powyżej normy (101,66; 103,42; 113,15; 114,92 $\mu\text{mol/l}$). U 2 osób wartość GFR wyjściowo była poniżej 40 ml/min (33 i 34 ml/min), ponadto wartości poniżej 60ml/min występowały u 2 osób (49, 43 ml/min). U pozostałych osób wyjściowe wartości GFR były wyższe. Minimalne wartości Hb wynosiły poniżej 7,5 g/dl, w całej badanej grupie wyjściowe wartości poniżej 10 g/dl występowały u 3 osób (7,5 oraz u 2 osób 9,3 g/dl). Minimalne wyjściowe wartości leukocytów wynosiły 3070/ μl , w całej badanej grupie wyjściowe wartości poniżej 4000/ μl występowały u 2 osób (3070/ μ i 3700/ μl). Minimalne wyjściowe wartości erytrocytów wynosiły 3000000/ μl , na takim poziomie przed leczeniem występowały u 1 osoby. Wyjściowe wartości płytek krwi u wszystkich osób były prawidłowe.

Analiza dawki ^{90}Y -DOTATATE

W tabeli poniżej przedstawiono analizę 4 pierwszych dawek i ocenę dawki sumarycznej w grupie chorych z NET.

Tabela 20. Charakterystyka dawek znakowanego analogu somatostatyny podawanego chorym w trakcie terapii.

	N [liczba]	Średnia [GBq]	ME [GBq]	Min [GBq]	Max [GBq]	SD [GBq]
dawka całkowita	32	11,38	13,32	2,22	17,76	4,23
dawka 1	32	3,00	3,7	1,48	3,7	0,79
dawka 2	29	3,45	3,7	1,11	3,7	0,64
dawka 3	25	3,23	3,7	2,22	3,7	0,60
dawka 4	22	3,11	3,7	1,11	4,44	0,81

Zmniejszenie liczby osób, które w kolejnych cyklach otrzymywały leczenie wynikało z faktu, że po pierwszej terapii zmarły 3 osoby i 2 cykl leczenia był podany jedynie 29 osobom. Trzecią serię leczenia otrzymało 25 osób, ponieważ po 2-gim cyklu leczenia zmarły kolejne 3 osoby, 1 osoba do czasu obserwacji miała podane 2 cykle leczenia. Czwartego cyklu terapii nie otrzymało 3 chorych - 1 na skutek wcześniejszego zgonu, 2 kolejne osoby zakończyły terapię na 3 cyklach.

Tolerancja leczenia

Nie stwierdzono istotnych powikłań w trakcie prowadzonego leczenia. U 6 osób (18,75%) w trakcie wlewu aminokwasów występowały nudności i wymioty, ustępujące po zakończeniu infuzji. U 3 osób nudności utrzymywały się jeszcze 2-3 dni po przeprowadzonym leczeniu.

Objawy kliniczne po przeprowadzonym leczeniu

W tabeli 21 przedstawiono analizę częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn po leczeniu.

Tabela 21. Analiza częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn po leczeniu.

Objawy	Mężczyźni		Kobiety		Razem	
	N	%	N	%	N	%
Biegunka						
tak	3	23,1	3	15,8	6	18,8
nie	10	76,9	16	84,2	26	81,2
Ogółem	13	100,00	19	100,00	32	100,00
Flush						
tak	2	15,4	3	15,8	5	15,6
nie	11	84,6	16	84,2	27	84,4
Ogółem	13	100,00	19	100,00	32	100,00

Terapia z wykorzystaniem znakowanych analogów somatostatyny spowodowała ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby u wszystkich chorych, którzy uzyskali częściową regresję oraz u chorych ze stwierdzoną stabilizacją choroby.

Wartości WBC, RBC, Hb, PLT, kreatyniny, GFR, ALAT w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.

ALAT

Wyjściowe wartości ALAT a kolejne pomiary

W tabeli 22 przedstawiono wartości mediany i średniej dla ALAT przed i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

Tabela 22. Wartości mediany i średniej dla ALAT przed i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

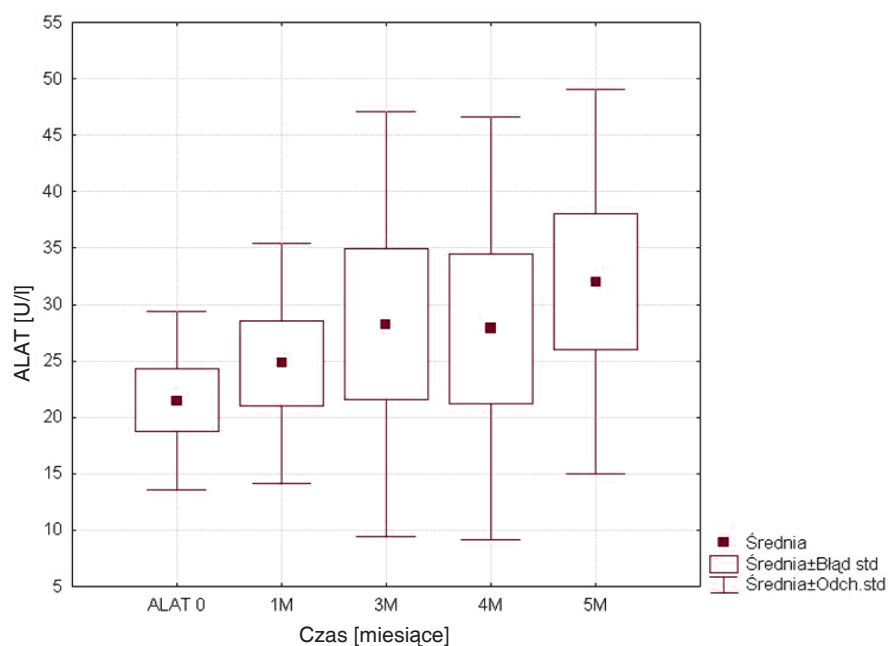
ALAT [U/l] Czas	Me	Średnia	SD	SE*	Min	Max
0 tygodni	20,00	30,53	35,57	6,28	7,00	167,00
2 tygodnie	21,00	25,91	14,95	3,26	9,00	71,00
4-6 tygodni	26,00	43,21	47,60	9,92	11,00	215,00
8 tygodni	22,50	49,55	72,14	17,00	11,00	272,00
3 miesiące	22,00	27,85	17,83	3,89	9,00	76,00
4 miesiące	25,00	29,58	18,38	4,45	9,00	72,00
5 miesięcy	25,00	30,09	14,72	4,44	15,00	60,00
6 miesięcy	32,00	31,09	12,90	3,89	14,00	50,00
7 miesięcy	37,00	34,00	17,72	5,90	15,00	68,00
8 miesięcy	24,00	28,25	16,06	5,68	11,00	52,00
9 miesięcy	28,00	25,33	11,23	6,48	13,00	35,00
10 miesięcy	18,00	18,00	11,31	8,00	10,00	26,00
12 miesięcy	22,50	24,30	12,36	3,91	12,00	56,00
19 miesięcy	29,00	29,20	9,28	4,15	19,00	39,00
2 lata	28,50	36,66	19,12	7,80	21,00	69,00

* błąd standardowy

Na rycinie 3 przedstawiono wyjściowe wartości ALAT oraz zmiany parametru uzyskane w kolejnych oznaczeniach od rozpoczęcia leczenia.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami stężenia **ALAT** przed leczeniem, 4-6 tygodni, 3 miesiące oraz 4 i 5 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

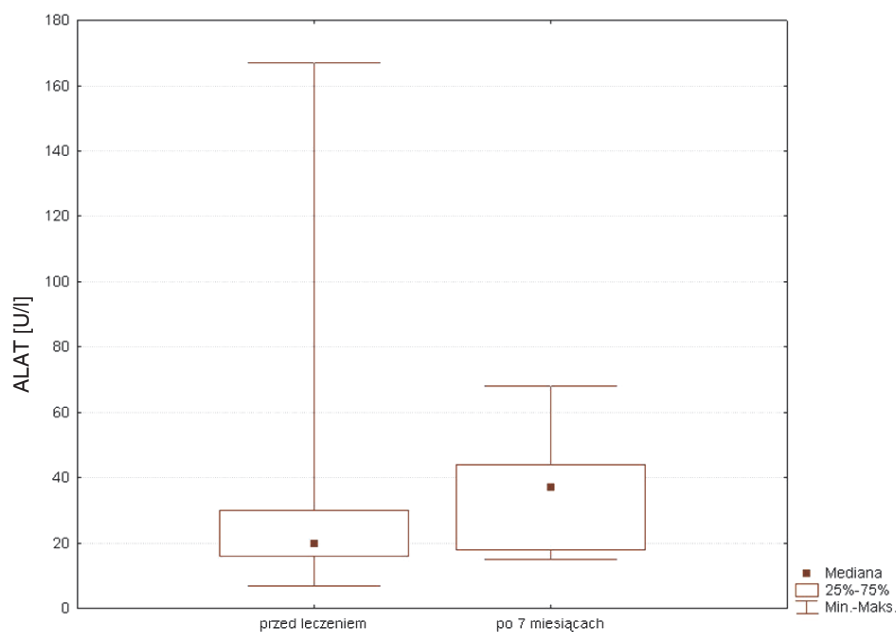
Rycina 3. Średnie wartości ALAT przed leczeniem i wartości w kolejnych pomiarach.



test Friedmana

Na rycinie 4 przedstawiono wyjściowe wartości mediany ALAT oraz wartości uzyskane po 7 miesiącach.

Rycina 4. Wartości mediany dla ALAT przed leczeniem i po 7 miesiącach ($p < 0,03$).



test Wilcoxona

W badanej grupie stwierdzono statystycznie istotną różnicę między wyjściową wartością stężenia **ALAT** w surowicy, a wartością oznaczoną w 7 miesiącu od momentu rozpoczęcia terapii ($p < 0,03$). W tej grupie wartości stężenia **ALAT** w 7 miesiącu u 3 osób były powyżej normy (44, 48, 68 U/l), u pozostałych osób były one równe lub wyższe od wartości wyjściowych, ale mieściły się w zakresie normy.

Wyjściowe wartości **ALAT** były podniesione u 2 osób (157, 167 U/l). W kolejnych oznaczeniach widoczny był u nich wzrost parametru po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii (215, 272 U/l), a następnie jego obniżenie w dalszych oznaczeniach.

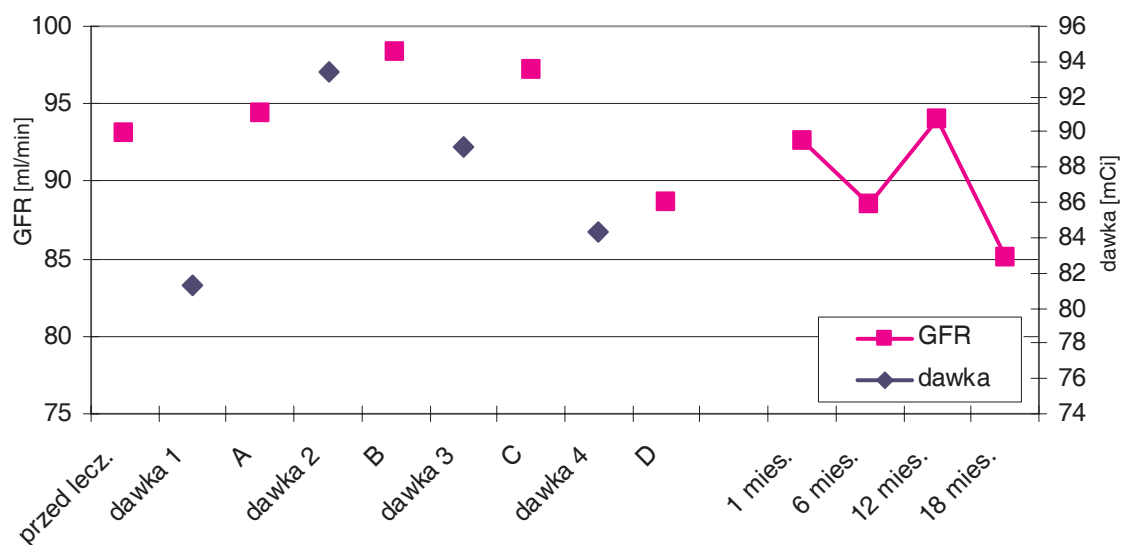
Wzrost stężenia **ALAT** w surowicy po przeprowadzonym leczeniu przy prawidłowej wartości wyjściowej był widoczny u 13 osób, z tego u 2 osób po miesiącu od rozpoczęcia leczenia poziom **ALAT** był wyższy od 100 U/l (144, 215 U/l), wartość pomiaru kontrolnego była znacznie niższa, zbliżona do górnej granicy normy. U pozostałych osób stwierdzano przejściowy wzrost stężenia **ALAT** (między 45-76 U/l), w różnych okresach od rozpoczęcia terapii.

GFR

Średnie wartości GFR a średnia dawka

Na rycinie 5 przedstawiono średnie wartości **GFR** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Najwyższa otrzymana dawka w II cyklu leczenia nie spowodowała spadku średnich wartości **GFR**. Po otrzymaniu IV cyklu nastąpił spadek średnich wartości **GFR** z wartości wyjściowej 93,09 ml/min do 88,6 ml/min oraz do 88,55 ml/min po 6 miesiącach leczenia. Po 18 miesiącach widoczny był ponowny spadek średnich wartości **GFR**.

Rycina 5. Średnie wartości GFR przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości GFR a kolejne pomiary

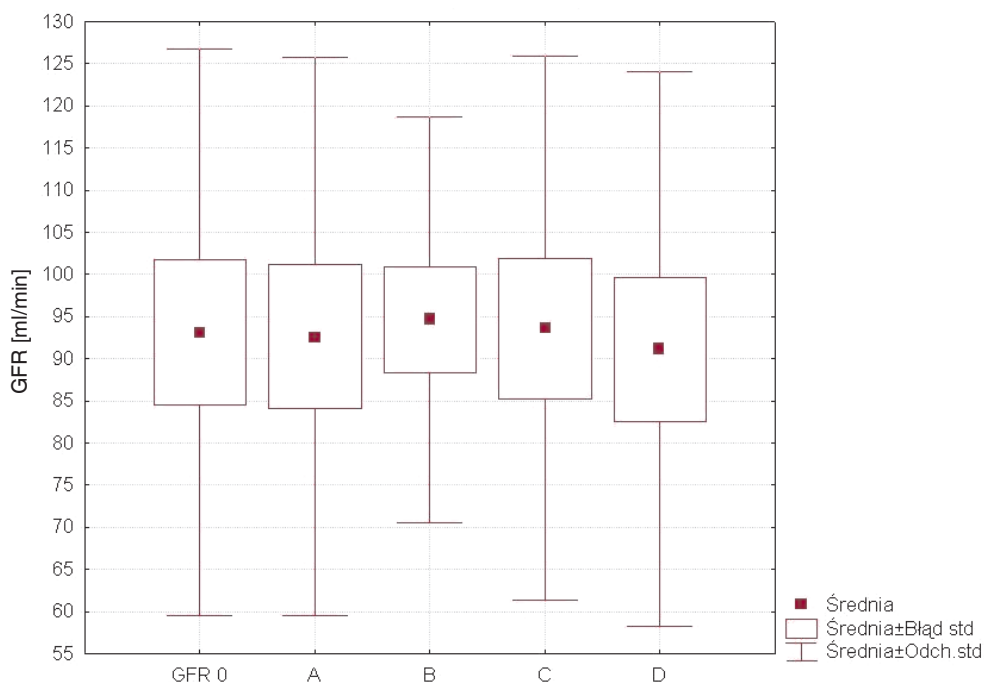
W tabeli 23 przedstawiono wartości mediany i średniej dla GFR przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

Tabela 23. Wartości mediany i średniej dla GFR przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

Czas \ GFR [ml/min]	Me	Średnia	SD	SE	Min	Max
0 tygodni	87,05	93,09	34,47	6,09	32,86	170,30
1 dzień po I dawce	87,95	91,17	41,08	10,97	39,75	187,83
5 dzień po I dawce	90,46	92,42	27,59	6,02	47,47	170,76
12 dzień po I dawce	105,74	98,17	22,47	8,49	67,34	122,39
1 miesiąc	91,77	92,54	25,65	5,46	35,10	158,26
1 dzień po II dawce	100,01	102,12	37,65	8,41	32,66	162,22
5 dzień po II dawce	98,65	97,55	21,57	5,39	61,03	152,06
12 dzień po II dawce	87,56	82,85	24,30	7,01	35,48	128,07
1 dzień po III dawce	96,76	99,40	35,62	9,19	55,93	184,76
5 dzień po III dawce	91,87	103,43	38,65	15,77	64,48	170,76
12 dzień po III dawce	87,95	89,83	16,77	4,84	64,48	126,89
1 dzień po IV dawce	84,49	87,26	19,38	5,84	60,17	120,47
5 dzień po IV dawce	80,89	92,07	26,22	9,27	72,77	151,06
12 dzień po IV dawce	85,49	94,57	36,00	10,85	54,61	181,78
6 miesiąc	85,34	88,55	18,57	4,37	61,03	125,22
12-13 miesiąc	87,80	93,99	18,74	5,92	72,93	125,34
18 miesiąc	86,01	85,06	19,25	7,27	63,98	121,55

Na rycinie 6 przedstawiono wyjściowe średnie wartości GFR oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 12 dni po każdym z IV pierwszych cykli terapii.

Rycina 6. Średnie wartości GFR przed leczeniem i zmiany parametru w kolejnych pomiarach w trakcie leczenia.



test Friedmana

A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami **GFR** zmierzonymi przed leczeniem i w kolejnych pomiarach kontrolnych przeprowadzanych w trakcie leczenia.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami **GFR** zmierzonymi przed leczeniem i w pomiarach kontrolnych przeprowadzanych w kolejnych miesiącach po przeprowadzonym leczeniu.

Wyjściowe wartości GFR poniżej 90 ml/min miało 19 osób. U 4 osób zostały one ocenione jako stopień 3 przewlekłej choroby nerek. U dwóch z nich były one niższe niż 40 ml/min (33, 34 ml/min). Przez okres obserwacji w 1 przypadku GFR uległ poprawie i został oceniony jako 2 stopień przewlekłej choroby nerek, u drugiej osoby nie nastąpiła zmiana. U pierwszej z opisywanych osób zmiana parametru nastąpiła w 5 dniu drugiego cyklu leczenia, wartość stopniowo wzrastała przez okres 6 miesięcy, ale nie uległa pełnej normalizacji. Obserwacja w obu przypadkach nie jest kompletna z powodu śmierci obu tych

osób (1 z osób zgon z powodu zawału mięśnia serca). U kolejnych 2 osób z wyjściowymi parametrami GFR 49 ml/min i 43 ml/min, w drugim przypadku wykazano stopniowy wzrost wartości GFR, jednak przez okres obserwacji nie oceniono go jako stopień 2 przewlekłej choroby nerek. Natomiast u pierwszego chorego w 1 dniu po drugim cyklu leczenia nastąpił największy spadek GFR do wartości 33 ml/min, a potem niewielki wzrost do wartości 38 ml/min. Okres obserwacji z powodu śmierci chorych na skutek progresji choroby wynosił odpowiednio 3 i 4 miesiące.

U 2 osób zaobserwowano spadek wartości GFR w stosunku do już obniżonej wartości wyjściowej w trakcie przeprowadzonego leczenia, u jednej z nich GFR z wartości 74,8 ml/min, przejściowo obniżył się do 55,93 ml/min w 1 dniu trzeciego cyklu leczenia, po czym następował wzrost wartości GFR. Pomiar kontrolny wykonany w 5 dniu po trzeciej terapii wynosił 77,5 ml/min, a w 12 dniu 81,42 ml/min. U drugiej osoby GFR z wartości wyjściowej 71,48 ml/min, obniżył się do 54,62 ml/min w 12 dniu po IV cyklu leczenia, była to zarazem jej najniższa wartość. Pomiar kontrolny wynosił 85,14 ml/min. U żadnej z tych osób nie nastąpiło pogorszenie diurezy. Chorzy ci nie otrzymywali dodatkowego leczenia. U 4 osób GFR z prawidłowej wartości wyjściowej obniżył się o 22%, 6%, 24% i 16%, odpowiednio w dwóch pierwszych przypadkach w pierwszym dniu po I cyklu terapii, w pierwszym dniu po II cyklu terapii oraz po pierwszym miesiącu terapii. U każdego z tych chorych kontrolny pomiar był wyższy. U pozostałych osób nie obserwowano istotnego obniżenia wartości GFR w stosunku do poziomu wyjściowego.

W 18 miesiącu od rozpoczęcia leczenia średnia wartość GFR wynosiła 85,06 ml/min.

GFR u osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą

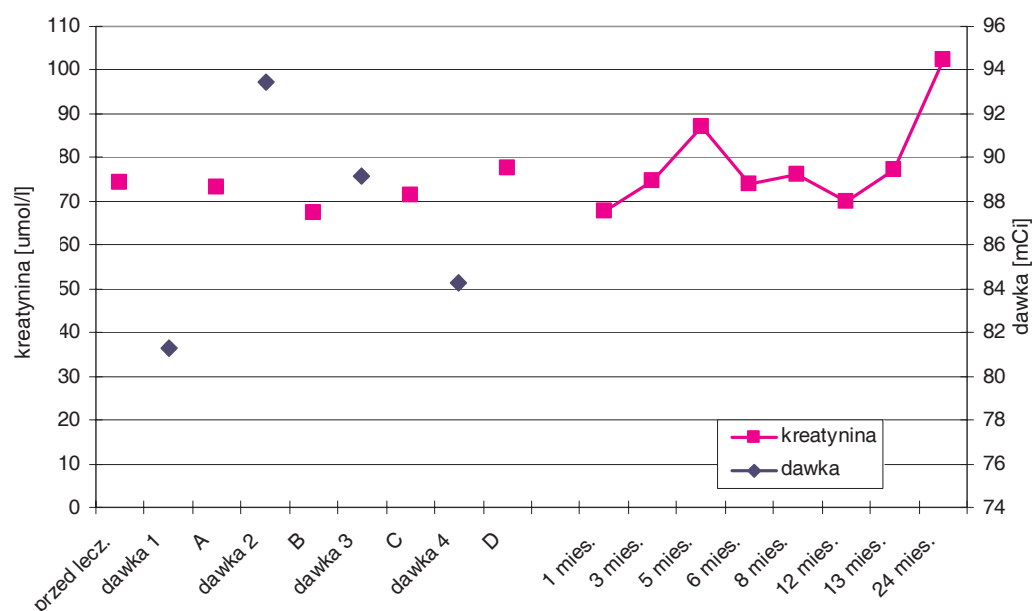
Przeprowadzono ocenę wpływu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy (7 osób nadciśnienie, 3 osoby cukrzyca, 3 osoby nadciśnienie i cukrzyca) na pogorszenie się parametrów GFR u chorych z tymi obciążeniami. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wartościami mediany dla chorych, u których występowało nadciśnienie tętnicze i cukrzyca oraz wartościami mediany dla chorych bez dodatkowego obciążenia nerek.

Kreatynina

Średnie wartości kreatyniny a średnia dawka

Na rycinie 7 przedstawiono średnie wartości **kreatyniny** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Największą dawkę pacjenci otrzymali w II cyklu terapii. Nie wpłynęło to na wzrost wartości kreatyniny, również łączna dawka nie zmieniła w istotny sposób wartości parametru. Wzrost wartości widoczny był w 24 miesiącu od rozpoczęcia leczenia, jednak analiza dotyczyła 6 osób, z których u trzech wartości kreatyniny przekraczały 100 $\mu\text{mol/l}$ (103,42; 106,96; 155,58 $\mu\text{mol/l}$).

Rycina 7. Średnie wartości kreatyniny przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości kreatyniny a kolejne pomiary

W tabeli 24 przedstawiono wartości mediany i średniej dla kreatyniny przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

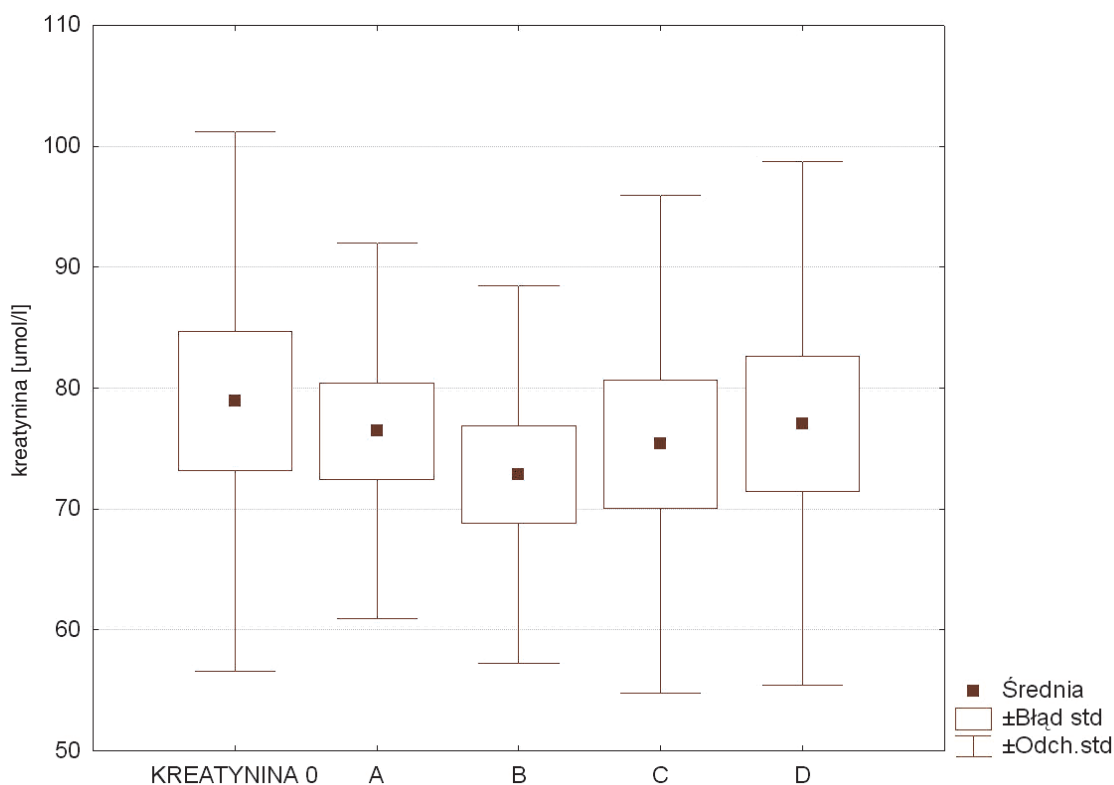
Tabela 24. Wartości mediany i średniej dla kreatyniny przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

Kreatynina [mg/dl] Czas	ME	średnia	SD	SE
0 tygodni	74,25	73,37	21,21	3,53
1 dzień po I cyklu	73,37	71,60	17,68	4,42
5 dzień po I cyklu	70,72	68,95	15,02	3,53
12 dzień po I cyklu	76,02	71,60	12,37	4,42
1 miesiąc	68,95	67,18	18,56	3,53
1 dzień po II cyklu	65,41	67,18	17,68	3,53
5 dzień po II cyklu	64,53	66,30	17,68	4,42
12 dzień po II cyklu	70,72	74,25	14,14	3,53
1 dzień po III cyklu	64,53	71,60	24,75	6,18
5 dzień po III cyklu	60,99	64,53	11,49	4,42
12 dzień po III cyklu	70,72	74,25	15,91	4,42
1dzień po IV cyklu	70,72	76,90	14,14	3,53
5 dzień po IV cyklu	70,72	74,25	22,98	7,07
12 dzień po IV cyklu	81,32	76,90	15,91	4,42
2 miesiąc	68,95	71,60	15,02	3,53
3 miesiąc	74,25	74,25	16,79	4,42
4 miesiąc	76,90	70,72	17,68	4,42
5 miesiąc	89,28	86,63	19,44	6,18
6 miesiąc	75,14	73,37	16,79	3,53
7miesiąc	73,37	73,37	19,44	7,07
8 miesiąc	75,14	76,02	15,02	6,18
9 miesiąc	81,32	81,32	18,56	8,84
11miesiąc	65,41	78,67	30,05	15,02
12 miesiąc	74,25	69,83	15,02	6,18
13 miesiąc	66,30	76,90	39,78	17,68
15miesiąc	72,48	83,09	24,75	14,14
18-20 miesiąc	95,47	108,73	40,66	20,33
24 miesiąc	103,42	101,66	33,59	15,02

Na rycinie 8 przedstawiono wyjściowe średnie wartości kreatyniny oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach od rozpoczęcia leczenia.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami **kreatyniny** zmierzonymi przed leczeniem i w pomiarach kontrolnych po podaniu kolejnych cykli leczenia.

Rycina 8. Średnie wartości kreatyniny przed leczeniem oraz zmiany wartości kreatyniny w kolejnych pomiarach.



test Friedmana

A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Kreatynina u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią

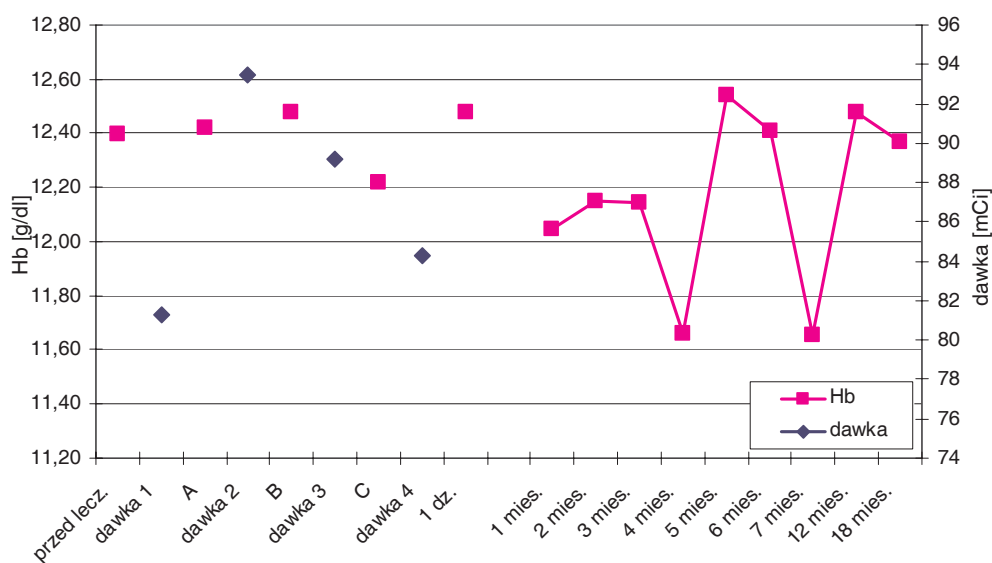
Wykazano statystycznie istotne różnice dla **kreatyniny** w oznaczeniach przeprowadzonych po 1 miesiącu (ME=76,90 µmol/l średnia=80,44 µmol/l SE=5,30 vs ME=57,46 µmol/l średnia=61,88 µmol/l SE=4,42 $p<0,03$), w 1 dniu po podaniu II cyklu leczenia (ME=83,09 µmol/l średnia=82,21 µmol/l SE=7,07 vs ME=55,69 µmol/l średnia=62,76 µmol/l SE=3,53 $p<0,04$), w 1 dniu po podaniu III cyklu chemioterapii (ME=79,56 µmol/l średnia=83,09 µmol/l SE=6,18 vs ME=58,34 µmol/l średnia=63,64 µmol/l SE=5,30 $p<0,01$) oraz po 8 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (ME=83,98 µmol/l średnia=87,51 µmol/l SE=5,30 vs ME=63,64 µmol/l średnia=63,64 µmol/l SE=3,53 $p<0,04$) u osób, u których wcześniej stosowano chemioterapię w stosunku do osób, u których chemioterapii nie podawano.

Hemoglobina

Średnie wartości hemoglobiny a średnia dawka

Na rycinie 9 przedstawiono średnie wartości **Hb** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Największy spadek średnich wartości Hb widoczny jest po 4 i 7 miesiącu od rozpoczęcia leczenia, z utrzymaniem średnich wartości nieznacznie poniżej normy.

Rycina 9. Średnie wartości Hb przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości hemoglobiny a kolejne pomiary.

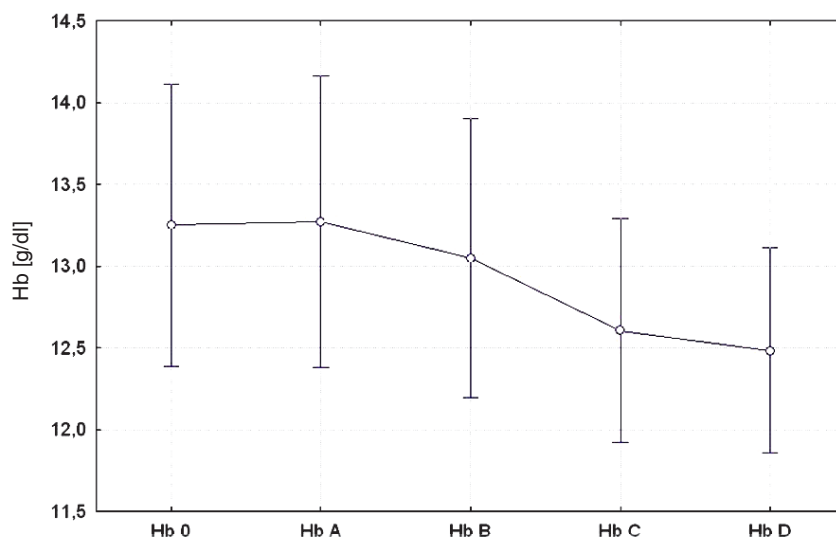
W tabeli 25 przedstawiono średnie wartości Hb przed, w trakcie i po leczeniu.

Tabela 25. Średnie wartości hemoglobiny przed, w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.

Czas \ Hemoglobina [g/dl]	średnia	SD	ME	SE
0 tygodni	12,40	2,01	12,30	0,35
1 dzień po I cyklu leczenia	12,34	2,15	12,35	0,50
5 dzień po I cyklu leczenia	12,28	2,18	12,55	0,46
12 dzień po I cyklu leczenia	12,39	1,93	12,40	0,58
1 miesiąc	12,04	1,96	12,65	0,38
1 dzień po II cyklu leczenia	12,67	1,75	12,37	0,35
5 dzień po II cyklu leczenia	12,38	1,87	12,80	0,48
12 dzień po II cyklu leczenia	12,25	2,12	12,70	0,53
1 dzień po III cyklu leczenia	12,22	1,78	12,40	0,39
5 dzień po III cyklu leczenia	12,23	1,52	12,30	0,42
12 dzień po III cyklu leczenia	12,31	1,73	12,70	0,44
1 dzień po IV cyklu leczenia	12,16	1,43	12,00	0,39
5 dzień po IV cyklu leczenia	12,52	1,32	12,70	0,39
12 dzień po IV cyklu leczenia	12,61	0,79	12,65	0,23
2 miesiąc	12,15	1,74	12,20	0,39
3 miesiąc	12,14	1,41	12,40	0,34
4 miesiąc	11,65	1,51	12,10	0,39
5 miesiąc	12,54	1,07	12,80	0,31
6 miesiąc	12,40	1,67	12,25	0,41
7 miesiąc	11,65	1,38	11,10	0,52
12-13 miesiąc	12,48	1,13	12,40	0,35
18-20 miesiąc	12,37	2,85	11,80	0,90

Na rycinie 10 i 11 przedstawiono wyjściowe średnie wartości hemoglobiny oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 12 dni po każdym z 4 pierwszych cykli terapii i w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 10. Średnie wartości hemoglobiny przed leczeniem oraz zmiany wartości uzyskane w kolejnych pomiarach po otrzymaniu czterech pierwszych cykli leczenia ($p < 0,02$).

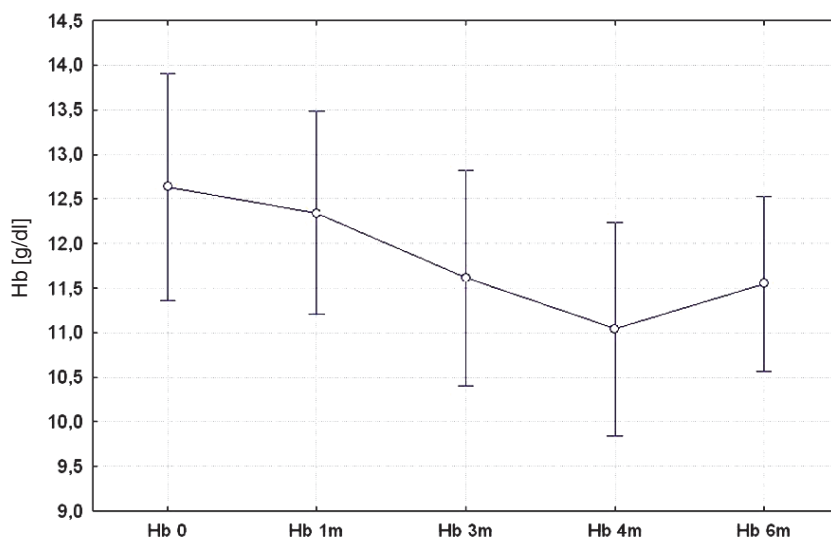


analiza ANOVA dla powtarzalnych pomiarów
A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Statystycznie istotną różnicę wykazano między kolejnymi średnimi wartościami **hemoglobiny** po podaniu czterech cykli leczenia ($p < 0,02$).

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między wyjściową średnią wartością hemoglobiny a wartością średnią po podaniu I cyklu leczenia ($p < 0,04$), która może warunkować wystąpienie istotności dla całego modelu.

Rycina 11. Średnie wartości hemoglobiny przed leczeniem oraz zmiany wartości uzyskane w kolejnych pomiarach w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,01$).



analiza ANOVA dla powtarzalnych pomiarów

Istotną statystycznie różnicę wykazano między kolejnymi średnimi wartościami **hemoglobiny** oznaczonymi w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,01$).

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między wyjściową średnią wartością hemoglobiny a wartością średnią po 4 miesiącu leczenia ($p < 0,01$), która może warunkować wystąpienie istotności dla całego modelu.

U 2 osób w trakcie prowadzonego leczenia wystąpił 3 stopień toksyczności dla hemoglobiny. W miesiąc po leczeniu toksyczność 3 stopnia według WHO wystąpiła u osoby z wyjściowym poziomem Hb-12,1 g/dl. Niestety dalsza obserwacja została zakończona z powodu śmierci chorego. Najniższa wartość Hb dla 2 miesiąca wynosiła 8,6 g/dl. Wartość wyjściowa dla tej pacjentki to 10,7 g/dl. W pierwszym dniu po III cyklu leczenia doszło u niej do spadku poziomu Hb do wartości 7,9 g/dl, pomiar kontrolny wynosił 10,4 g/dl. W grupie osób z niższymi wartościami Hb w 2 miesiącu od rozpoczęcia terapii znalazły się ponadto 2 inne osoby z wartościami poniżej 10g/dl. Jedna z nich miała Hb-9,7 g/dl, przy wartości wyjściowej 12,3 g/dl. Spadek poziomu Hb rozpoczął się u niej już po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Poprawa parametru do wartości powyżej 11 g/dl nastąpiła po 12 miesiącach, najniższa wartość wynosiła 9,1 g/dl. Obniżone parametry nie przedkładały się na pogorszenie stanu klinicznego chorej. Drugi pacjent miał w tym okresie Hb-9,9 g/dl,

z wyjściową wartością 10,7 g/dl. Najniższą wartość u tego pacjenta stwierdzono już w pierwszym cyklu leczenia i był to nieznaczny spadek do 9,1 g/dl, bez towarzyszących objawów klinicznych.

W trzecim miesiącu wartości Hb poniżej 10 g/dl były widoczne jedynie u 2 osób (9,1; 9,5 g/dl). Jedna z nich była omówiona powyżej, druga osoba miała wartość wyjściową wynoszącą 11 g/dl. Była to najniższa wartość Hb u tej pacjentki, pozostałe oznaczone parametry były wyższe.

W ciągu kolejnych miesięcy widoczny był wzrost wartości Hb, tylko pojedyncze osoby miały toksyczność 2 stopnia według WHO.

W 18 miesiącu od rozpoczęcia terapii wystąpił spadek wartości Hb do poziomu 8,2 g/dl, u osoby, której wartość wyjściowa wynosiła 9,3 g/dl. Był to przejściowy spadek poziomu hemoglobiny obserwowany w tak długim okresie czasie od rozpoczęcia terapii u tego pacjenta. U pozostałych osób wartości przekraczały 11 g/dl.

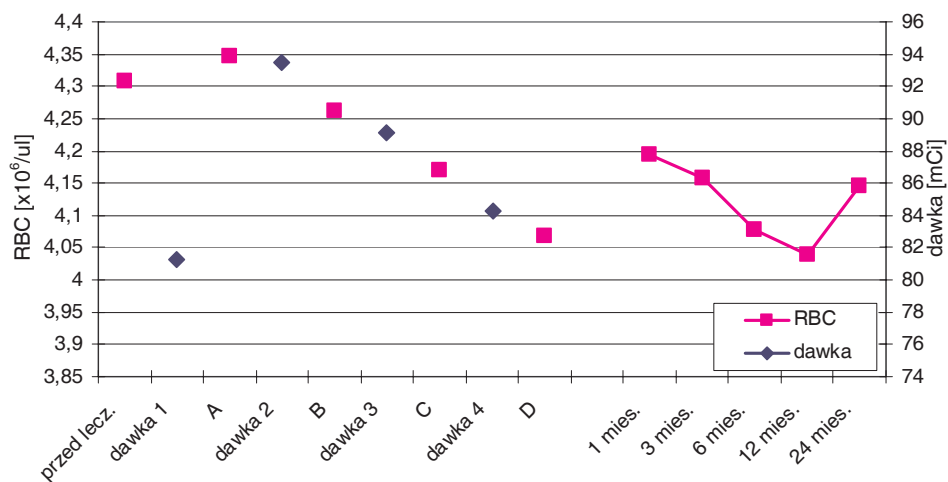
Biorąc pod uwagę osoby, u których wyjściowo poziom hemoglobiny był niższy od 10 g/dl pacjent z Hb-7,5 g/dl, po największym spadku Hb do wartości 7,0 g/dl w 1 dniu po pierwszym cyklu leczenia, w miesiąc po leczeniu miał już wartości wyższe 9,1 g/dl. U pozostałych 2 osób z wartościami wyjściowymi poniżej 10 g/dl, jedna miała przejściowy spadek wartości Hb do poziomu 8,1 g/dl w 5 dniu drugiego cyklu leczenia, ale dalsze oznaczenia były wyższe, natomiast u drugiej kolejne wartości Hb były wyższe od poziomu wyjściowego.

Erytrocyty

Średnie wartości erytrocytów a średnia dawka

Na rycinie 12 przedstawiono średnie wartości **RBC** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Nie wykazano wpływu terapii na obniżenie średnich wartości RBC poniżej normy.

Rycina 12. Średnie wartości RBC przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości erytrocytów a kolejne pomiary

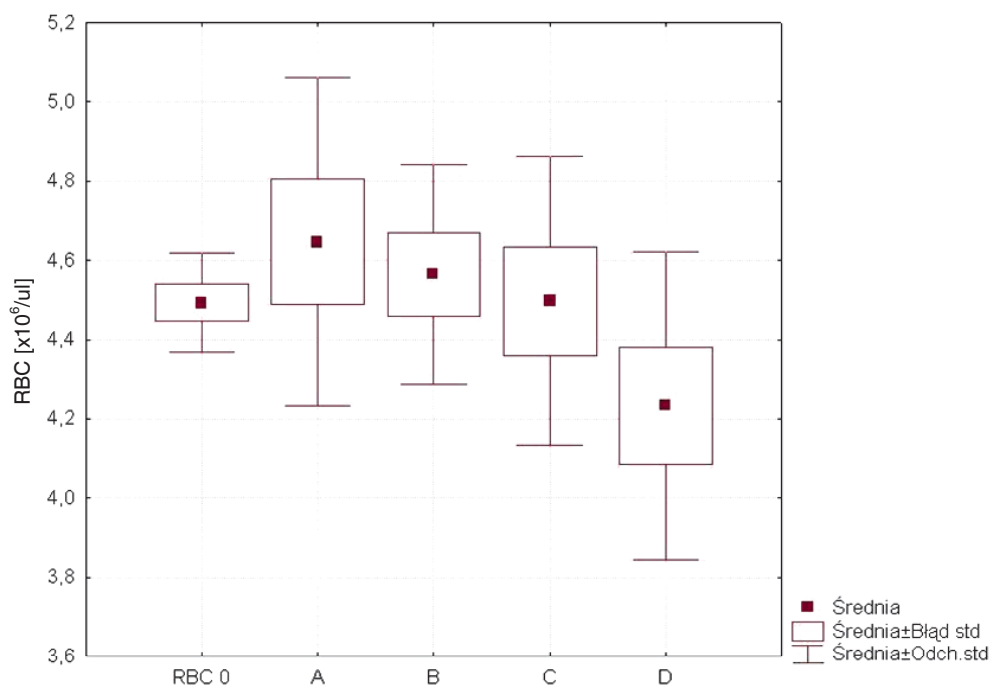
W tabeli 26 przedstawiono wartości mediany i średniej dla RBC oznaczone w kolejnych pomiarach przed, w trakcie i po leczeniu.

Tabela 26. Wartości mediany i średniej dla RBC przed, w trakcie i po leczeniu.

RBC [x10 ⁶ / μl] Czas	ME	średnia	SD	SE	min	max
0 tygodni	4,40	4,30	0,55	0,09	3,00	5,47
1 dz po I cyklu	4,44	4,30	0,65	0,15	2,51	5,31
5 dz po I cyklu	4,29	4,32	0,63	0,14	2,67	5,75
12 dz po I cyklu	4,49	4,58	0,54	0,19	3,79	5,39
1 miesiąc	4,31	4,19	0,69	0,13	2,42	5,33
1 dz po II cyklu	4,25	4,33	0,63	0,17	3,31	5,90
5 dz po II cyklu	4,33	4,25	0,59	0,17	3,12	5,27
12 dz po II cyklu	4,39	4,29	0,52	0,21	3,42	4,78
1 dz po III cyklu	4,16	4,12	0,50	0,15	3,18	4,96
5 dz po III cyklu	4,37	4,16	0,65	0,21	3,05	4,89
12 dz po III cyklu	4,21	4,10	0,62	0,25	2,96	4,70
1 dz po IV cyklu	4,15	4,05	0,53	0,18	3,30	4,79
5 dz po IV cyklu	3,95	3,96	0,47	0,16	3,06	4,60
12 dz po IV cyklu	3,96	4,05	0,66	0,22	2,83	4,79
2 miesiąc	4,23	4,26	0,53	0,10	3,14	5,27
3 miesiąc	4,15	4,15	0,54	0,11	2,75	4,96
4 miesiąc	4,21	4,12	0,60	0,13	2,77	5,04
5 miesiąc	4,13	4,13	0,35	0,08	3,63	4,87
6 miesiąc	4,09	4,07	0,62	0,14	2,89	5,70
7 miesiąc	3,49	3,59	0,50	0,15	2,85	4,45
8 miesiąc	4,23	4,09	0,61	0,24	3,24	4,88
9 miesiąc	4,14	4,12	0,51	0,22	3,38	4,66
11miesiąc	4,20	4,21	0,36	0,16	3,67	4,58
12miesiąc	3,96	4,03	0,63	0,26	3,23	5,09
13miesiąc	3,71	3,72	0,46	0,19	3,09	4,43
18-19miesiąc	4,54	4,11	0,65	0,29	3,29	4,62
24miesiąc	3,54	4,14	1,12	0,50	3,47	6,12

Na rycinie 13 i 14 przedstawiono wyjściowe średnie wartości RBC oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 12 dni po każdym z 4 pierwszych cykli terapii i w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 13. Średnie wartości RBC przed leczeniem i zmiany parametru po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny.

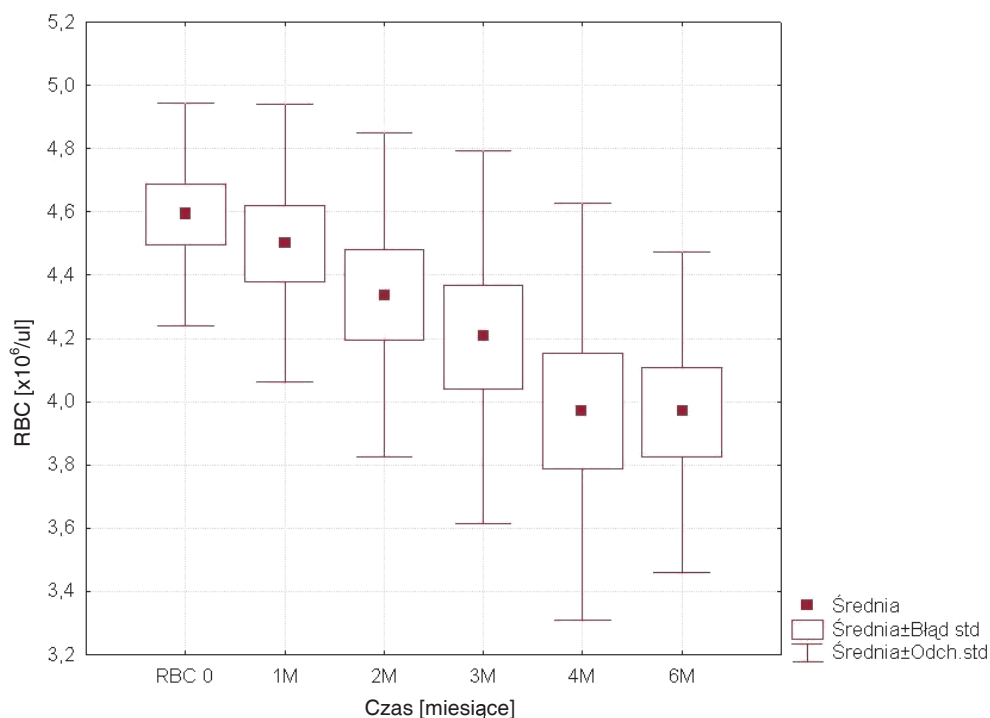


test Friedmana

A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między średnimi wartościami **RBC** po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny.

Rycina 14. Średnie wartości RBC przed leczeniem oraz zmiany parametru w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu ($p < 0,001$).



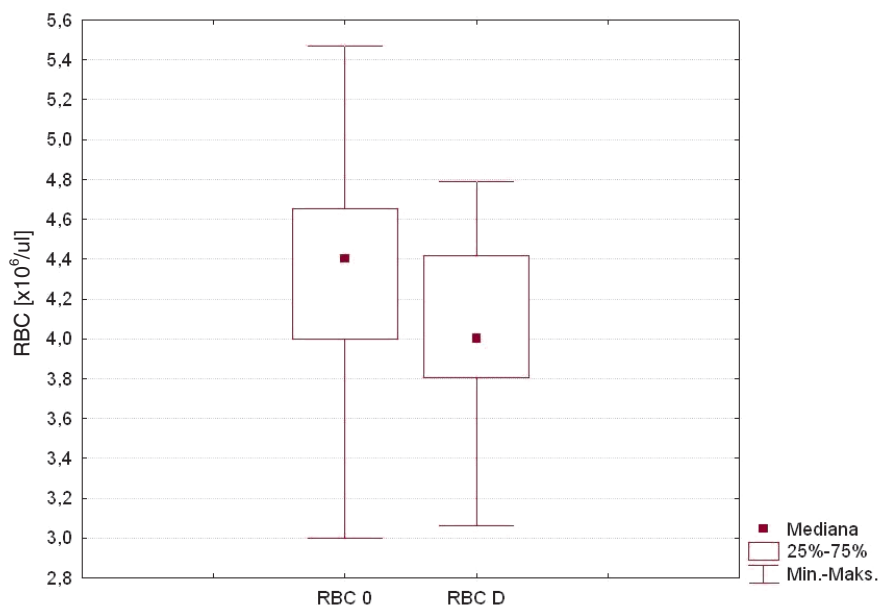
test Friedmana

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich wartości RBC w poszczególnych pomiarach wykonanych w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,001$).

Dla **RBC** statystycznie istotne różnice między wyjściowymi wartościami mediany a wartościami uzyskanymi w kolejnych oznaczeniach wykazano testem Wilcoxona w pomiarach od 2 do 6 miesiąca ($p < 0,05$), w 7 miesiącu ($p < 0,01$) od rozpoczęcia leczenia oraz po podaniu IV cyklu leczenia ($p < 0,05$).

Na rycinie 15 przedstawiono wyjściowe wartości mediany dla RBC oraz wartości po IV cyklu leczenia.

Rycina 15. Porównanie wartości mediany RBC po czwartej dawce leku z wartością wyjściową ($p < 0,05$).



test Wilcoxona

Wartości mediany dla RBC po 2,3,4,5,6 i 13 miesiącach oraz po czwartej dawce leku mieściły się w normie, lecz były niższe niż wyjściowe wartości mediany dla RBC, natomiast wartości mediany dla RBC po 7 miesiącach były nieznacznie niższe od normy (3490000/ μ l) (tabela 26).

Średnie wartości dla poszczególnych okresów pomiarowych mieszczą się w normie. Po pierwszym miesiącu leczenia wartości RBC poniżej 3500000/ μ l występowały u 5 osób, przy czym u jednej z nich były one znacznie niższe i wynosiły 2420000/ μ l. Obserwacja u tego chorego została zakończona z powodu zgonu. U pozostałych osób kolejne wartości były wyższe. Najniższa wartość erytrocytów dla 2 miesiąca wynosiła 3140000/ μ l u chorej z wartością wyjściową 4270000/ μ l. W kolejnym pomiarze wykonanym po miesiącu wartości erytrocytów spadły u tej chorej do poziomu 2750000/ μ l, natomiast w kolejnych miesiącach u chorej obserwowano wzrost parametru. Całkowita normalizacja nastąpiła po 9 miesiącach. Wartości erytrocytów poniżej 3500000/ μ l były po 2 miesiącach obserwowane ponadto u 2 chorych. U jednej z osób poziom RBC wynosił 3260000/ μ l i obniżył się z poziomu wyjściowego 3560000/ μ l. W tym czasie zakończyła się obserwacja chorej z powodu śmierci. U drugiej z osób wynosił on 3430000/ μ l przy wartości wyjściowej 3950000/ μ l, w pomiarze kontrolnym wartości były już w normie. Po 3 miesiącach najniższy spadek wynosił

2750000/ μ l i był to spadek u osoby opisanej wcześniej. W 4 miesiącu od leczenia najniższa wartość wynosiła 2770000/ μ l i występowała u osoby z poziomem wyjściowym 4550000/ μ l. Była to zarazem najniższa wartość RBC u tej chorej. Najniższe wartości erytrocytów po 6 miesiącach wynosiły 2890000/ μ l i były kolejną niższą wartością u chorej opisanej wcześniej, natomiast najniższa wartość RBC po 7 miesiącach wynosząca 2850000/ μ l dotyczyła chorej z niskim poziomem RBC stwierdzonym w 4 miesiącu od rozpoczęcia terapii.

Spośród osób, u których wyjściowo stwierdzano poziom RBC poniżej 3500000/ μ l jedna z wartościami wyjściowymi 3100000/ μ l w kolejnych oznaczeniach miała wartości w granicach normy, natomiast osoba z wyjściowym poziomem 3000000/ μ l miała spadek poziomu RBC w 1 dniu od podania I cyklu leczenia do wartości 2510000/ μ l, który stabilizował się w kolejnych pomiarach.

W całej grupie 2 osoby otrzymały po dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych.

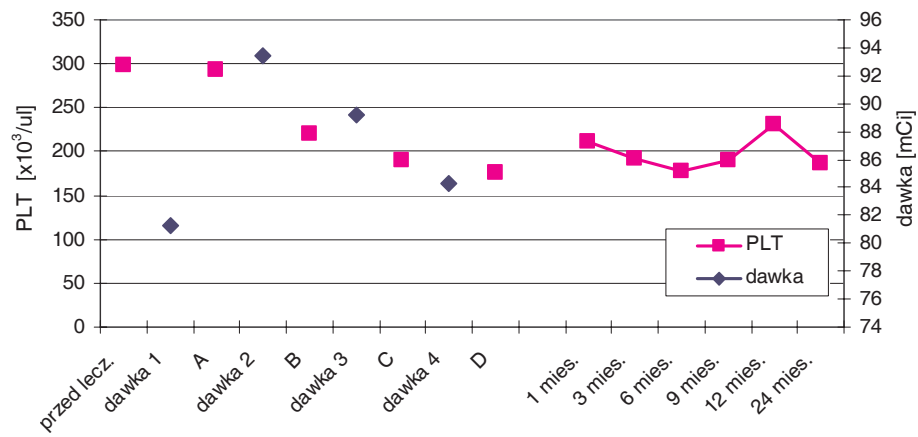
Płytki krwi

Średnie wartości płytek krwi a średnia dawka

Na rycinie 16 przedstawiono średnie wartości **PLT** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Największa otrzymana dawka w II cyklu leczenia nie wpłynęła na spadek wartości parametru poniżej normy. Po otrzymaniu dawki łącznej widoczny jest największy spadek wartości PLT, jednak średnie wartości parametrów mieszczą się w normie.

Natomiast widoczne jest obniżanie się średnich wartości parametru w stosunku do wartości wyjściowej po kolejnych cyklach terapii oraz niewielki wzrost średnich wartości PLT w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 16. Średnie wartości PLT przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości płytek krwi a kolejne pomiary.

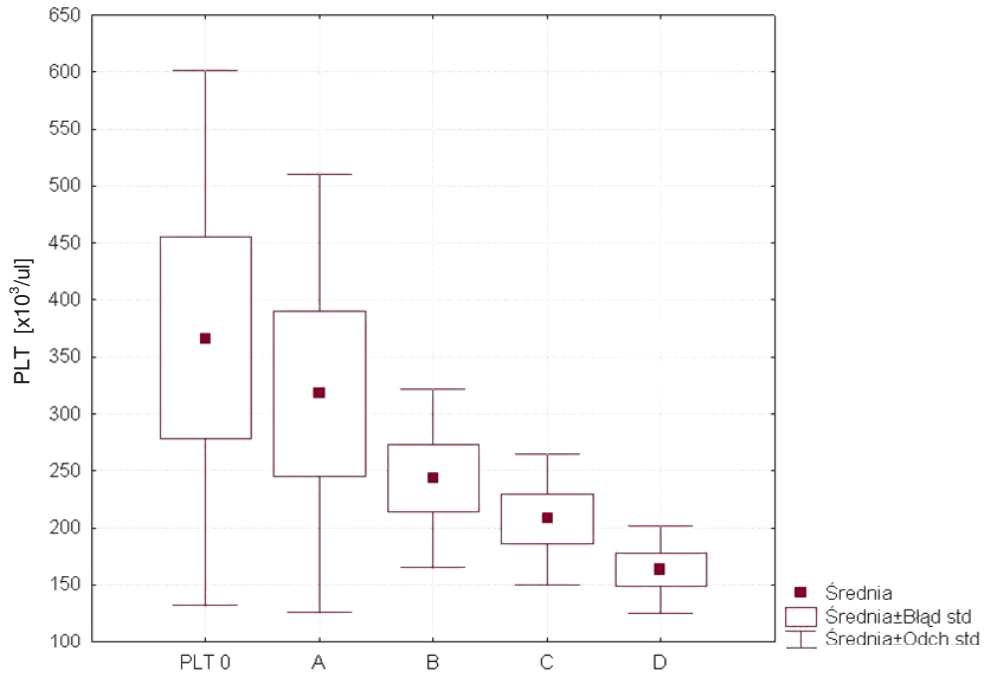
W tabeli 27 przedstawiono wartości mediany dla PLT oznaczone w kolejnych pomiarach przed, w trakcie i po leczeniu.

Tabela 27. Wartości mediany i średniej dla PLT przed, w trakcie i po leczeniu.

Czas \ PLT [x10 ³ /μl]	ME	średnia	SD	SE	min	max
0 tygodni	253,50	299,03	146,63	25,92	145,00	780,00
1 dz po I dawce	235,00	309,70	154,13	37,38	157,00	731,00
5 dz po I dawce	258,50	284,35	88,78	19,85	162,00	444,00
12 dz po I dawce	290,00	252,00	129,01	45,61	34,00	456,00
1 miesiąc	197,75	211,79	74,81	14,13	96,00	367,00
1 dz po II dawce	203,00	220,00	70,95	18,96	124,00	371,00
5 dz po II dawce	219,00	224,33	80,76	23,31	113,00	371,00
12 dz po II dawce	241,00	221,33	49,63	20,26	155,00	271,00
1 dz po III dawce	170,50	211,10	73,87	23,36	148,00	333,00
5 dz po III dawce	178,00	188,77	49,37	16,45	122,00	299,00
12 dz po III dawce	211,50	213,00	40,71	16,62	147,00	271,00
1 dz po IV dawce	182,00	173,25	38,92	13,76	105,00	221,00
5 dz po IV dawce	182,00	173,00	50,52	19,09	109,00	252,00
12 dz po IV dawce	165,50	163,60	32,08	10,14	108,00	215,00
2 miesiąc	210,00	232,77	82,74	16,89	113,00	404,00
3 miesiąc	190,50	192,11	56,28	12,28	79,00	312,00
4 miesiąc	176,12	188,50	67,82	14,46	60,00	380,00
5 miesiąc	172,00	185,76	74,16	17,98	113,50	398,00
6 miesiąc	167,00	178,39	60,14	13,79	105,00	310,00
7 miesiąc	153,00	173,09	79,17	23,87	80,00	346,00
8 miesiąc	183,00	185,85	64,07	24,21	100,00	314,00
9 miesiąc	186,00	189,80	40,91	18,29	134,00	233,00
11 miesiąc	173,00	168,00	21,24	9,50	137,00	192,00
12 miesiąc	192,50	231,83	138,47	56,53	138,00	508,00
13 miesiąc	214,00	255,16	108,89	44,45	187,00	473,00
18 -19 miesiąc	205,00	219,75	66,38	33,19	157,00	312,00
24 miesiąc	189,00	186,60	60,32	26,97	104,00	258,00

Na rycinie 17 i 18 przedstawiono wyjściowe średnie wartości PLT oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 12 dni po każdym z 4 pierwszych cykli terapii i w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 17. Średnie wartości PLT przed leczeniem oraz zmiany wartości po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny ($p < 0,003$).

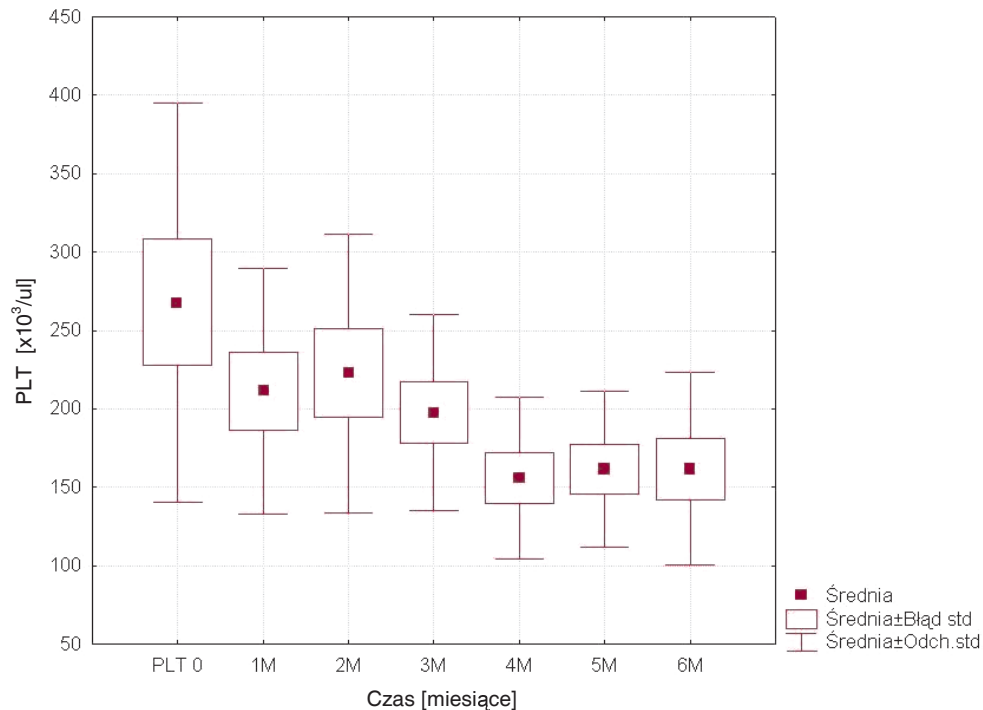


test Friedmana

A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Istotną statystycznie różnicę wykazano między kolejnymi średnimi wartościami **platek krwi** po podaniu czterech cykli leczenia ($p < 0,003$).

Rycina 18. Zmiany średnich wartości PLT w kolejnych comiesięcznych pomiarach ($p < 0,001$).



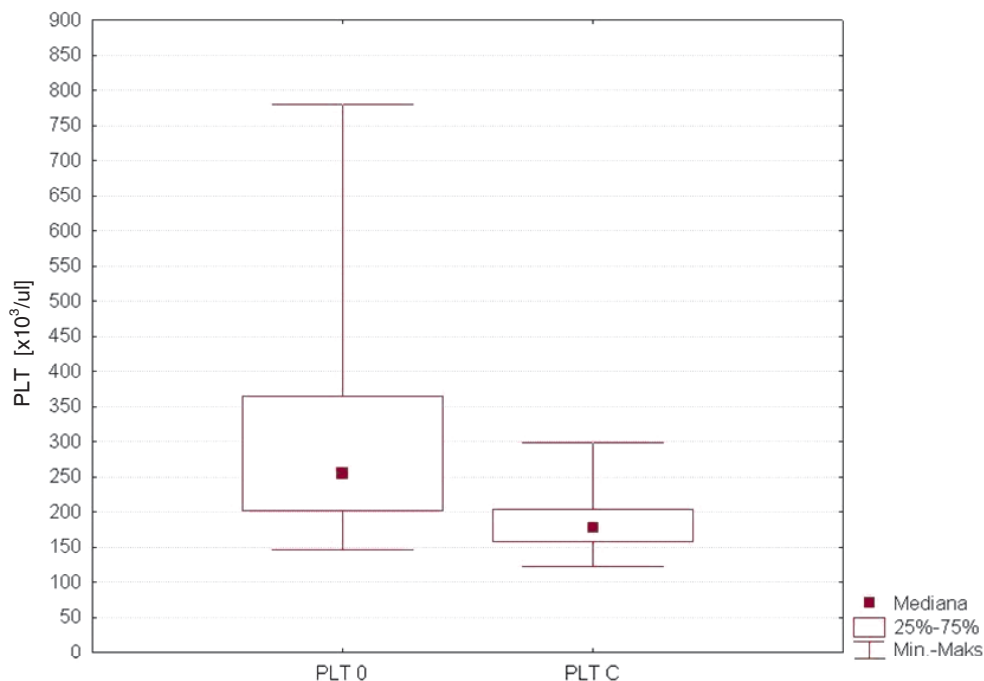
test Friedmana

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich wartości PLT w poszczególnych pomiarach wykonanych w kolejnych miesiącach do 6 miesięcy po przeprowadzonym leczeniu ($p < 0,001$).

Dla **PLT** statystycznie istotne różnice między wyjściowymi wartościami mediany a wartościami uzyskanymi w kolejnych oznaczeniach wykazano testem Wilcoxona w pomiarach w 1, 4, 6 miesiącu ($p < 0,001$), w 2, 3, 5, 7, 8 miesiącu ($p < 0,01$) i po 11 i 12 miesiącu ($p < 0,05$) od rozpoczęcia leczenia oraz po podaniu II ($p < 0,05$), III i IV cyklu leczenia ($p < 0,001$).

Na rycinie 19 przedstawiono wyjściowe wartości mediany dla PLT oraz wartości mediany po III cyklu leczenia.

Rycina 19. Wyjściowe wartości mediany PLT oraz wartości po III cyklu terapii ($p < 0,001$).



test Wilcoxon

Wartości mediany dla PLT we wszystkich pomiarach mieszczą się w normie (tabela 27). Najniższe wartości PLT ($34000/\mu\text{l}$) występowały w 12 dniu od podania pierwszej dawki preparatu u pacjenta z wyjściowymi wartościami płytek wynoszącymi $149000/\mu\text{l}$, u którego wartość PLT po pierwszym miesiącu wynosiła $97000/\mu\text{l}$, z kolejnym spadkiem do $79000/\mu\text{l}$ po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Ten chory otrzymywał wcześniej chemioterapię Zanosar i 5-fluorouracyl. W trakcie najniższych wartości PLT nie występowały u niego objawy kliniczne.

W 4 miesiącu zanotowano spadek wartości poniżej $100000/\mu\text{l}$, wynoszący $60000/\mu\text{l}$ u osoby z wyjściowymi wartościami $191000/\mu\text{l}$. Była to najniższa wartość PLT u tej osoby, kolejny pomiar wynosił $144000/\mu\text{l}$. W 7 miesiącu uwidoczono jeden spadek poniżej $100000/\mu\text{l}$ wynoszący $80000/\mu\text{l}$, który podobnie jak poprzednio był jedynym takim parametrem obserwowanym u tego pacjenta, mającym jedynie charakter pojedynczego oznaczenia.

Jedynie u jednej osoby wartość pojedynczego oznaczenia była oceniona jako stopień 3 toksyczności według WHO.

PLT u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią

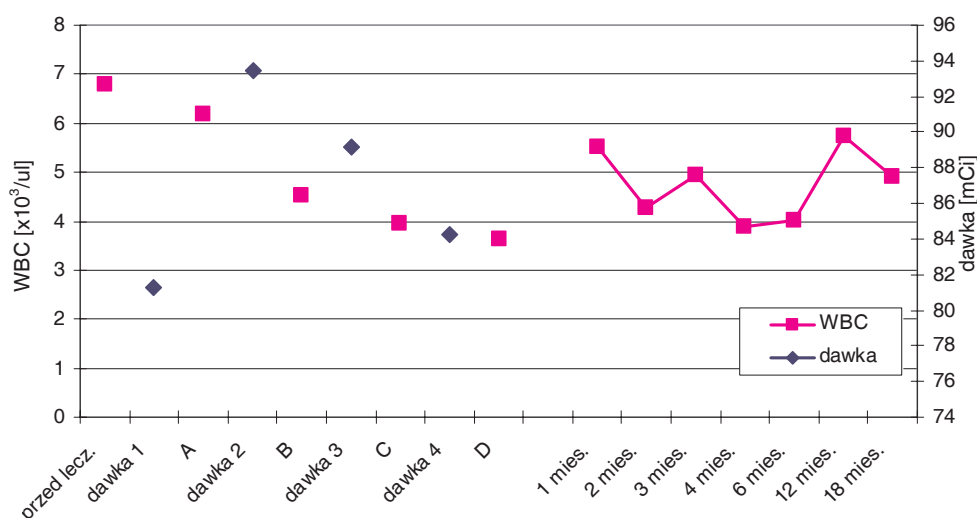
Wykazano statystycznie istotne różnice dla wartości **PLT** wyjściowo (ME=192000/ μ l, średnia=201727/ μ l SE=15,09 vs ME=323000/ μ l, średnia=350000/ μ l SE=33.90, $p<0,001$), w 1 dniu po I cyklu leczenia (ME=199000/ μ l, średnia=208000/ μ l SE=17,52 vs ME=307000/ μ l, średnia=352083/ μ l, SE=47.73, $p<0,03$) oraz w 12 dniu po I cyklu leczenia (ME=136000/ μ l, średnia=120000/ μ l SE=45,73 vs 310000/ μ l, średnia=331200/ μ l, SE=31.87, $p<0,03$) u osób, u których wcześniej stosowano chemioterapię w stosunku do osób, u których chemioterapii nie podawano.

Leukocyty

Średnie wartości leukocytów a średnia dawka

Na rycinie 20 przedstawiono średnie wartości **WBC** wraz ze średnimi otrzymanymi dawkami. Największa otrzymana dawka w II cyklu leczenia nie wpłynęła na spadek wartości parametru poniżej normy. Po otrzymaniu dawki łącznej widoczny jest spadek wartości WBC poniżej normy, który ma jedynie charakter przejściowy. Jednak na podstawie całości analizy można zauważyć spadek średnich wartości leukocytów, największy po czwartej terapii oraz stopniowy wzrost parametrów między 6 a 12 miesiącem od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 20. Średnie wartości WBC przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.



Wyjściowe wartości leukocytów a kolejne pomiary.

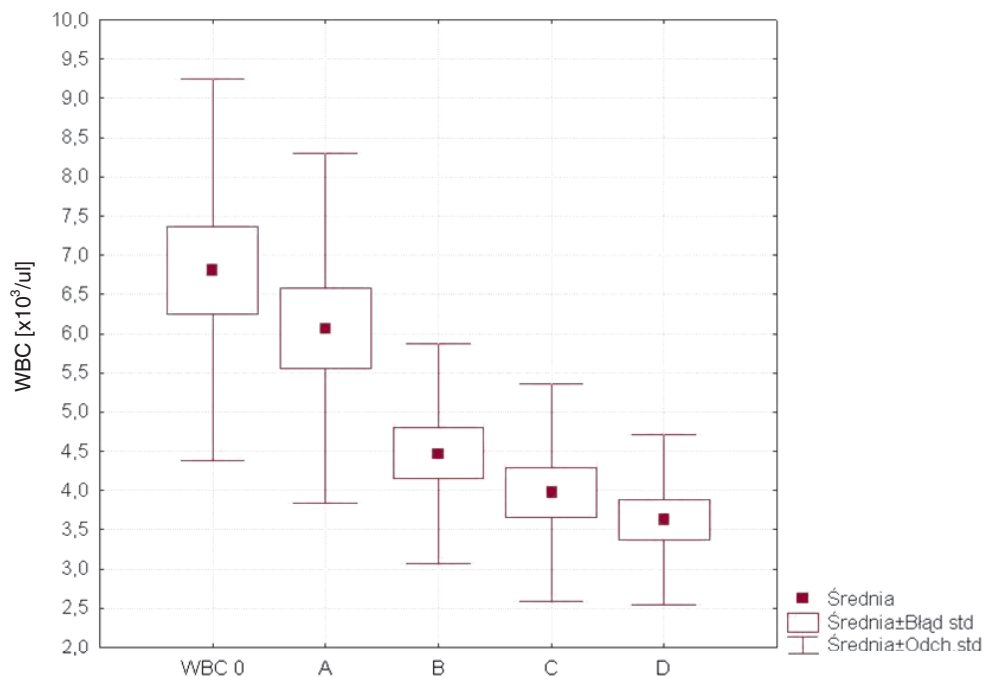
W tabeli 28 przedstawiono wartości mediany dla WBC oznaczone w kolejnych pomiarach przed, w trakcie i po leczeniu.

Tabela 28. Wartości mediany i średniej dla WBC przed, w trakcie i po leczeniu.

WBC [x10 ³ /μl]	ME	średnia	SD	SE	min	max
Czas						
0 tygodni	6,00	6,80	2,63	0,46	3,07	14,00
1 dz po I cyklu	6,92	7,54	2,17	0,52	4,00	11,80
5 dz po I cyklu	5,80	5,84	1,76	0,38	3,20	10,90
12 dz po I cyklu	4,90	4,93	1,72	0,57	1,80	7,81
1 miesiąc	4,87	5,52	3,41	0,68	2,67	20,90
1 dz po II cyklu	4,60	5,39	1,96	0,40	3,20	9,40
5 dz po II cyklu	4,12	4,30	1,06	0,27	2,42	6,40
12 dz po II cyklu	4,10	4,15	1,13	0,28	1,70	6,20
1 dz po III cyklu	4,10	4,35	1,22	0,28	2,82	6,90
5 dz po III cyklu	3,92	3,98	1,10	0,30	2,20	5,87
12 dz po III cyklu	3,30	4,50	3,10	0,80	2,30	14,10
1 dz po IV cyklu	4,05	4,03	0,81	0,25	2,75	5,02
5 dz po IV cyklu	3,17	3,24	0,86	0,25	2,00	4,80
12 dz po IV cyklu	3,50	3,65	1,11	0,27	2,00	6,10
2 miesiąc	4,36	4,27	1,33	0,29	1,70	6,60
3 miesiąc	4,20	4,92	2,91	0,70	1,36	14,10
4 miesiąc	3,86	3,90	1,24	0,34	2,07	5,80
6 miesiąc	3,51	4,02	1,56	0,35	1,90	8,77
12-13 miesiąc	5,25	5,75	1,78	0,56	3,50	9,60
18-20 miesiąc	5,03	4,91	0,96	0,39	3,74	6,40

Na rycinie 21 i 22 przedstawiono wyjściowe średnie wartości WBC oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 12 dni po każdym z 4 pierwszych cykli terapii i w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 21. Średnie wartości WBC przed leczeniem i w kolejnych oznaczeniach po podaniu czterech pierwszych dawek znakowanego analogu somatostatyny ($p < 0,001$).

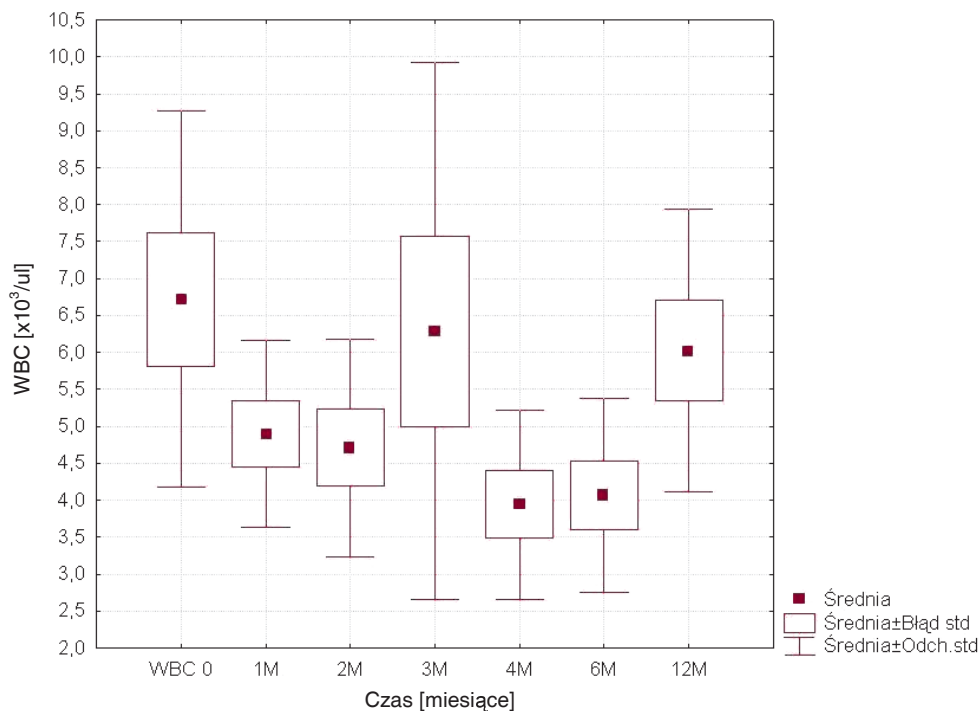


test Friedmana

A,B,C,D-kolejne cykle terapii

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę średnich wartości WBC w poszczególnych pomiarach wykonanych po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny ($p < 0,001$).

Rycina 22. Średnie wartości WBC w kolejnych pomiarach ($p < 0,001$).



test Friedmana

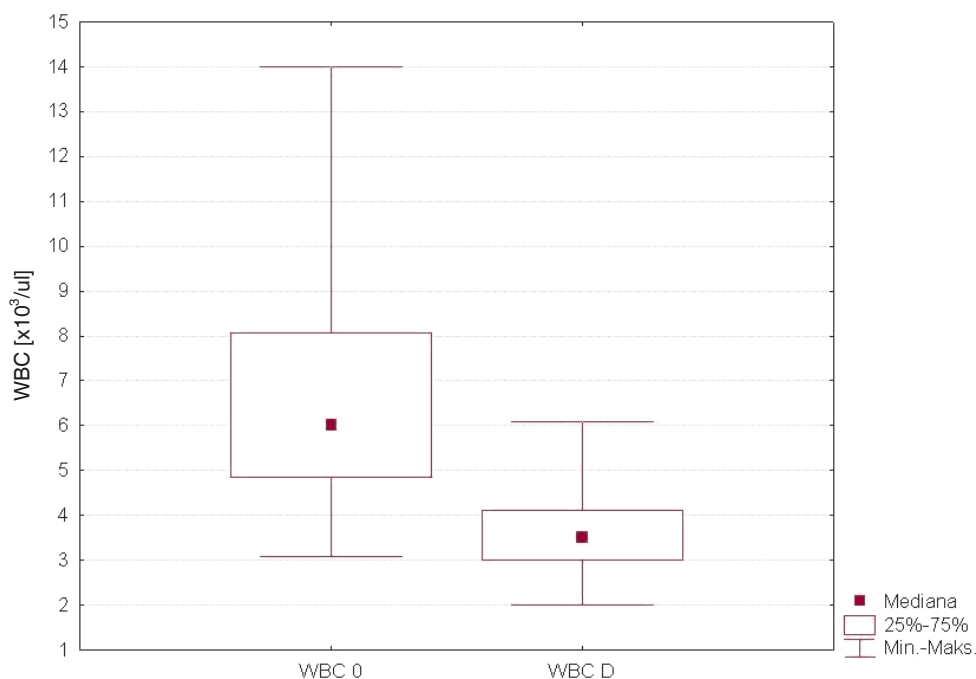
Stwierdzono statystycznie istotne różnice między średnimi wartościami **leukocytów** uzyskanych w wybranych miesiącach od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,001$).

Dla **WBC** statystycznie istotne różnice między wyjściowymi wartościami mediany a wartościami uzyskanymi w kolejnych oznaczeniach wykazano testem Wilcozona w pomiarach w 1, 4 ($p < 0,01$), 2, 6 ($p < 0,001$), 3 ($p < 0,05$) miesiącu od rozpoczęcia terapii oraz po podaniu II, III i IV cyklu leczenia ($p < 0,001$).

Wartości mediany po III i IV cyklu leczenia oraz po 4 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia były poniżej normy (tabela 28).

Na rycinie 23 przedstawiono wyjściowe wartości mediany dla WBC oraz wartości po IV cyklu leczenia.

Rycina 23. Wyjściowe wartości mediany dla WBC oraz wartości po IV cyklu leczenia ($p < 0,001$).



Największe obniżenie średnich wartości leukocytów obserwowano po III i IV cyklu terapii. Po III cyklu leczenia spadek wartości WBC obserwowano u 14 osób, z tego u 6 w klasie drugiej toksyczności według WHO. W 5 dniu po czwartym cyklu terapii mediana wynosiła 3170/ μl , natomiast 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii 3510/ μl .

Spośród 2 osób z wartościami wyjściowymi poniżej 4000/ μl , u jednej nastąpił spadek leukocytów z wartości 3700/ μl do 2000/ μl w 5 dniu po IV cyklu leczenia, który utrzymywał się na obniżonym poziomie do wartości 2940/ μl jeszcze miesiąc po zakończeniu terapii, kolejne oznaczenie wynosiło 3600/ μl , natomiast u drugiej z wartościami wyjściowymi 3070/ μl po 12 dniach od podania pierwszej serii leczenia nastąpił spadek do poziomu 1800/ μl wartości przejściowo podnosiły się, jednak w 3 miesiącu od rozpoczęcia leczenia nastąpił kolejny nadir dla tego chorego z poziomem WBC-1360/ μl . Był to zaraz najniższy oznaczony poziom WBC w grupie guzów NET. Pacjent nie gorączkował, ale ze względu na niski, towarzyszący poziom granulocytów otrzymywał Neupogen.

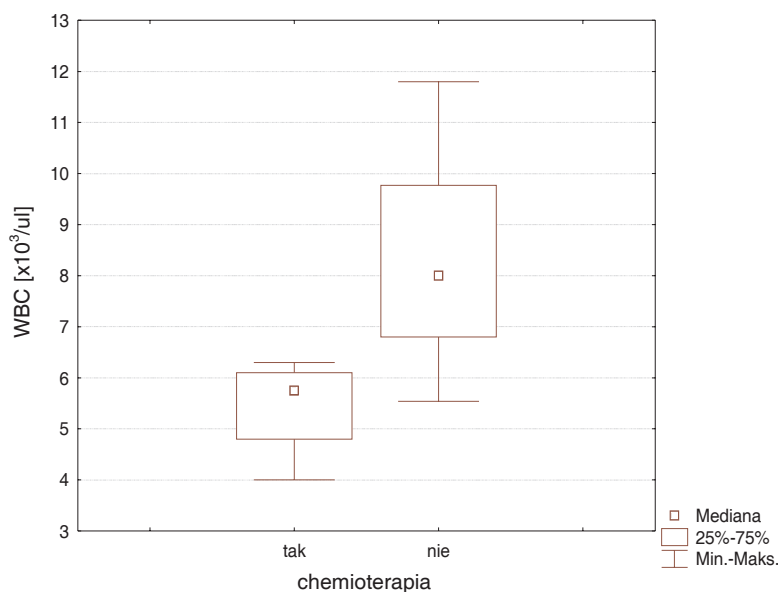
W 12 dniu po drugim cyklu leczenia nastąpił spadek wartości WBC z wartości wyjściowej 5400/ μ l do wartości 1700/ μ l. Dopiero po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii nastąpił u tej chorej wzrost wartości WBC do dolnych granic normy. Po 6 miesiącach nastąpił spadek wartości WBC do poziomu 1900/ μ l, u chorego z poziomem wyjściowym WBC wynoszącym 5300/ μ l. Był to najniższy poziom leukocytów u tego chorego, po stopniowym obniżaniu się wartości parametru. W trakcie całej terapii u 20 osób doszło do spadku wartości leukocytów o co najmniej I stopień według stopni toksyczności WHO. Przy czym żaden z pacjentów nie uzyskał toksyczności w stopniu 4, a toksyczność w stopniu 3 wystąpiła u 3 osób.

WBC u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią

Wykazano statystycznie istotne różnice dla **WBC** w oznaczeniach przeprowadzonych w 1 (ME=5750/ μ l, średnia=5450/ μ l SE=0,5 vs ME=8000/ μ l, średnia=8180/ μ l, SE=0,56, $p<0,02$) i 12 dniu (ME=3360/ μ l, średnia=3320/ μ l SE=0,86 vs ME=5090/ μ l, średnia=5740/ μ l SE=0,5, $p<0,02$) po I cyklu leczenia u osób, u których wcześniej stosowano chemioterapię w stosunku do osób, u których chemioterapii nie podawano.

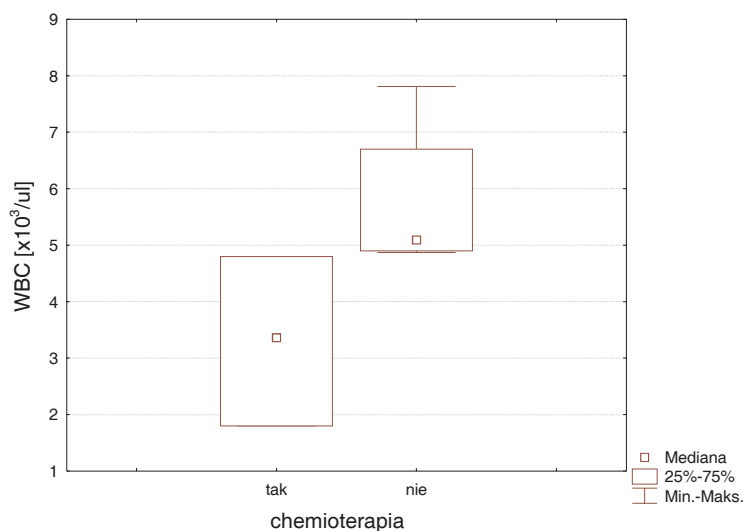
Na wykresach ramka-wąsy przedstawiono wartości mediany dla leukocytów w 1 i 12 dniu po rozpoczęciu I cyklu leczenia dla osób, u których stosowano i niestosowano chemioterapii (ryc.24, ryc.25).

Rycina 24. Wartości mediany dla leukocytów u chorych, u których stosowano lub niestosowano chemioterapii w 1 dniu po I cyklu leczenia ($p<0,02$).



test Wilcoxona

Rycina 25. Wartości mediany dla leukocytów u chorych, u których stosowano lub niestosowano chemioterapii w 12 dniu po I cyklu leczenia ($p < 0,02$).



test Wilcoxona

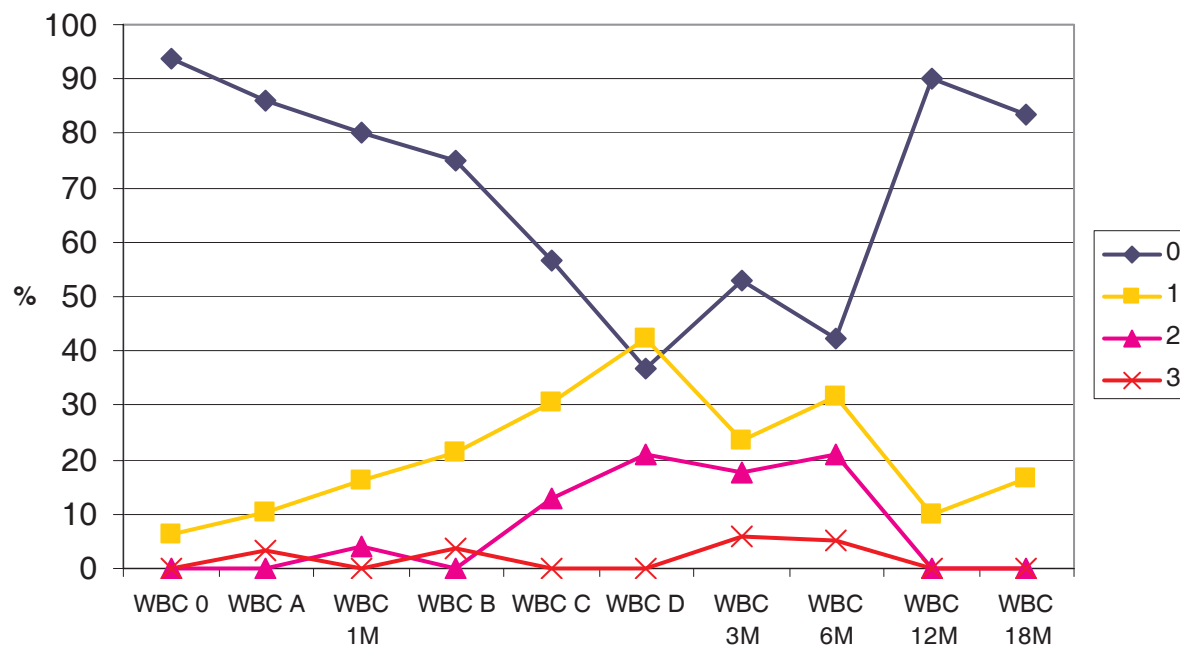
Analiza parametrów pod kątem największej toksyczności prowadzonego leczenia

W trakcie przeprowadzonego leczenia poszczególne parametry kontrolne oceniano pod kątem toksyczności według stopni toksyczności WHO. Starano się zobrazować w jakim czasie po przeprowadzonym leczeniu największa ilość ocenianych parametrów uzyska najwyższy stopień toksyczności oraz jak przedstawia się procentowy rozkład występujących stopni toksyczności w różnych przedziałach czasu. Analiza ma być graficznym przedstawieniem toksyczności dla kilku najważniejszych parametrów, celem pokazania w jakim czasie terapii nastąpi najistotniejsze pogorszenie parametru, związane z najwyższą toksycznością. Za pomocą wykresów starano się obrazowo przedstawić okres leczenia, w którym występowała największa toksyczność prowadzonej terapii.

Na rycinie 26 przedstawiono procentowy rozkład uzyskanej toksyczności dla leukocytów na podstawie stopni toksyczności WHO, w trakcie i po leczeniu. Większość leczonych chorych na początku terapii miała wartości leukocytów w granicach normy, po kolejnych cyklach

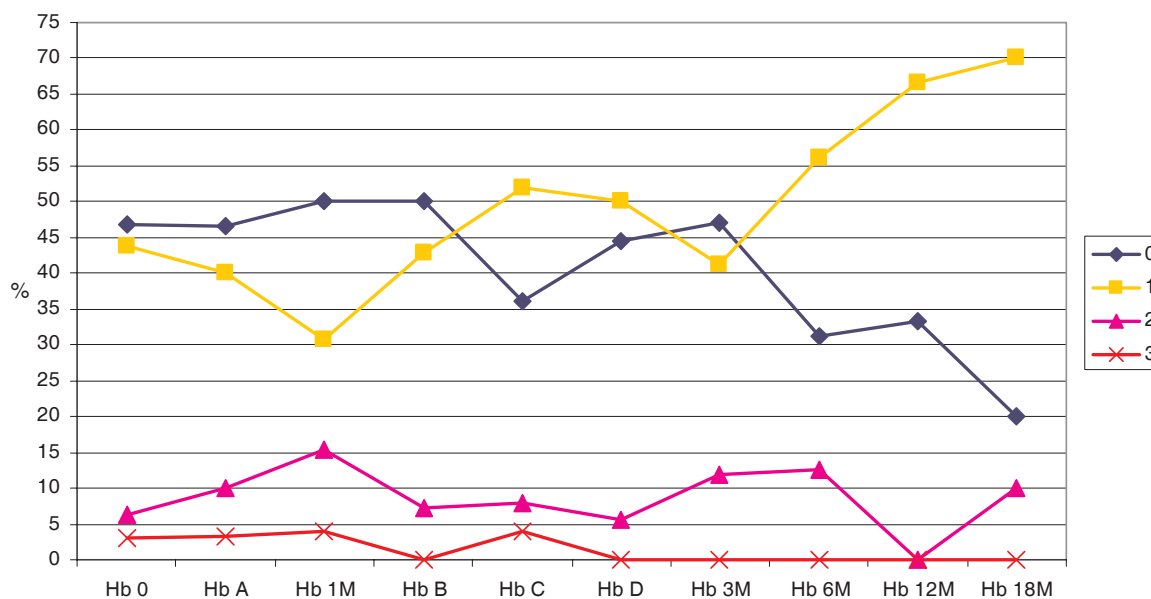
leczenia liczba osób z prawidłowymi wartościami malała. Największy odsetek chorych, u których doszło do pogorszenia wartości leukocytów, ze wzrostem toksyczności widoczny był po IV cyklu terapii. W tym czasie również dominowali chorzy w stopniu 1 toksyczności, ale zwiększył się również odsetek chorych z toksycznością w stopniu 2. Istotna toksyczność w stopniu 3 występowała w bardzo wąskiej grupie chorych.

Rycina 26. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla WBC w trakcie i po terapii.



Na rycinie 27 przedstawiono procentowy rozkład uzyskanej toksyczności dla hemoglobiny na podstawie stopni toksyczności WHO, w trakcie i po leczeniu. Prawidłowe wartości hemoglobiny oraz poziom hemoglobiny odpowiadający łagodnej anemii stanowiły zdecydowaną większość. Istotna toksyczność w stopniu 3 występowała w bardzo wąskiej grupie chorych.

Rycina 27. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla Hb w trakcie i po terapii.



Chromogranina A przed i po leczeniu

Prawidłowe parametry stwierdzono u 3 osób (1 gastrinoma, 1 NET odbytnicy, 1 NET oskrzela). Wartości powyżej 1000 U/l dotyczyły 4 pacjentów z guzami foregut (1 NET oskrzela, 2 guzy trzustki-insulinoma i guz niewydzielający, 1 NET żołądka), 1 pacjenta z guzem midgut oraz guza o nieznanym punkcie wyjścia. U 3 z tych osób poziom CgA po leczeniu istotnie obniżył się, co u 2 osób korelowało z remisją choroby, a u 1 ze stabilizacją. Po przeprowadzonym leczeniu badania wykonano u 22 osób, z tego u 16 poziom CgA uległ obniżeniu, a u 6 wzrósł. Z tych 16 osób 9 miało stabilizację choroby, a 7 regresję. Spośród 6 osób, u których poziom CgA podniósł się po leczeniu 4 miały stabilizację po 6 miesiącach od leczenia, 1 osoba progresję, 1 osoba regresję, przy czym w tym przypadku wyjściowa wartość CgA wynosiła 24 U/l, a po leczeniu 27 U/l.

W tabeli 29 przedstawiono wartości chromograniny A przed i po leczeniu w grupie chorych, u których wykonano badanie wyjściowe oraz badanie kontrolne.

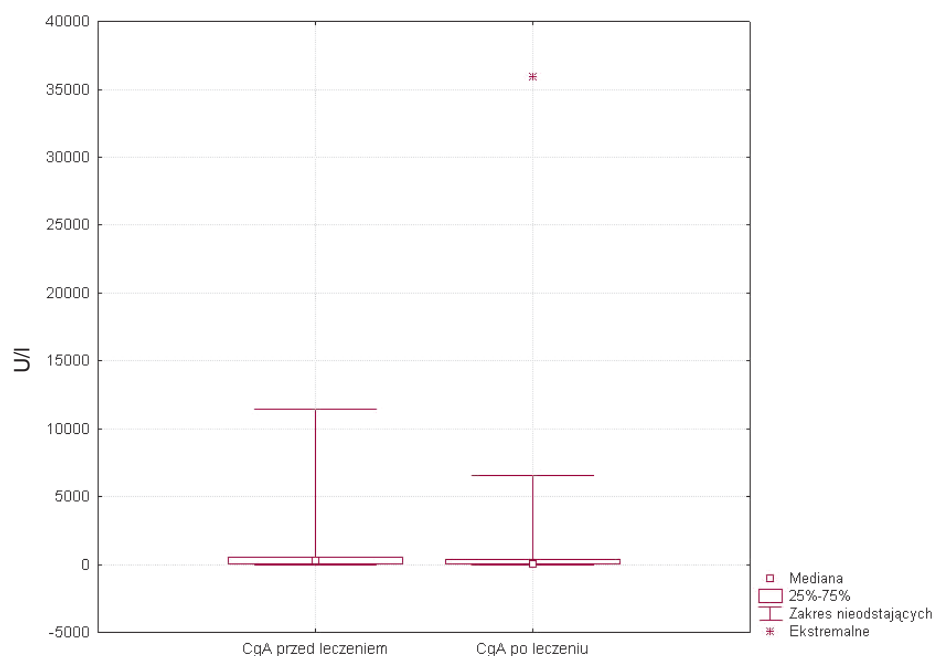
Tabela 29. Wartości chromograniny A przed i po leczeniu.

CgA	średnia	SD	ME	min	max
Przed leczeniem	1349,34	3182,73	167,20	10,6	11477
Po leczeniu	2108,88	7676,51	45,50	5,1	35923

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wyjściowymi wartościami CgA, oraz wartościami po leczeniu ($p < 0,08$). Obserwowany był jednak spadek wartości CgA po przeprowadzonym leczeniu w większości pomiarów.

Rycina 28 przedstawia rozkład wartości chromograniny A przed i po leczeniu izotopowym.

Rycina 28. Wartości CgA przed i po leczeniu ^{90}Y -DOTATATE.



Spośród 16 osób, u których poziom CgA obniżył się 4 (25%) otrzymały Sandostatin LAR, natomiast spośród 6 osób, u których poziom CgA po leczeniu wzrósł żadna nie otrzymała długodziałającego analogu somatostatyny.

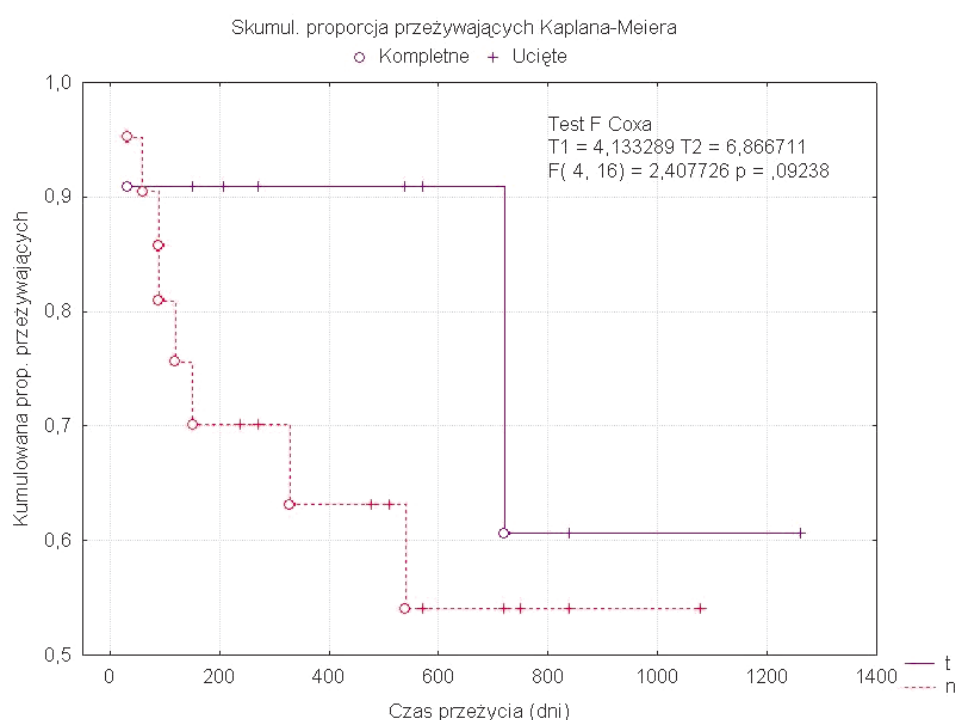
Wykazano statystycznie istotne różnice dla wartości **CgA** przed leczeniem u osób, otrzymujących wcześniej chemioterapię, w stosunku do osób, które jej nie otrzymały. Wyjściowe wartości CgA dla pierwszej grupy osób były niższe (ME=121 U/l vs 423 U/l, $p < 0,02$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w poziomie CgA wśród osób, u których stosowano Sandostatin LAR, w stosunku do tych, które go nie otrzymały.

Na podstawie wykresu można ocenić, że po 700 dniach szansa na przeżycie wśród grupy chorych żyjących utrzymuje się na poziomie 58%.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu chorych, którzy wcześniej otrzymywali lub nie otrzymywali chemioterapii. W całej grupie chorych z NET chemioterapię przed leczeniem izotopowym podano 11 osobom, z tego 2 osoby zmarły (po 1 i 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii).

Rycina 30. Ocena przeżycia u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią.

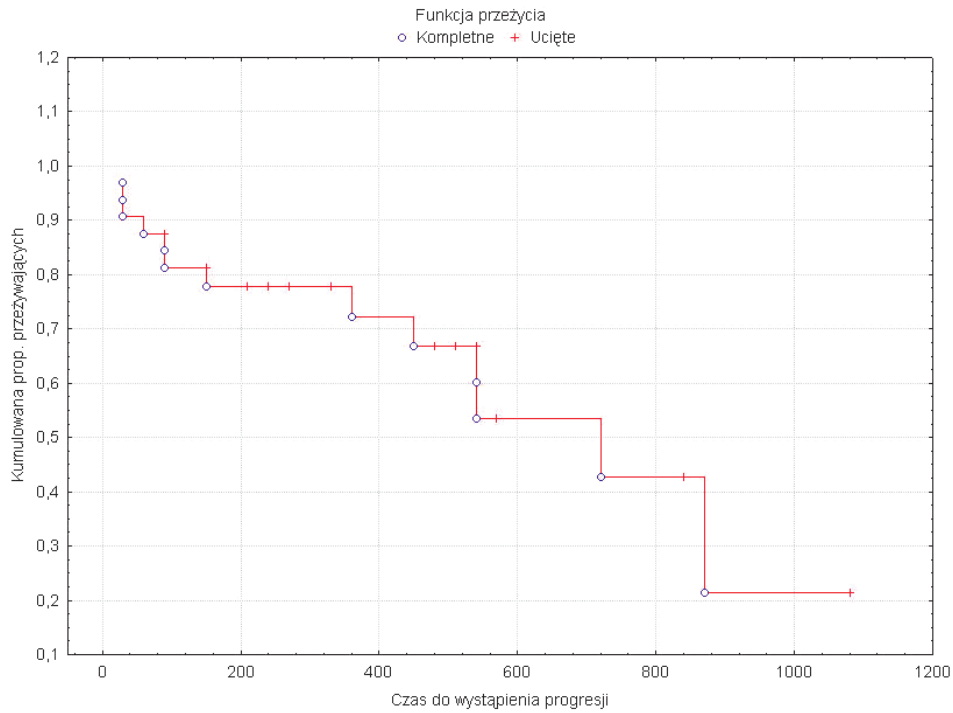


W grupie chorych z NET bez progresji pozostaje 18 chorych. Średni czas obserwacji wynosił $413,33 \pm 286,56$ osobodni (min=90 dni, max=1080 dni, suma osobodni obserwacji=7440 dni). Natomiast progresję stwierdzono u 14 osób, u dwóch osób czas do progresji przekroczył 2 letni okres obserwacji. Średni czas do uzyskania progresji w całej grupie chorych wynosił $300 \pm 281,91$ osobodni (min=30, max=870 dni, suma osobodni obserwacji=4200 dni), natomiast w grupie chorych po zakończonym leczeniu wynosił $531,42$ dni $\pm 212,63$ dni (min=240dni, max=870 dni, suma osobodni obserwacji=3720 dni).

W trakcie obserwacji nadal pozostaje 5 osób, u których stwierdzono progresję. U 2 z nich podano dodatkowo 2 cykle leczenia znakowanym analogiem somatostatyny i obecnie

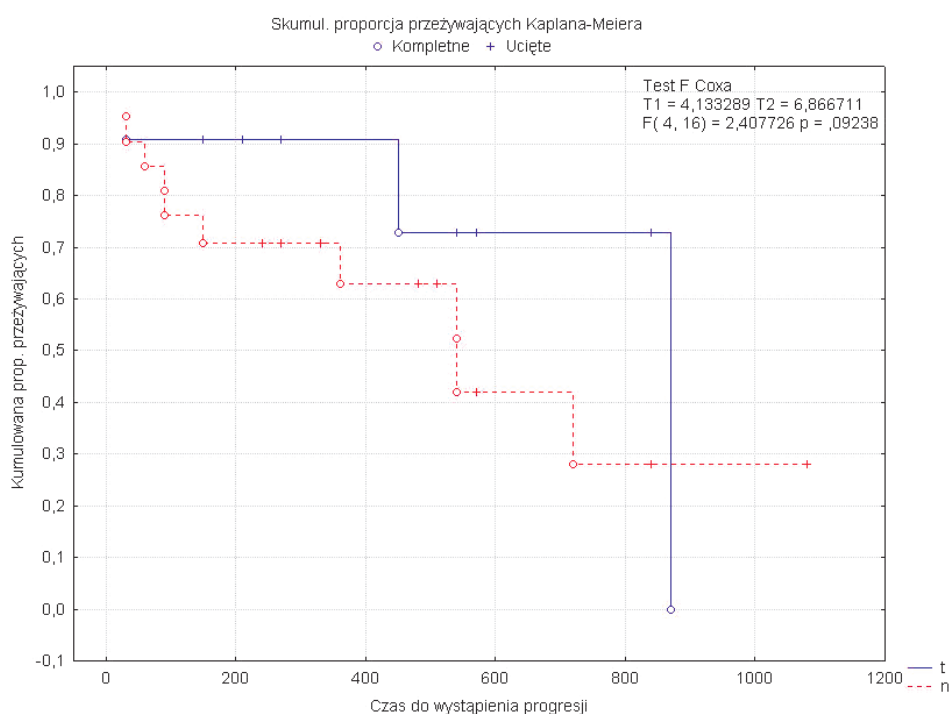
uzyskano stabilizację choroby (okres obserwacji tych chorych wynosi 25 i 28 miesięcy). Dwóch kolejnych chorych jest planowanych do podania dodatkowego cyklu terapii. Piąta osoba miała podaną terapię 8 miesięcy temu.

Rycina 31. Czas do progresji chorych z NET.



Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie wystąpienia progresji u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią.

Rycina 32. Ocena czasu do progresji u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią.



W grupie chorych z NET stwierdzono istotną statystycznie różnicę między wielkością podanej dawki, a czasem do wystąpienia progresji ($p < 0,001$).

Ocena odpowiedzi na leczenie

Po 6 miesiącach z grupy 31 osób: stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 15 osób (48,3%) częściowa remisja (PR) u 9 osob (29,03%). Siedem osób zmarło przed zakończeniem leczenia w okresie krótszym niż 6 miesięcy.

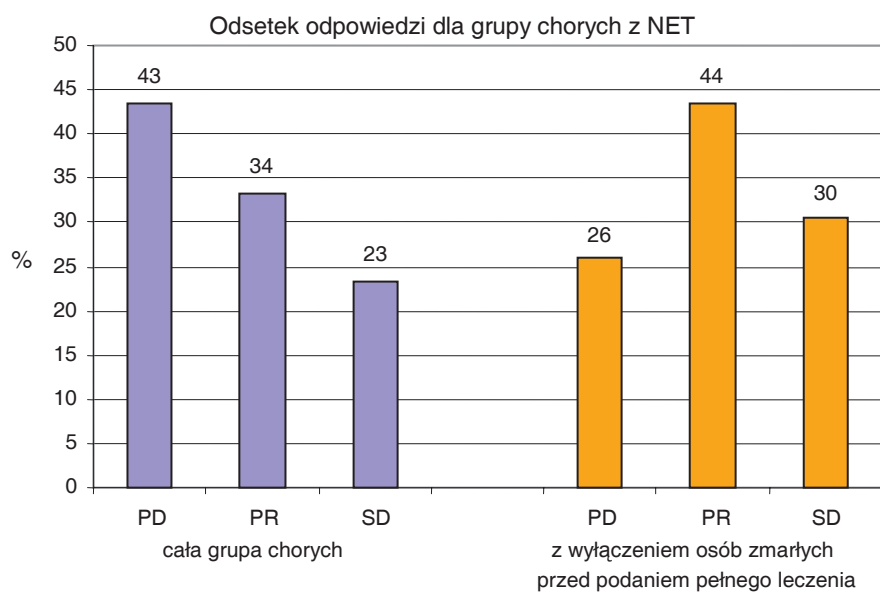
Po 12 miesiącach z grupy 14 osób: SD stwierdzono u 8 osób (57,14%), PR stwierdzono u 5 osób (35,71%), progresję choroby (PD) stwierdzono u 1 osoby (7,14%).

Po 18 miesiącach z grupy 13 osób: SD stwierdzono u 6 osób (46,15%), PR stwierdzono u 3 osób (23,07%), PD stwierdzono u 4 osób (30,76%).

Po 24 miesiącach z grupy 8 osób: SD stwierdzono u 5 osób (62,5%), PR stwierdzono u 1 osoby (12,5%), PD stwierdzono u 2 osób (25%).

Na rycinie 33 przedstawiono odsetek odpowiedzi na leczenie dla całej grupy chorych z NET, oraz po wyłączeniu osób, które zmarły przed zakończeniem terapii.

Rycina 33. Odsetek odpowiedzi na leczenie dla całej grupy chorych z NET oraz z wyłączeniem osób, które nie zakończyły terapii.



Analiza scyntygraficzna

Wszyscy chorzy przed kwalifikacją do leczenia mieli **prawdziwie dodatni** wynik scyntygrafii receptorowej zgodny z badaniem KT.

Scyntyografię receptorową po leczeniu wykonano u 25 chorych. U 1 osoby wynik scyntygrafii po przeprowadzonym leczeniu był **falszywie ujemny**. Scyntygrafia u tej chorej była wykonana około 2 miesiące po terapii. W kontrolnym badaniu stwierdzono stabilizację zmian.

U 2 osób zmiany widoczne w badaniu scyntygraficznym po leczeniu sugerowały progresję choroby, bez potwierdzenia w badaniu KT. W kontrolnym badaniu u obu chorych była widoczna częściowa regresja.

U pozostałych osób wyniki scyntygrafii receptorowej były zgodne z badaniem KT, co pozwalało na określenie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, w różnych przedziałach czasowych od przeprowadzonego leczenia.

Ocena wizualna w 4 stopniowej skali

Procentowy rozkład w poszczególnych stopniach skali przed leczeniem

Stopień 1 - 7,6%

Stopień 2 - 7,6%

Stopień 3 - 76,9%

Stopień 4 - 7,6%

Procentowy rozkład w poszczególnych stopniach skali po leczeniu

Stopień 1 - 0%

Stopień 2 - 12%

Stopień 3 - 68%

Stopień 4 - 20%

W tabeli 30 przedstawiono średnią liczbę zliczeń z guza w stosunku do tła przed i po przeprowadzonym leczeniu.

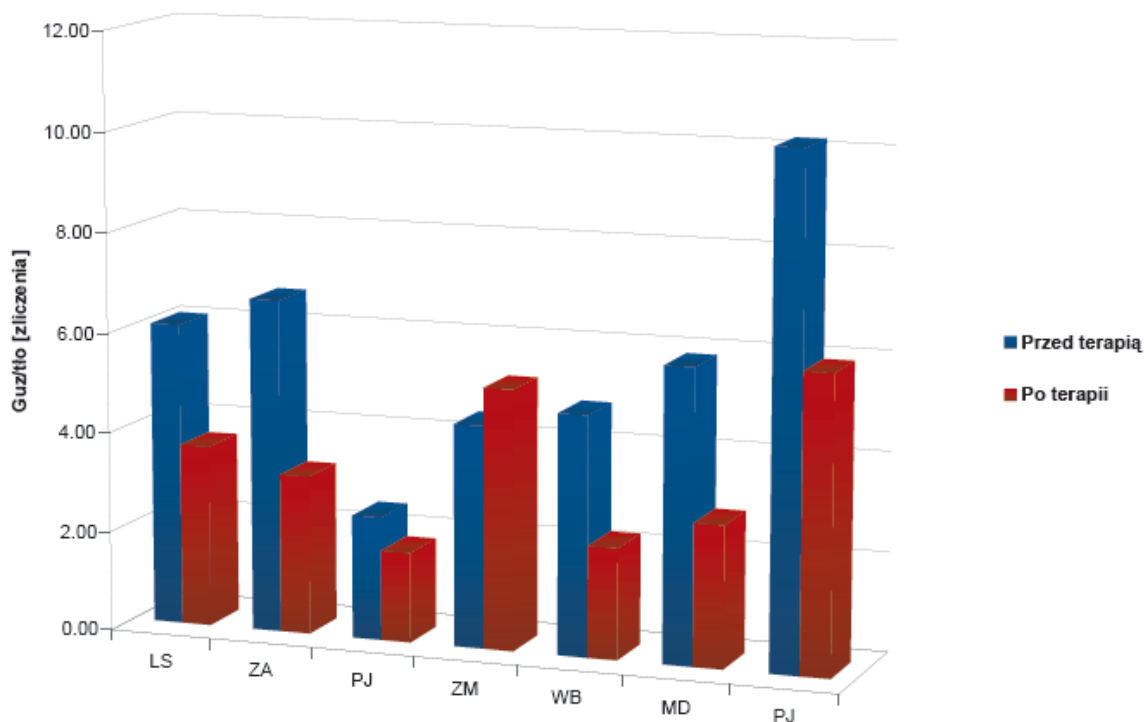
Tabela 30. Średnia liczba zliczeń z guza w stosunku do tła przed i po leczeniu.

Dla zmian n = 66	Guz/tło	
	Przed terapią [zliczenia]	Po terapii [zliczenia]
Średnia	6.15	3.66
Maksimum	10.62	6.68
Minimum	2.46	1.80
SD	2.72	1.53

Wychwył znacznika w zmianach zmalał średnio o 40%.

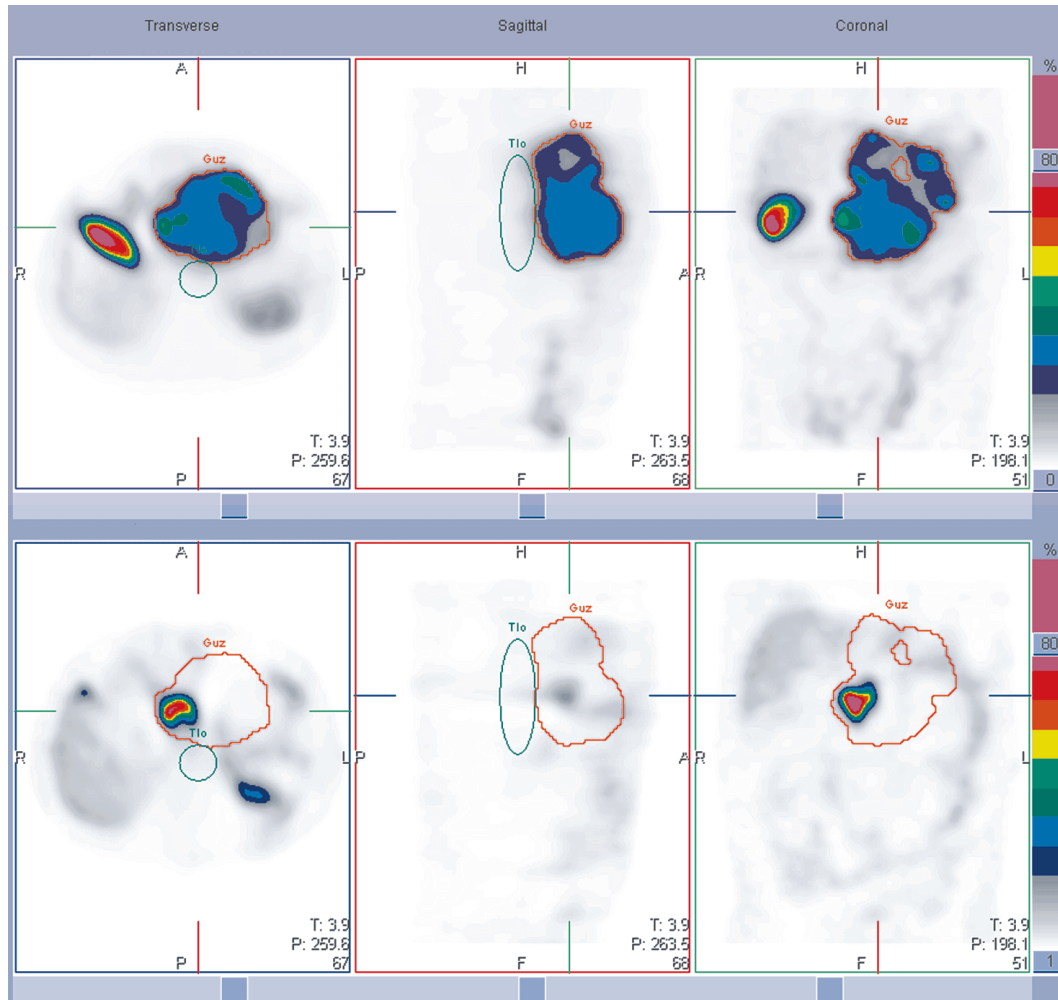
Na rycinie 34 i 35 przedstawiono uzyskane wartości stosunku guz - tło u kilku wybranych chorych oraz sposób wyznaczania stosunku guz - tło.

Rycina 34. Graficzne przedstawienie uzyskanego stosunku guz/tło u 7 osób przed i po leczeniu ⁹⁰Y-DOTATATE.



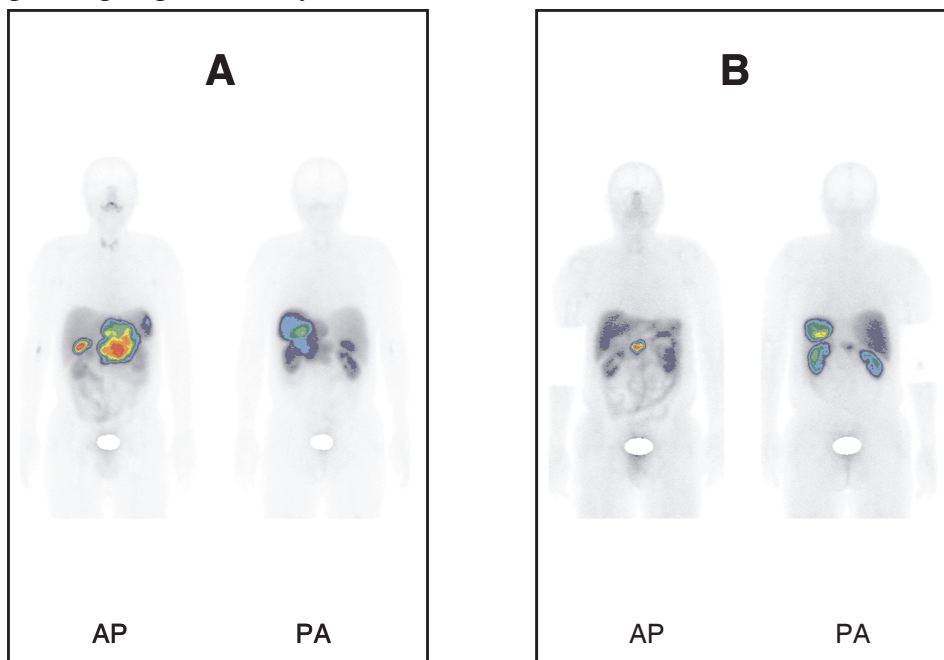
Rycina 35. Sposób wyznaczania stosunku guz/tło.

A – badanie SPECT przed terapią B - badanie SPECT po terapii.

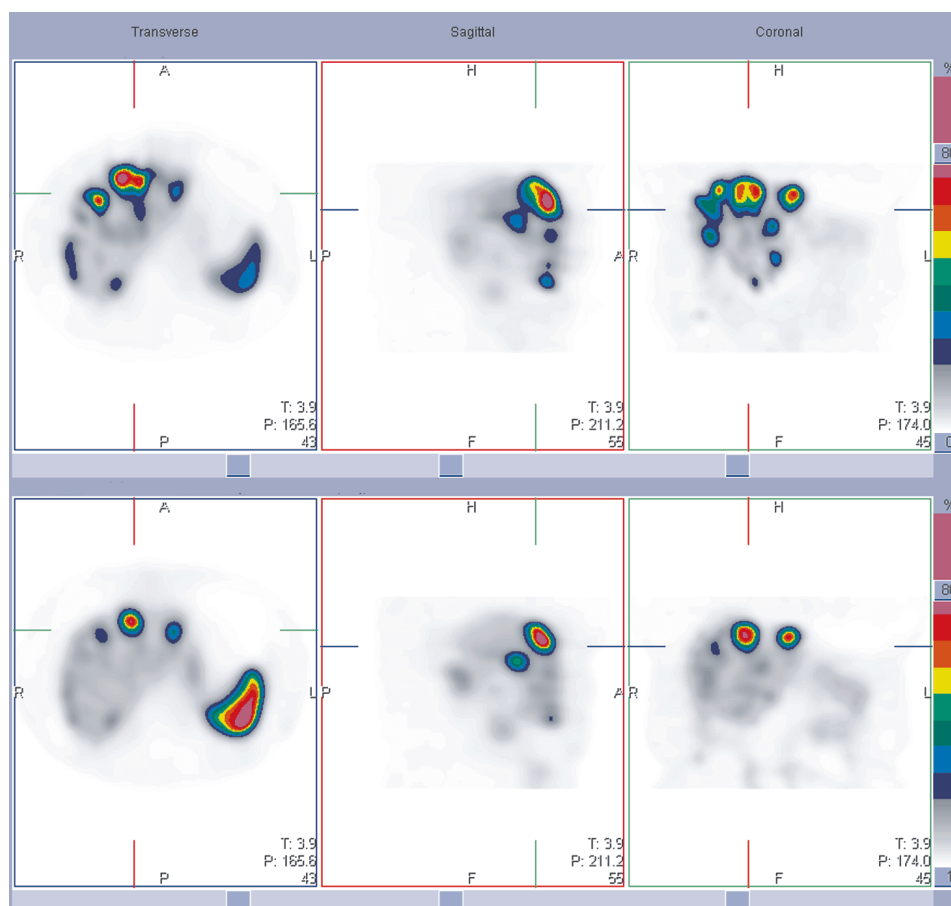


Przykładowe obrazy scyntygrafii receptorowej u chorych z NET przed i po leczeniu ⁹⁰Y-DOTATATE przedstawiono na rycinach 36 – 38.

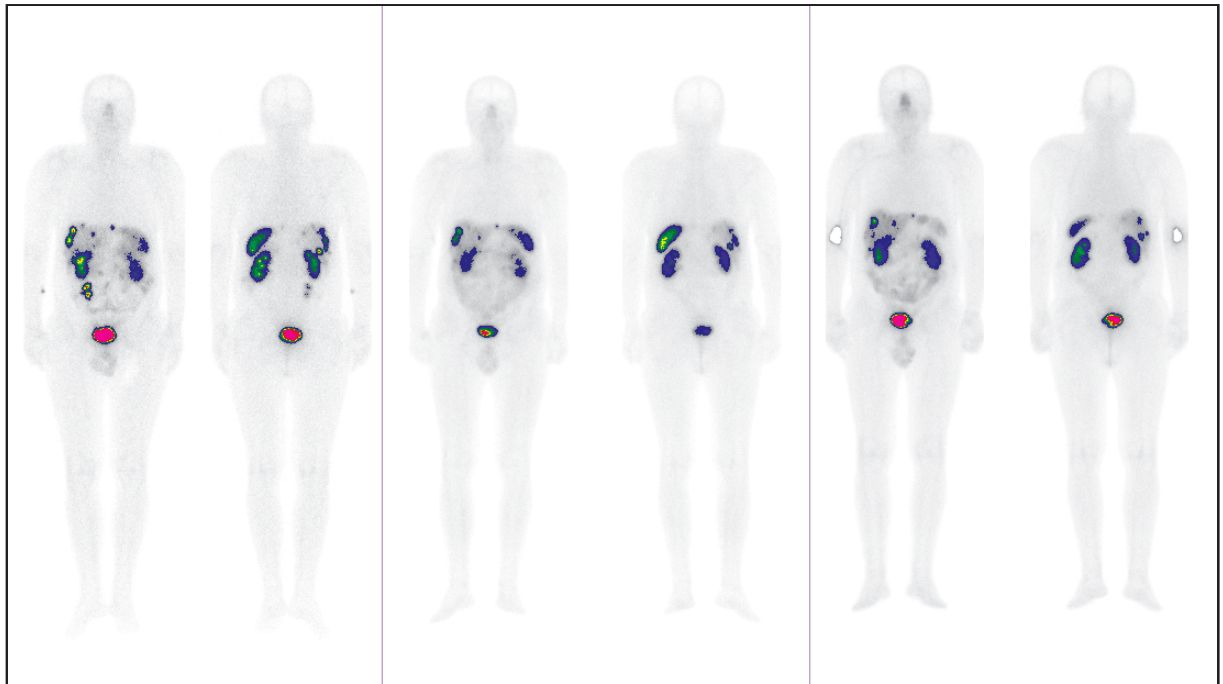
Rycina 36. Wynik badania scyntygraficznego (whole body) z użyciem [$^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC}$]octreotate u chorego z nieoperacyjnym guzem pierwotnym przed (A) i po (B) przeprowadzonym leczeniu $^{90}\text{Y-DOTATATE}$.



Rycina 37. Wynik badania scyntygraficznego (SPECT) z użyciem [$^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC}$]octreotate u chorej z rozszanymi zmianami przerzutowymi w wątrobie, przed (A) i po (B) przeprowadzonym leczeniu $^{90}\text{Y-DOTATATE}$.



Rycina 38. Scyntygrafia receptorowa [^{99m}Tc -EDDA/HYNIC]octreotate u pacjenta przed i po przeprowadzonym leczeniu wraz z analizą wartości stosunku guz/tło.



Podane wartości guz/tło są średnią wartością z trzech największych korespondujących zmian ogniskowych.

Bezpośrednio po przeprowadzonym leczeniu stosunek guz/tło uległ zmniejszeniu, ponowny niewielki wzrost był stwierdzony przy pojawieniu się progresji choroby.

Charakterystyka populacji pacjentów z chłoniakami nieziarnicznymi

Badana grupa liczyła 30 pacjentów, w tym 16 kobiet (53,33%) i 14 mężczyzn (46,67%) z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym. Średni wiek w badanej grupie wynosił $58,73 \pm 11,26$ lat (średni wiek kobiet $59,81 \pm 12,94$ lat, średni wiek mężczyzn $58,35 \pm 10,42$ lat), najmłodsza osoba miała 41 lat, najstarsza 82 lata. Wszyscy pacjenci w skali aktywności chorego mieli ECOG >2.

Do leczenia kwalifikowani byli pacjenci z chłoniakiem grudkowym - 6 mężczyzn (37,5%) i 10 kobiet (62,5%) oraz z chłoniakiem płaszczka - 8 mężczyzn (57,14%) i 6 kobiet (42,86%). Łącznie w badanej grupie było 14 osób z chłoniakiem płaszczka (46,67%) oraz 16 osób z chłoniakiem grudkowym (53,33%). Średni wiek chorych z chłoniakiem płaszczka wynosił $62,42 \pm 9,95$ lat, natomiast w grupie chorych z chłoniakiem grudkowym $55,5 \pm 11,63$ lat. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania klinicznego w III stopniu według klasyfikacji z Ann Arbor znajdowało się 7 osób (23,33%), z tego 2 mężczyzn (28,58%) i 5 kobiet (71,42%), natomiast w stopniu IV znajdowały się 23 osoby (76,67%), z tego 12 mężczyzn (52,17%) oraz 11 kobiet (47,83%).

Tabela 31 przedstawia odsetek osób w populacji kobiet i mężczyzn, u których zastosowano Zevalin w różnych liniach leczenia.

Tabela 31. Zastosowanie Zevalinu w kolejnych liniach leczenia w populacji kobiet i mężczyzn.

Zevalin linia leczenia	Mężczyźni		Kobiety		Razem	
	N	%	N	%	N	%
I	3	21,42	5	31,25	8	26,67
II	3	21,42	2	12,50	5	16,67
Kolejna terapia	3	21,42	7	43,75	10	33,33
Konsolidacja	5	35,71	2	12,50	7	23,33
Ogółem	14		16		30	

Ocena zmian analizowanych parametrów u chorych z chłoniakiem nieziarnicznym po przeprowadzonym leczeniu izotopowym.

Dla wszystkich analizowanych zmiennych (RBC, WBC, ANC, Hb, PLT, ALAT, kreatynina) rozkład wartości nie spełniał kryteriów dla rozkładu normalnego.

Wartości wyjściowe erytrocytów, hemoglobiny, leukocytów, granulocytów, płytek krwi, kreatyniny, GFR, ALAT.

W tabeli 32 przedstawiono wartości rozkładów wyjściowych parametrów analizowanych w badaniu.

Tabela 32. Wartości rozkładów wyjściowych parametrów oznaczanych w surowicy krwi.

Przed leczeniem	Średnia	ME	min	max	SD
PLT x 10 ³ / μl	222,14	187,50	101,00	382,00	89,52
Hb (g/dl)	13,37	13,00	10,80	17,20	1,57
WBC x 10 ³ / μl	5,26	4,81	2,40	12,20	2,17
RBC x 10 ⁶ / μl	4,41	4,37	3,54	6,08	0,69
ANC x 10 ³ / μl	3,09	2,98	1,18	6,20	1,45
ALAT (U/l)	29,33	20,00	12,00	79,00	19,71
Kreatynina (μmol/l)	74,74	77,00	40,00	107,40	16,24

Wyjściowa maksymalna wartość ALAT wynosiła 79 U/l. W całej badanej grupie 4 osoby miały wartości ALAT powyżej normy (50, 55, 66, 79 U/l). Maksymalne wyjściowe wartości kreatyniny wynosiły 107,4 μmol/l, w całej badanej grupie 1 osoba miała te wartości powyżej normy.

Minimalne wartości Hb wynosiły 10,8 g/l. W całej badanej grupie, wyjściowe wartości poniżej 12 g/l występowały u 5 osób (10,8, 11,4, 11,5, 11,6 i 11,7 g/dl). Minimalne wyjściowe wartości leukocytów wynosiły 2400/μl, w całej badanej grupie wyjściowe

wartości poniżej 4000/ μ l występowały u 9 osób, w tym jeden oznaczony parametr był poniżej 2500/ μ l. Minimalne wyjściowe wartości erytrocytów wynosiły 3540000/ μ l. Minimalne wyjściowe wartości płytek krwi wynosiły 101000/ μ l, u 3 osób były one niższe niż 140000/ μ l (101, 108, 120 tys/ μ l). Minimalne wyjściowe wartości granulocytów obojętnochłonnych wynosiły 1118/ μ l, wartości poniżej 2000/ μ l występowały u 5 osób, w tym u jednej poniżej 1500/ μ l. Był to chory z chłoniakiem grudkowym.

Analiza dawki ^{90}Y –Ibritumomab Tiuxetan

Średnia dawka wynosiła 1051,40 MBq \pm 155,18 MBq. Dawka maksymalna wynosiła 1200 MBq, dawka minimalna 750 MBq, mediana 1110 MBq.

Biorąc pod uwagę wyjściowe wartości płytek krwi, w grupie chorych, u których były one powyżej 1500000/ μ l, znalazło się 27 osób (90%) 13 mężczyzn i 14 kobiet, natomiast w grupie chorych z niższymi wartościami były 3 osoby (10%), 1 mężczyzna i 2 kobiety.

Tolerancja leczenia

Terapia była dobrze tolerowana, nie stwierdzano powikłań przy podawaniu RIT, jednak część chorych przed Rituximabem otrzymywała leki przeciwwymiotne.

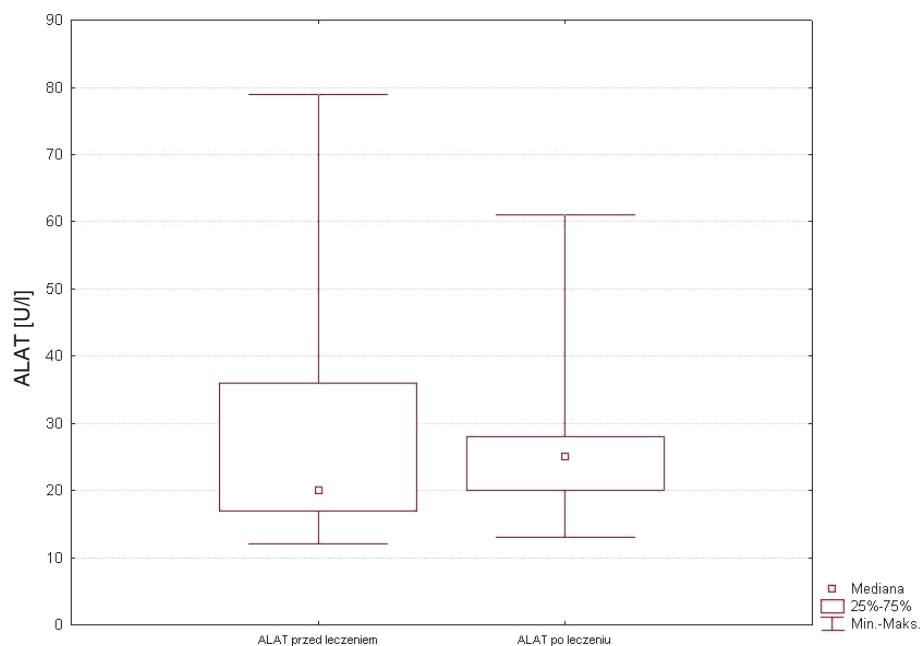
Po przeprowadzonym leczeniu z powodu zaniżonych wartości hemoglobiny była konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, który podano 10 osobom (33,3%), natomiast przy niskich wartościach płytek krwi i objawach skazy krwotocznej podawano koncentrat płytek krwi, otrzymało go 12 osób (40%). U 6 (20%) osób z powodu leukopenii i granulocytopenii stosowano czynnik wzrostu granulocytów (Filgrastim, nazwa handlowa Neupogen).

Wartości WBC, ANC, Hb, PLT, kreatyniny, ALAT po przeprowadzonym leczeniu

ALAT

Na rycinie 39 przedstawiono wartości mediany dla **ALAT** przed i w okresie do 6 miesięcy po leczeniu.

Rycina 39. Wartości mediany dla ALAT przed i po leczeniu Zevalinem.



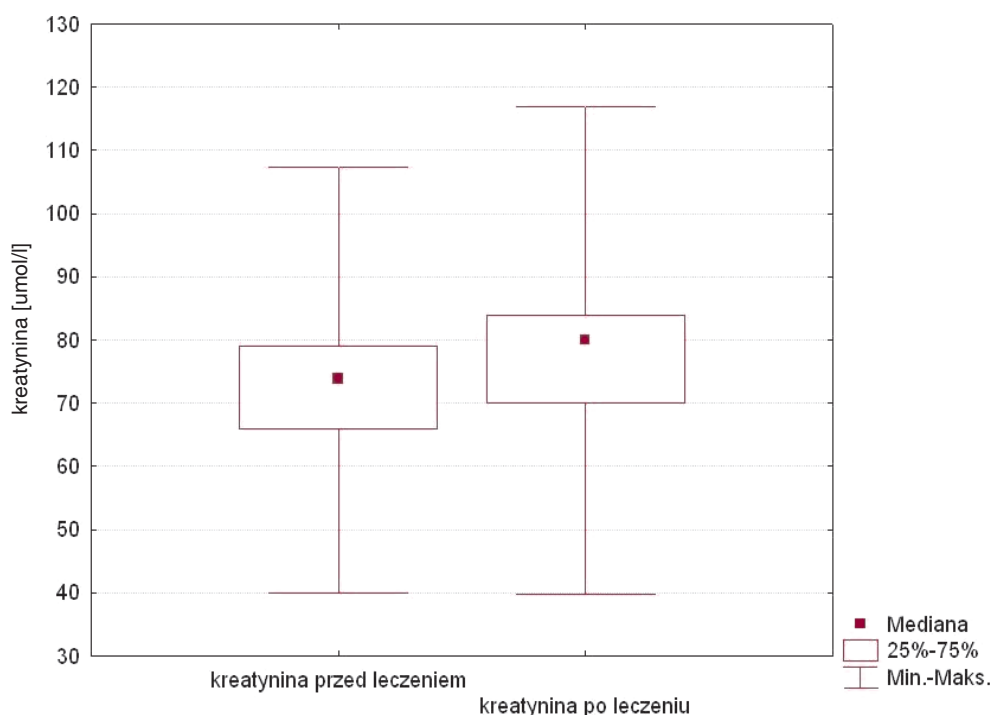
test Wilcoxona

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy dla ALAT przed i po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem. Po leczeniu jedynie oznaczenie u 1 osoby przekraczało wartości prawidłowe. Była to osoba z wyjściowym poziomem ALAT 55 U/l, u której rozpoznano WZW typu C. Pozostałe oznaczenia mieściły się w granicach normy.

Kreatynina

Na rycinie 40 przedstawiono wartości mediany dla **kreatyniny** przed i w okresie do 6 miesięcy po leczeniu.

Rycina 40. Wartości mediany dla kreatyniny przed i po leczeniu Zevalinem.



test Wilcoxona

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wartościach mediany dla kreatyniny przed i po leczeniu Zevalinem. Wartość kreatyniny po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem jedynie u 1 osoby była powyżej normy i wynosiła 117 umol/l, wyjściowa wartość kreatyniny wynosiła u tej osoby 94 umol/l.

Hemoglobina

W dalszym etapie analizy wyników badań, celem oceny czy wartości analizowanych wskaźników morfologii krwi ulegały dalszej poprawie, oceniano za pomocą testu Wilcoxona czy nastąpi istotna zmiana wartości mediany po upływie kolejnych miesięcy od leczenia w stosunku do wartości w 6 miesiącu, gdzie większość analizowanych parametrów zbliżała się do wartości normy.

Wyjściowe wartości hemoglobiny a kolejne pomiary

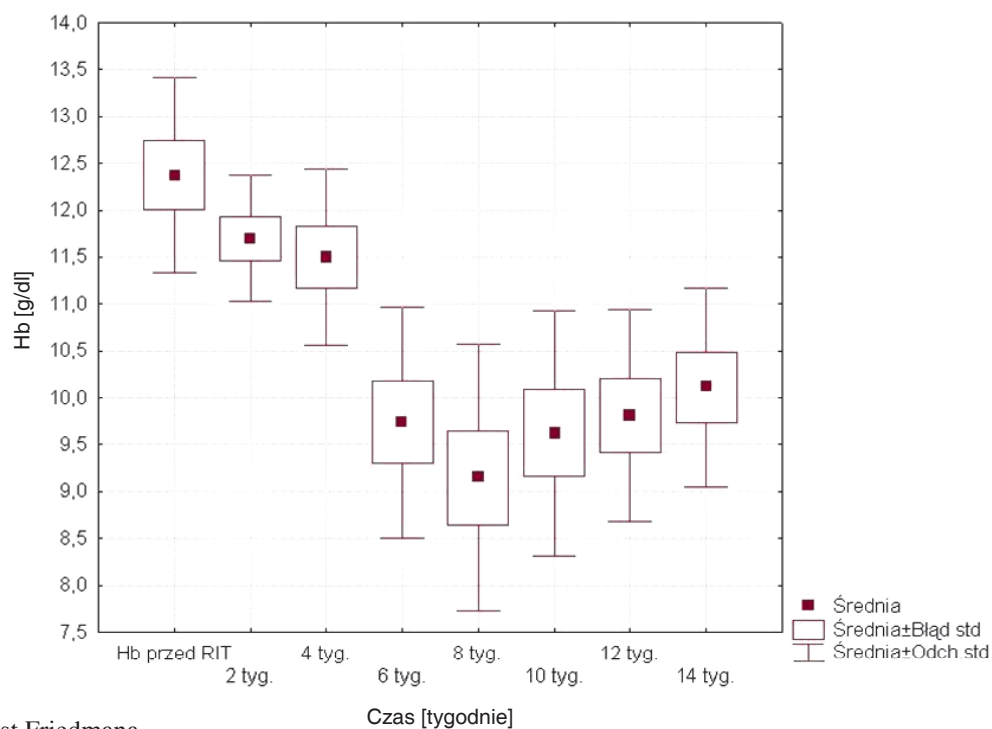
W tabeli 33 przedstawiono wartości mediany i średniej dla **Hb** po leczeniu.

Tabela 33. Wartości mediany i średniej dla Hb po RIT.

Hb [g/dl] Czas	ME	średnia	min	max	SD
2 tydz	12,80	12,97	10,80	16,40	1,52
4 tydz	12,30	12,26	9,60	14,80	1,18
6 tydz	10,30	10,55	6,10	15,80	1,89
8 tydz	9,10	9,77	6,90	13,90	1,81
10tydz	9,90	10,33	7,80	15,10	1,81
12tydz	9,75	10,53	7,80	16,10	2,43
14tydz	10,05	10,81	8,20	13,30	1,73
4 mies	10,80	11,11	8,00	15,10	1,90
5 mies	11,10	11,57	8,90	15,60	1,85
6 mies	12,15	12,10	9,50	15,50	1,54
7 mies	11,80	11,91	9,20	14,60	1,60
8 mies	12,95	13,05	11,10	14,70	1,33
9 mies	12,35	13,11	10,10	16,10	2,38
10mies	14,70	13,93	11,60	15,50	2,05
12mies	13,40	13,62	12,40	15,00	0,98

Na rycinie 41 przedstawiono wyjściowe średnie wartości **Hb** oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach.

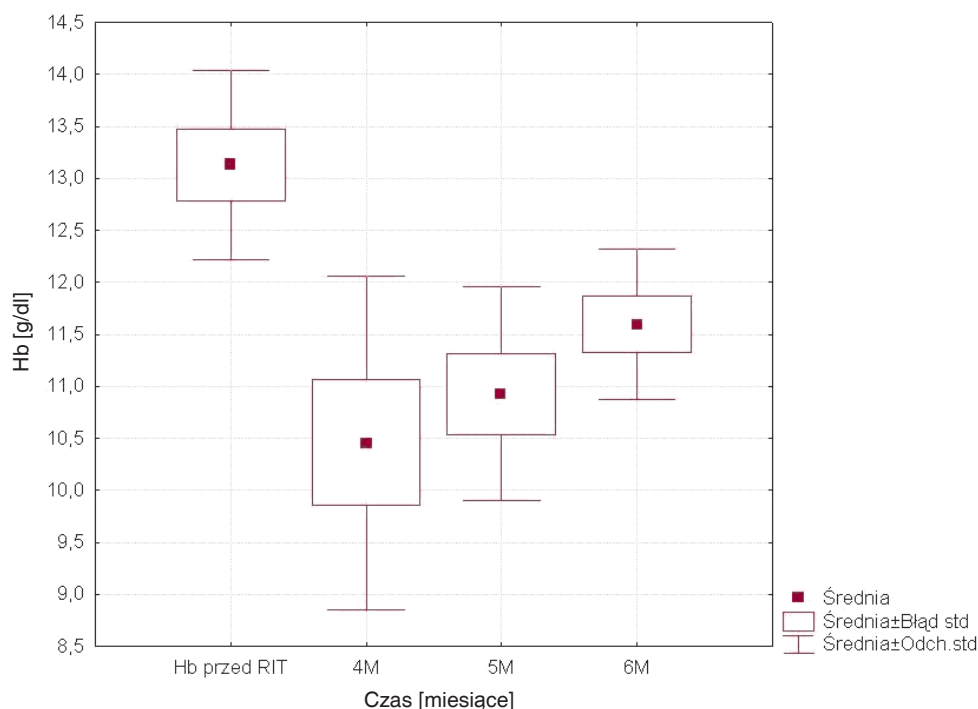
Rycina 41. Średnie wartości Hb przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii ($p < 0,001$).



Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach Hb w poszczególnych pomiarach wykonanych w ciągu 14 tygodni po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,001$).

Na rycinie 42 przedstawiono wyjściowe średnie wartości **Hb** oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Rycina 42. Średnie wartości Hb przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 6 miesiąca od rozpoczęcia terapii ($p < 0,002$).



test Friedmana

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach Hb w kolejnych pomiarach wykonanych do 6 miesięcy po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,002$).

Spadek średnich wartości hemoglobiny rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, z nadirem w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii, a następnie wzrostem średnich wartości parametru w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia terapii. Wzrost średnich wartości do dolnych granic normy był obecny po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wartościami mediany Hb po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia a kolejnymi pomiarami po 7, 9 i 14 miesiącach.

Po podaniu Zevalinu już w kilku pierwszych kontrolnych pomiarach, można było zauważyć spadek wartości hemoglobiny, o co najmniej jeden stopień toksyczności u 11 osób. U pojedynczych osób większe spadki parametru rozpoczynały się po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W 5 tygodniu toksyczność w stopniu 4 z poziomem Hb 6,1 g/dl

wystąpiła u 1 osoby. Po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych kolejne oznaczenia u tego chorego były wyższe (9.9, 8.48 g/dl).

W kolejnych pomiarach między 7 a 12 tygodniem toksyczność w stopniu 3 pojawiła się u 7 osób. Po 4 miesiącu w wykonanych oznaczeniach nie stwierdzono toksyczności w stopniu 3.

Po przeprowadzonym leczeniu z powodu zaniżonych wartości hemoglobiny była konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, który podano 10 osobom, co stanowi 33,3% z grupy leczonych Zevalinem (średnio otrzymywali 3,2 jednostki, min-1j, max 10j).

Płytki krwi

Wyjściowe wartości płytek krwi a kolejne pomiary

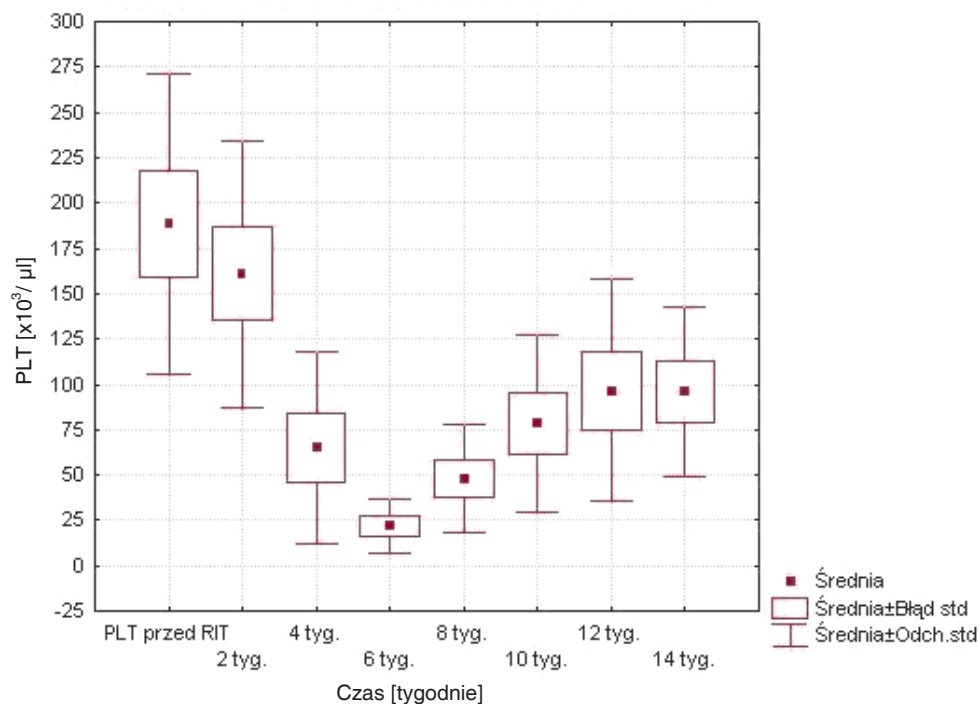
W tabeli 34 przedstawiono wartości mediany i średniej dla **PLT** po leczeniu.

Tabela 34. Wartości mediany i średniej dla PLT po RIT.

PLT [x10 ³ /μl]	ME	średnia	min	max	SD
Czas					
2 tydz	174,00	196,95	89,00	438,00	87,08
4 tydz	52,50	65,58	14,00	183,00	48,04
6 tydz	21,00	48,13	4,00	180,00	55,44
8 tydz	35,00	59,36	1,00	300,00	69,23
10tydz	71,00	105,14	16,00	320,00	78,49
12tydz	85,00	120,36	20,00	352,00	94,52
14tydz	95,00	127,57	26,00	345,00	86,49
4 mies	77,00	108,13	37,00	337,00	82,30
5 mies	78,00	102,93	28,00	330,00	76,44
6 mies	98,00	121,00	30,00	339,00	75,10
7 mies	112,00	142,41	67,00	397,00	91,40
8 mies	126,00	177,85	69,00	415,00	121,74
9 mies	108,00	135,16	87,00	271,00	69,15
10mies	130,00	153,33	126,00	204,00	43,92
12mies	150,00	171,80	94,00	249,00	68,13

Na rycinie 43 przedstawiono wyjściowe średnie wartości **PLT** oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Rycina 43. Średnie wartości PLT przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii ($p < 0,001$).

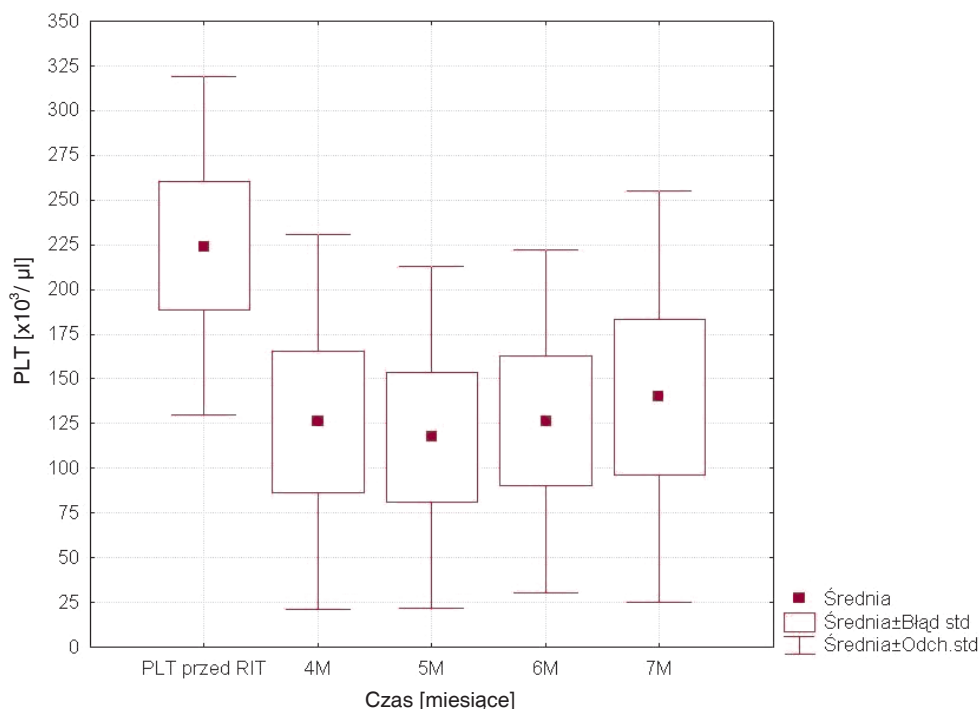


test Friedmana

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach PLT w kolejnych pomiarach wykonanych w ciągu 14 tygodni po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,001$).

Na rycinie 44 przedstawiono wyjściowe średnie wartości **PLT** oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach do 7 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Rycina 44. Średnie wartości PLT przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 7 miesięcy od rozpoczęcia terapii ($p < 0,002$).



test Friedmana

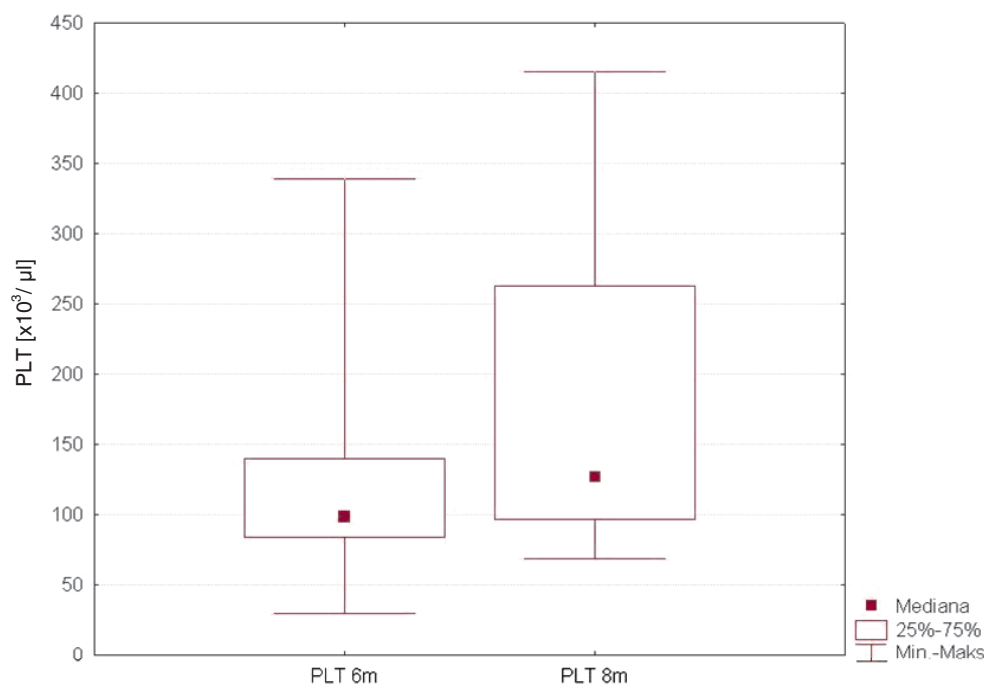
Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach PLT w kolejnych pomiarach wykonanych do 7 miesięcy po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,002$).

Spadek średnich wartości płytek krwi rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, w 4 tygodniu średnie wartości PLT wyraźnie obniżyły się poniżej poziomu $100000/\mu\text{l}$ z nadirem w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii, a następnie wzrostem średnich wartości parametru w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia terapii. Jednak średnie wartości PLT po 6 miesiącach mimo, iż zbliżały się do dolnej granicy normy, wyraźnie odbiegały od wartości wyjściowych. W kolejnych badaniach kontrolnych (8 miesiąc) obserwowano dalszy wzrost średniej wartości PLT.

Następnie przeprowadzono analizę porównawczą wartości mediany PLT w kolejnych miesiącach obserwacji z użyciem testu Wilcoxona.

Na rycinie 45 przedstawiono wartości mediany PLT po 6 i 8 miesiącach.

Rycina 45. Porównanie wartości mediany płytek krwi po upływie 6 i 8 miesiąca od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,03$).



test Wilcoxona

Po podaniu Zevalinu już w ciągu pierwszych 2 tygodni, u 5 chorych można było zauważyć spadek wartości płytek krwi z poziomu prawidłowego do pierwszego stopnia toksyczności według WHO. Po 3 tygodniach w analizowanej grupie u 2 osób pojawiła się toksyczność w stopniu 3 według WHO, natomiast w tygodniu 4 toksyczność w stopniu 3 występowała u kolejnych pięciu osób oraz w stopniu 4 u pięciu osób, w tym u 1 z osób z poprzedniej grupy. W tygodniu 6 i 7 kolejnych siedmiu chorych obniżyło wartości PLT, uzyskując tym samym stopień 4 toksyczności według WHO. W dalszych dostępnych oznaczeniach wykonanych od 8 tygodnia, nie obserwowano nowych chorych z toksycznością w stopniu czwartym, natomiast po 14 tygodniach już tylko u 1 osoby występowało obniżenie PLT na poziomie 3 stopnia, utrzymujące się do 6 miesiąca. W dalszym okresie czasu u 2 chorych stwierdzono PLT na poziomie stopnia 3 w 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Jedna z tych osób jest opisana powyżej. Dla drugiej osoby była to najniższa wartość, jednak dalsza obserwacja chorego jest niekompletna z powodu progresji choroby i konieczności stosowania innego leczenia.

Łącznie toksyczność w stopniu 3 lub 4 wystąpiła u 20 osób. Po przeprowadzonym leczeniu z powodu zaniżonych wartości płytek krwi i przy objawach skazy krwotocznej podawano koncentrat płytek krwi, otrzymało go 12 osób, co stanowi 40% grupy chorych z NHL (średnio otrzymywali 7,17 jednostki, min 1j, max 50j).

Leukocyty

Wyjściowe wartości leukocytów a kolejne pomiary

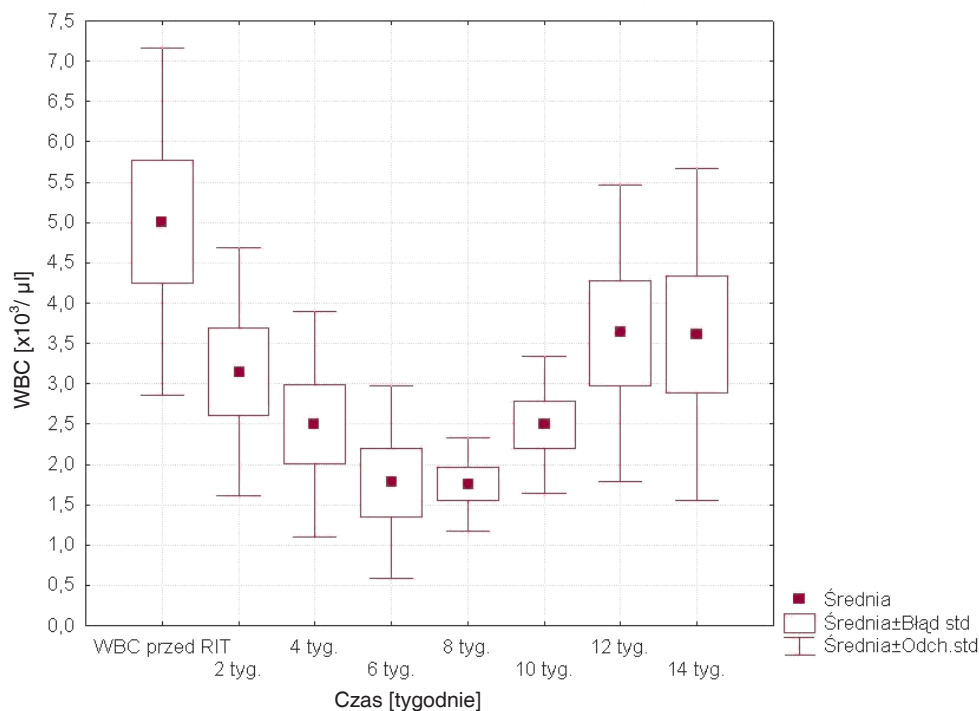
W tabeli 35 przedstawiono wartości mediany i średniej dla **WBC** po leczeniu.

Tabela 35. Wartości mediany i średniej dla WBC po RIT.

WBC [x 10 ³ / μl]	średnia	ME	min	max	SD
Czas					
2 tydz	3,55	3,50	0,80	7,40	1,76
4 tydz	3,03	2,65	1,08	7,30	1,58
6 tydz	1,92	1,15	0,69	5,22	1,41
8 tydz	1,68	1,40	0,60	3,87	0,81
10tydz	3,04	2,50	1,10	9,37	2,03
12tydz	3,89	3,28	1,40	8,10	2,32
14tydz	3,58	2,85	1,40	8,00	2,01
4 mies	3,59	3,00	1,20	8,35	2,23
5 mies	3,47	2,87	1,20	9,60	2,23
6 mies	3,95	2,95	1,40	9,07	2,26
7 mies	4,02	4,05	1,60	6,70	1,81
8 mies	4,38	3,90	2,20	7,30	1,90
9 mies	6,79	6,68	2,40	11,40	3,11
10mies	6,39	5,00	2,80	11,39	4,46
12mies	6,03	5,03	4,42	8,16	1,69

Na rycinie 46 przedstawiono wyjściowe średnie wartości **WBC** oraz średnie wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach.

Rycina 46. Średnie wartości WBC przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii ($p < 0,001$).



test Friedmana

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach WBC w kolejnych pomiarach wykonanych w ciągu 14 tygodni po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,001$).

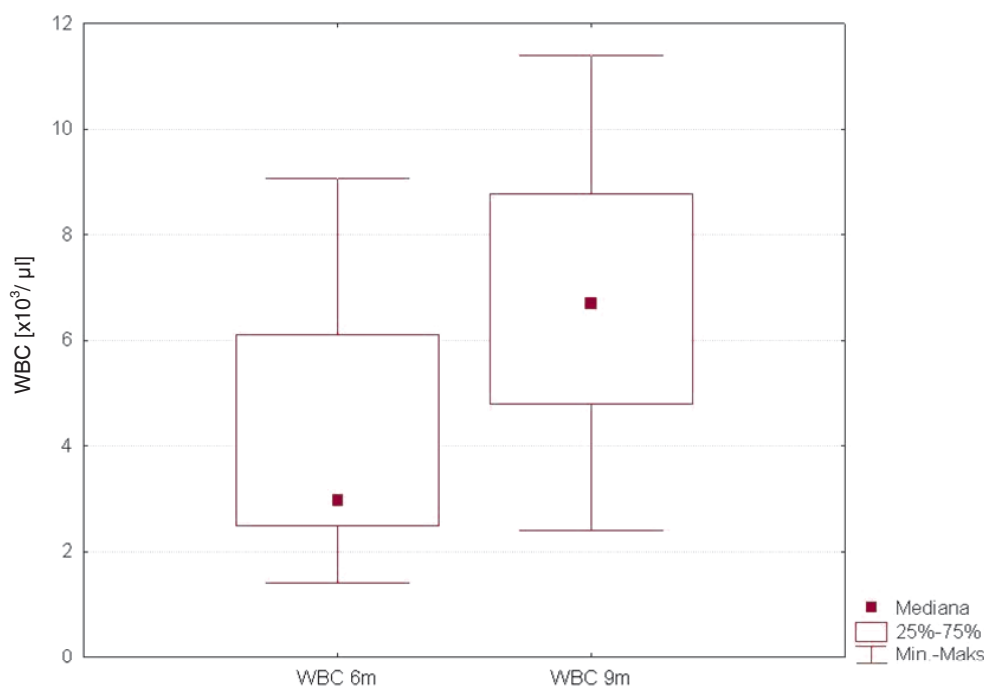
Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w średnich wartościach WBC w ciągu kolejnych miesięcy (4 – 7 miesięcy) od rozpoczęcia terapii.

Spadek średnich wartości leukocytów rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, w 6 tygodniu średnie wartości WBC wyraźnie obniżyły się poniżej poziomu $2000/\mu\text{l}$ z nadirem w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii, a następnie wzrostem średnich wartości parametru w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia terapii.

Następnie przeprowadzono analizę porównawczą wartości mediany WBC w kolejnych miesiącach obserwacji z użyciem testu Wilcoxa.

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między wartościami mediany WBC w 6 i po upływie 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (rycina 47).

Rycina 47. Porównanie wartości mediany dla leukocytów po upływie 6 i 9 miesiąca od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,05$).



test Wilcoxona

Po podaniu Zevalinu już w ciągu pierwszego tygodnia, u 2 chorych wystąpiła toksyczność stopnia 3 według WHO. Jeden z tych chorych miał już przed rozpoczęciem RIT obniżoną wartość WBC, natomiast drugi chory rozpoczynał leczenie z prawidłowym poziomem leukocytów. Po 2 tygodniach w analizowanej grupie u 4 osób pojawiła się toksyczność w stopniu 3 według WHO, oraz u 1 osoby toksyczność w stopniu czwartym. W okresie między 3-6 tygodniem toksyczność w stopniu 3 pojawiła się dodatkowo u 7 osób, w stopniu 4 u jednej osoby. Ponadto u części chorych ze stopniem 3 według WHO między 3-6 tygodniem wartości jeszcze obniżyły się. W ósmym tygodniu od rozpoczęcia leczenia, gdy nastąpił nadir wartości leukocytów poziom WBC wahał się między 600/ μl a 3870/ μl . Od tego czasu następował wzrost średnich wartości leukocytów. U czterech osób wartości leukocytów poniżej 1000/ μl utrzymywały się przez 3 tygodnie, natomiast u pozostałych osób z toksycznością 4 stopnia, tak niski poziom leukocytów nie przekraczał 1-2 tygodni. Wśród 4 osób z dłuższymi utrzymującymi się niskimi wartościami leukocytów 2 osoby nie miały wzrostu temperatury i nie podawano im czynników wzrostu. W jednym przypadku chory miał infekcję *Pneumocystis carini* i był długo leczony przy pomocy Co-trimoxazolum (Biseptol), ponadto otrzymywał Filgrastim (Neupogen). Natomiast jedna chora z powodu infekcji górnych dróg

oddechowych, przebiegającej z gorączką dostawała antybiotyk. Łącznie toksyczność w stopniu 3 lub 4 wystąpiła u 19 osób.

Granulocyty obojętne

Wyjściowe wartości granulocytów a kolejne pomiary

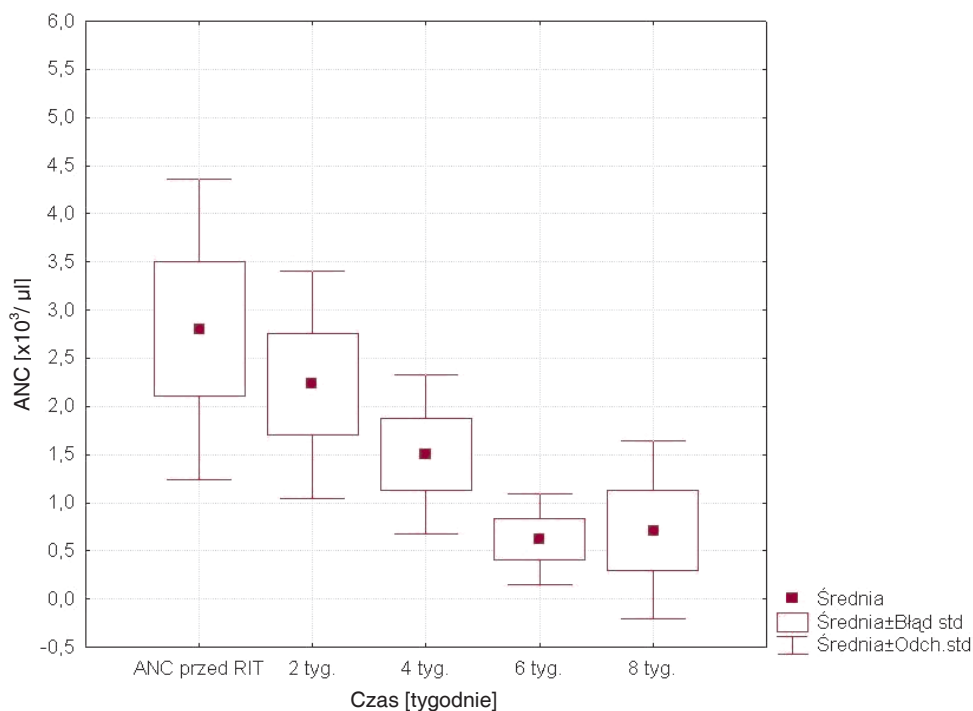
W tabeli 36 przedstawiono wartości mediany i średniej dla ANC po leczeniu.

Tabela 36. Wartości mediany i średniej dla ANC po RIT.

ANC [x 10 ³ / μl]	ME	średnia	min	max	SD
Czas					
2 tydz	2,36	2,32	0,20	5,50	1,41
4 tydz	1,66	1,81	0,56	4,40	1,14
6 tydz	0,53	1,01	0,04	3,58	1,11
8 tydz	0,60	1,11	0,18	4,14	1,23
10tydz	1,20	1,81	0,50	7,22	2,01
12tydz	1,29	2,22	0,30	5,71	1,95
14tydz	1,75	1,78	0,80	3,67	0,81
4 mies	2,01	2,59	0,83	5,40	1,72
5 mies	0,98	1,89	0,20	7,80	2,34
6 mies	1,50	2,08	0,73	4,90	1,25
7 mies	1,92	1,85	0,50	3,37	1,01
8 mies	1,21	1,60	0,88	3,12	1,02
9 mies	3,49	3,37	2,20	4,30	0,92
12mies	2,65	3,57	1,83	6,36	1,91

Na rycinie 48 przedstawiono wyjściowe wartości ANC oraz zmiany wartości uzyskane w kolejnych oznaczeniach.

Rycina 48. Średnie wartości ANC przed leczeniem i średnie wartości otrzymane po podaniu Zevalinu do 8 tygodni od rozpoczęcia terapii ($p < 0,002$).



test Friedmana

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w średnich wartościach ANC w kolejnych pomiarach wykonanych w ciągu 8 tygodni po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem ($p < 0,002$).

Testem Wilcoxona nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wartościami mediany granulocytów po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia a kolejnymi pomiarami po 7, 9 i 12 miesiącach.

Spadek średnich wartości granulocytów rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, z nadirem w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii. W tym czasie w 45% parametrów występowała toksyczność w stopniu 4 według WHO, wartości analizowanych parametrów mieściły się w przedziale między 40/μl do 3580/μl. Po tym czasie był obserwowany stopniowy wzrost parametru.

U 6 (20%) osób z powodu granulocytopenii stosowano czynnik wzrostu granulocytów, osiem osób było leczonych antybiotykiem z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, trzy osoby z powodu infekcji hospitalizowano, natomiast u żadnej z osób nie stwierdzono infekcji zagrażającej życiu.

Erytrocyty

Wyjściowe wartości erytrocytów a kolejne pomiary

W tabeli 37 przedstawiono wartości mediany i średniej dla **RBC** po leczeniu.

Tabela 37. Wartości mediany i średniej dla RBC po RIT.

RBC [x 10 ⁶ /μl]	ME	średnia	min	max	SD
Czas					
1 miesiąc	3,81	3,86	3,49	4,28	0,28
2 miesiąc	3,33	3,43	2,24	5,10	0,79
3 miesiąc	2,97	3,32	2,60	4,82	0,73
4 miesiąc	3,10	3,30	2,47	4,43	0,63
5 miesiąc	3,22	3,33	2,89	4,27	0,45
6 miesiąc	3,56	3,90	2,95	5,35	0,79
7 miesiąc	3,33	3,56	2,90	4,70	0,62
8 miesiąc	4,12	3,95	3,31	4,44	0,58
9 miesiąc	3,81	4,10	3,32	5,17	0,95
12 miesiąc	4,17	4,30	3,77	4,92	0,43

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w średnich wartościach RBC w kolejnych pomiarach wykonanych co miesiąc do 6 miesiąca po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między wartościami mediany erytrocytów po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia a kolejnymi pomiarami po 7, 8, 9 i 12 miesiącach.

Zmiana analizowanych parametrów w zależności od zastosowanej linii leczenia

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zmianie parametrów krwi (Hb, RBC, WBC, PLT, ANC) po przeprowadzonym leczeniu i zastosowaniu Zevalinu w różnych liniach leczenia.

Zmiana analizowanych parametrów w zależności od typu chłoniaka

Istotną statystycznie różnicę między chłoniakiem Mantla a chłoniakiem grudkowym wykazano dla hemoglobiny w 14 tygodniu od podania Zevalinu (ME=9,6 g/dl SE=0,58 vs

ME=11,1 g/dl, SE=0,51, p<0,03). W pozostałych analizach dla innych parametrów krwi nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między typami chłoniaków po przeprowadzonej RIT.

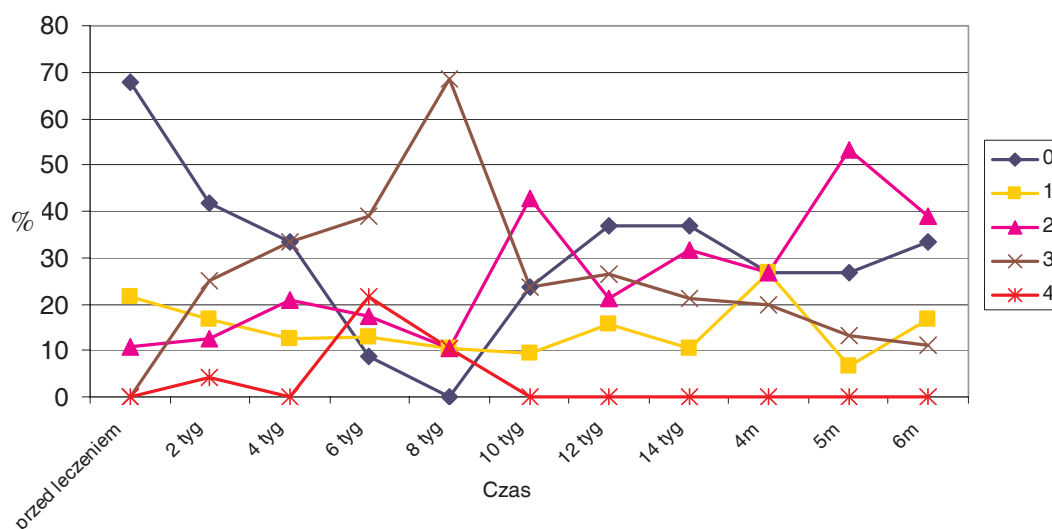
Zmiana analizowanych parametrów w zależności od stopnia nacieczenia szpiku

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między analizowanymi parametrami w różnych przedziałach czasowych w zależności od stopnia nacieczenia szpiku.

Analiza parametrów pod kątem największej toksyczności prowadzonego leczenia

Na rycinie 49 przedstawiono procentowy rozkład uzyskanej toksyczności dla leukocytów (wg stopni toksyczności WHO) po leczeniu. Największa toksyczność dla leukocytów występowała już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, większa część chorych między 6 a 10 tygodniem po leczeniu rozwinęła toksyczność 3 stopnia według WHO. Ponadto szczególnie pomiędzy 6 a 8 tygodniem u części chorych wystąpiła toksyczność w stopniu czwartym. W kolejnych tygodniach następowała poprawa parametrów, jednak toksyczność trzeciego stopnia do 4 miesiąca po leczeniu dotyczyła około 20% chorych.

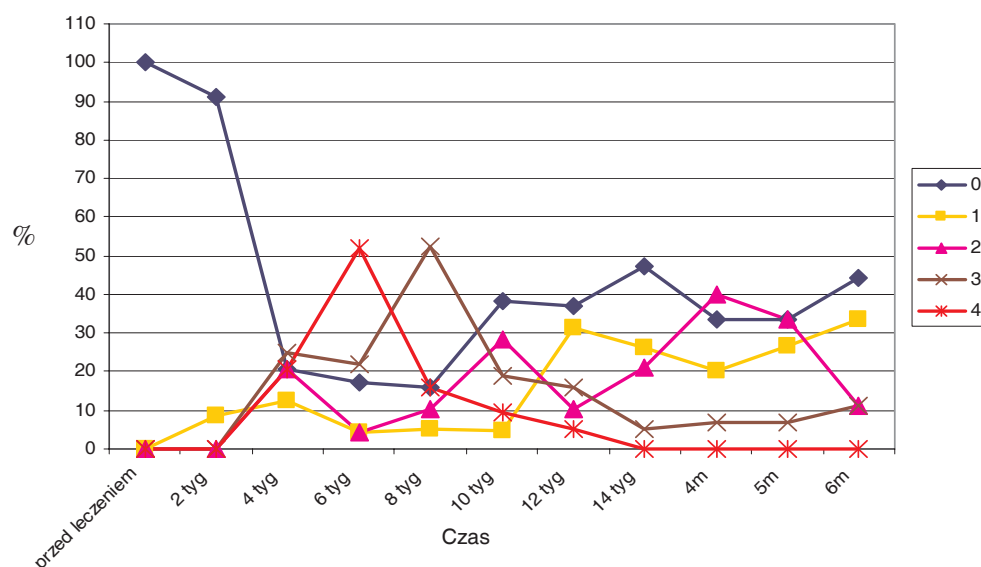
Rycina 49. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla WBC w różnym czasie po terapii.



Na rycinie 50 przedstawiono procentowy rozkład uzyskanej toksyczności dla płytek krwi (wg stopni toksyczności WHO) po leczeniu. Toksyczność 3 i 4 stopnia dla płytek krwi

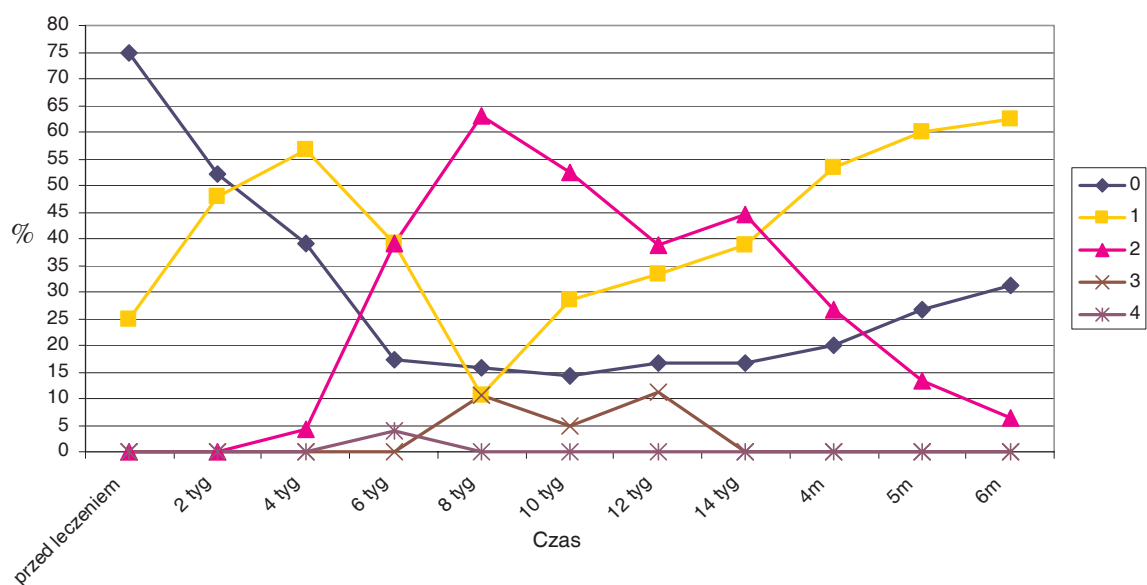
występowała już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, szczególnie w okresie między 4 a 12 tygodniem od rozpoczęcia terapii. Około 7 tygodnia po przeprowadzonym leczeniu 50% chorych rozwinęło toksyczość 4 stopnia według WHO. W kolejnych tygodniach odsetek pacjentów z toksyczością 4 stopnia wyraźnie obniżał się, natomiast toksyczość 3 stopnia utrzymywała się na poziomie 11% do 6 miesiąca od rozpoczęcia terapii.

Rycina 50. Procentowy rozkład stopni toksyczości dla PLT w różnym czasie po terapii.



Na rycinie 51 przedstawiono procentowy rozkład uzyskanej toksyczości dla hemoglobiny (wg stopni toksyczości WHO) w różnym czasie po leczeniu. Prawidłowe wartości hemoglobiny oraz poziom hemoglobiny odpowiadający łagodnej i umiarkowanej anemii stanowiły zdecydowaną większość. Toksyczość 3 stopnia występowała między 8 a 14 tygodniem od rozpoczęcia terapii u niewielkiego odsetka chorych. Toksyczość 4 stopnia wystąpiła u 1 osoby.

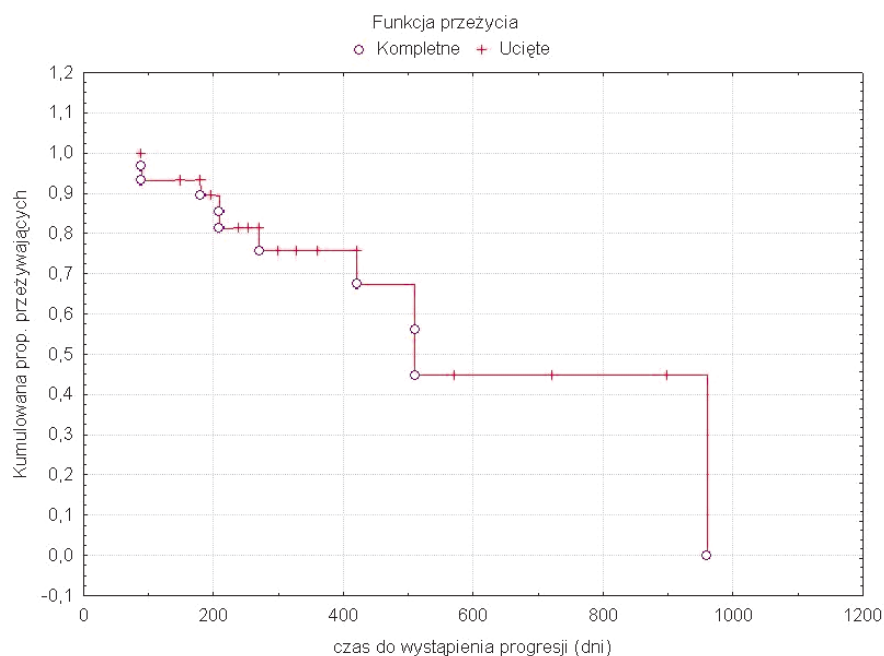
Rycina 51. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla Hb w różnym czasie po terapii.



Analiza przeżycia

Na rycinie 52 przedstawiono czas do progresji chorych z NHL po zastosowaniu RIT.

Rycina 52. Czas do progresji w grupie chorych z NHL.



W całej grupie chorych z NHL średni czas obserwacji wynosił $340,34 \pm 220,60$ osobodni (min= 90dni, max=960 dni, suma osobodni obserwacji=9870 dni). U 10 osób stwierdzono progresję choroby. Średni czas do wystąpienia progresji wynosił $345 \pm 266,17$ osobodni (min=90 dni, max=960 dni, suma osobodni obserwacji=3450 dni). Średni czas obserwacji chorych bez progresji wynosił $337,89 \pm 200,64$ (min=90 dni, max=900 dni, suma osobodni obserwacji=6420 osobodni).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między czasem trwania remisji całkowitej w grupie chorych leczonych Zevalinem w pierwszej linii leczenia w stosunku do chorych otrzymujących Zevalin w kolejnych liniach. Średni czas trwania CR w grupie chorych otrzymujących Zevalin w I linii leczenia wynosił 348,75 dni, natomiast w grupie chorych otrzymujących Zevalin w kolejnych liniach 292,50 dni.

Średni czas do wystąpienia remisji w grupie chorych leczonych Zevalinem w I linii wynosił 90 dni, w drugiej grupie 105 dni, jednak nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między czasem do uzyskania remisji w obu grupach.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w uzyskaniu całkowitych odpowiedzi na leczenie w grupie chorych, którzy otrzymali Zevalin w I linii leczenia w porównaniu do osób, które otrzymały Zevalin w kolejnych liniach ($p < 0,02$). U chorych z pierwszej grupy CR uzyskało 87,5% chorych, w II grupie CR uzyskano u 38,1% chorych.

Po 3 miesiącach w grupie 29 chorych stwierdzono: odpowiedź całkowitą (CR) u 17 osób, dodatkowo u 1 osoby stwierdzono odpowiedź całkowitą niepotwierdzoną, odpowiedź częściową (PR) u 9 osób, progresję choroby (PD) u 2 osób.

Po 6 miesiącach w grupie 23 chorych stwierdzono: CR u 16 osób, PR u 6 osób, PD u 1 osoby.

Po 9 miesiącach w grupie ocenianych 7 osób stwierdzono: CR u 4 osób, PR u 2 osób, PD u 1 osoby.

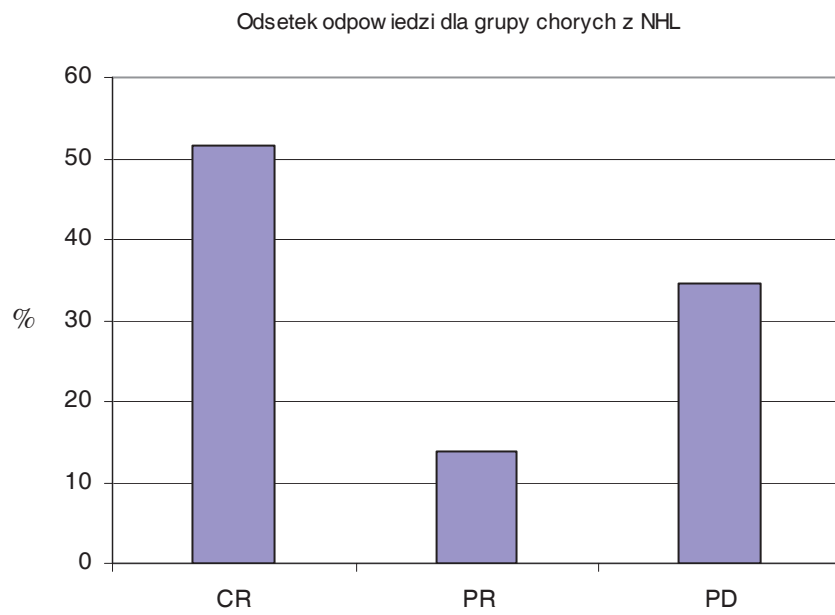
Po 12 miesiącach w grupie 10 osób stwierdzono: CR u 9 osób, PR u 1 osoby.

Po 24 miesiącach w grupie ocenianych 3 osób stwierdzono CR u wszystkich poddanych w tym czasie obserwacji.

W całej analizowanej grupie CR wystąpiła u 51,73% chorych, PR wystąpiła u 13,79% chorych, PD wystąpiła u 34,48% chorych.

Na rycinie 53 przedstawiono odsetek odpowiedzi na leczenie dla całej grupy chorych z NHL.

Rycina 53. Odsetek odpowiedzi na leczenie dla grupy chorych z NHL.



DYSKUSJA

Guzy neuroendokrynne

Guzy neuroendokrynne stanowią stosunkowo rzadką grupę chorób. Zapadalność na te nowotwory wynosi 10 - 13 przypadków na 1 000 000 populacji rocznie [79]. Jednak w ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost zapadalności o ok. 50% [51,163]. Dotyczy on głównie rakowiaka żołądka (wzrost z 2.4 do 8.7% rakowiaków przewodu pokarmowego), rakowiaka odbytnicy (wzrost z 15 do 27.4% rakowiaków przewodu pokarmowego) [51,164], hormonalnie nieczynnych guzów trzustki. Wzrost zapadalności na rakowiaka żołądka typu 1, tłumaczy się coraz bardziej powszechnym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej [51,164,165]. Do wzrostu wykrywalności NET przyczynił się rozwój metod diagnostyki obrazowej i histopatologicznej (z uwzględnieniem swoistych markerów, takich jak CgA, NSE, synaptofizyna). Stosowane dotychczas metody diagnostyczne (USG, CT, NMR) oraz wprowadzenie scyntygrafii receptora somatostatynowego (SRS) pozwoliło na poprawę wykrywalności również zmian niemych klinicznie. SRS stanowi obecnie metodę pierwszego rzutu służącą do lokalizacji zmian pierwotnych GEP-NET, oceny stopnia zaawansowania (*staging*), a także do planowania leczenia oraz monitorowania (*follow-up*) chorych po leczeniu [166,167,168]. Optymalnymi znacznikami do przeprowadzania SRS są analogi somatostatyny cechujące się wysokim powinowactwem do SSSTR typu 2 znakowane technetem, ze względu na łatwą dostępność izotopu i optymalną dla obrazowania energię promieniowania gamma.

Guzy neuroendokrynne mogą być potencjalnie złośliwe niezależnie od ich wielkości, często nie da się przewidzieć ich klinicznego przebiegu, natomiast pojawienie się przerzutów jest wskaźnikiem złośliwości guza [25,36]. Wtedy również maleją szanse na radykalne leczenie chorych z NET. W związku ze słabą wrażliwością na chemioterapię, która głównie jest zarezerwowana dla słabo zróżnicowanych guzów, w przypadku szybko postępującej lub nawracającej choroby w ostatnim czasie rozwinęła się radioterapia izotopowa z zastosowaniem analogów somatostatyny, w której znakowane analogi są nośnikami izotopu do miejsca działania, wykazującego obecność receptorów dla somatostatyny [134]. Ta metoda leczenia została również wprowadzona w Klinice Endokrynologii, która stała się jednym z pierwszych ośrodków leczących pacjentów NET w Polsce.

W niniejszej pracy przeanalizowano skuteczność terapeutyczną i efekty uboczne jednego z takich analogów – ^{90}Y -DOTATATE u chorych z nieoperacyjnymi czy rozsianymi guzami neuroendokrynnymi i dodatnim wynikiem scyntygrafii receptorowej przy zastosowaniu [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC]octreotate tego samego analogu somatostatyny, wykazującego duże powinowactwo do SSTR typu 2.

Octreotate różni się od octreotydu tym, że C-końcowy alkohol threoninol jest zamieniony z naturalnym aminokwasem treoniną, może być znakowany ^{90}Y i ^{177}Lu [169]. Jest najbardziej obiecującym peptydem w terapii znakowanymi analogami somatostatyny. Wykazuje lepszą kinetykę w stosunku do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotide oraz dłuższą kumulację w komórkach guza [127]. Badania in vitro porównujące znakowane peptydy octreotate i octreotydu pokazują, że oba peptydy znakowane ^{90}Y są zdolne do kontroli wzrostu guza w sposób zależny od dawki, jednakże efekt ten jest wyższy w przypadku octreotate. Jest to zgodne z wyższym powinowactwem octreotate do SSTR2 w porównaniu z octreotydem, co prowadzi do większej internalizowanej radioaktywności, skutkiem czego jest istotnie wyższe napromienienie guza [170].

W badaniu wielośrodkowym 1 fazy (Rotterdam, Bruksela, Tampa, Floryda) u 60 pacjentów zastosowano wzrastające dawki ^{90}Y -DOTATOC do łącznej 14,8 GBq (400 mCi/m^2) w 4 cyklach lub 9,5 GBq (250 mCi/m^2) w pojedynczej dawce. Po zastosowanym leczeniu odpowiedź częściową uzyskano u 8% chorych, u 13% wystąpiła mniejsza odpowiedź w postaci redukcji masy guza o 25-50%. Średni czas do progresji wyniósł 30 miesięcy u 44 chorych z stabilną chorobą, częściową i mniejszą odpowiedzią [171].

Badanie wielośrodkowe 2 fazy MAURITIUS (Multicentre Analysis of a Universal Receptor Imaging and Treatment Initiative) pozwoliło na pokazanie odpowiedzi na leczenie u 14% pacjentów, którym podano całkowitą dawkę o aktywności 8,58 GBq ^{90}Y -DOTALAN, natomiast stabilizację choroby uzyskano u 41% chorych (z grupy 154 leczonych osób), co jak już wspomniano mogło być związane z niższym wyjściowym powinowactwem tego preparatu do SSTR2 w porównaniu do ^{90}Y -DOTATOC, a także ze zmianą konformacji cząsteczki po połączeniu z emitерem promieniowania beta, co dodatkowo obniżało to powinowactwo [122,123].

Otte A. i wsp. po leczeniu ^{90}Y -DOTATOC uzyskali stabilizację choroby u 20 spośród 29 leczonych, u 2 wystąpiła remisja, a u 4 doszło do redukcji masy guza mniejszej niż 50%, u 3 osób wystąpiła progresja choroby [114,172].

W badaniu Waldherra C. i wsp. całkowita odpowiedź kliniczna u chorych leczonych dawką 6 GBq ^{90}Y -DOTATOC, czy później 7 GBq w 4 seriach była 24% [117,118]. W kolejnym badaniu po zastosowaniu dawki 7,4 GBq (200 mCi/m^2) w 2 nieco dłuższych odstępach między kolejnymi seriami uzyskano CR oraz PR u 33% z 36 pacjentów, bez nasilenia działań ubocznych [32]. Przy dawce 7,4 GBq w 4 cyklach podawanych co 6 tygodni kompletna odpowiedź wystąpiła u 2 (5%) z 39 pacjentów, częściowa remisja u 7 (18%), stabilizacja choroby u 27 osób (69%), u 3 nastąpiła progresja (8%). Dwóch pacjentów zmarło 3 miesiące po terapii z powodu progresji choroby i dekompensacji funkcji wątroby, jedna osoba w przebiegu uszkodzenia wątroby po bakteryjnym zapaleniu dróg żółciowych po trzeciej serii terapii [118].

Chinol M. z zespołem zastosował w leczeniu wzrastające dawki ^{90}Y -DOTATOC, z dawką kumulacyjną 7,4-21,3 GBq [115]. Remisję częściową czy całkowitą opisano dla 28% z 87 pacjentów z NET (5% całkowitych odpowiedzi), najwięcej chorych uzyskało stabilizację choroby (48%) [173].

Inna grupa kierowana przez Bodei L. i wsp. opisała wyniki badania 1 fazy w grupie 40 pacjentów, z dodatnim wynikiem na obecność receptorów somatostatynowych w guzie, wśród których 21 stanowili chorzy z GEP-NET. Całkowita dawka jaką otrzymywali mieściła się w przedziale między 5,9-11,1 GBq w 2 cyklach leczenia. Sześciu z 21 pacjentów (29%) miało regresję guza. Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 9 miesięcy [174].

Paganelli G. i wsp. przeprowadzili leczenie ^{90}Y -DOTATOC w grupie 30 chorych z NET. Całkowita lub częściowa remisja była obserwowana u 23 % pacjentów, stabilizacja choroby u 64%, a progresja u 13% [121].

Odpowiedź na leczenie oceniano po raz pierwszy po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Przy całkowitej dawce $7,4 \text{ GBq/m}^2$ w naszej grupie chorych nie obserwowano całkowitych odpowiedzi. Wśród osób, u których wystąpiła progresja znajdowali się chorzy, którzy nie otrzymali pełnego cyklu terapii. Nie można więc oceniać ich progresji jako braku skuteczności terapii, ponieważ 3 osoby z tej grupy otrzymały zaledwie 1 cykl radioterapii izotopowej. Łącznie przed podaniem pełnego cyklu leczenia zmarło 7 osób. Biorąc pod uwagę całą grupę leczonych chorych, niezależnie od tego czy otrzymali oni pełny cykl leczenia czy też nie, progresja wystąpiła u 43% chorych, częściowa remisja u 34% chorych, stabilizacja choroby u 23% chorych. Jeśli jednak weźmiemy pod uwagę osoby z rzeczywistą progresją po przeprowadzonym leczeniu stanowią oni 26% chorych, którzy otrzymali cały cykl leczenia, w takiej sytuacji zmienia się również odsetek osób, które odpowiedziały na

podane leczenie i osoby, które uzyskały stabilizację choroby będą stanowiły 30%, natomiast osoby z częściową remisją - 44%.

Średni czas do progresji w całej grupie chorych wynosił 10 miesięcy. Po wyłączeniu z analizy osób, które zmarły na początku terapii średni czas do progresji osób, które uzyskały odpowiedź na zakończone leczenie w postaci stabilizacji choroby czy częściowej remisji wynosił 17,7 miesięcy. Według doniesień literaturowych uzyskiwano różny czas odpowiedzi na leczenie od średnio 9 miesięcy [174], 14 miesięcy [173], do 30 miesięcy [171]. W tym ostatnim badaniu stosowano wyższe dawki niż u naszych chorych, były to dawki wzrastające ^{90}Y -DOTATOC do łącznej 14,8 GBq (400 mCi/m²) w 4 cyklach lub 9,5 GBq (250 mCi/m²) w pojedynczej dawce. Jednak mimo długo trwającej odpowiedzi na leczenie odsetek chorych z częściową remisją, u których zastosowano dawki maksymalne wynosił 8% [171].

Można zauważyć, że pomimo różnic stosowanych protokołów częstość odpowiedzi (CR,PR) na terapię w większości badań z zastosowaniem ^{90}Y -DOTATOC utrzymuje się w przedziale 10- 30%, co jest lepszym wynikiem od innych stosowanych dotąd terapii, czy również od stosowanego wcześniej ^{111}In -DTPA-octreotide [169]. W porównaniu do badania Waldherra C. i wsp. przy zastosowaniu takiej samej dawki kumulacyjnej w naszym badaniu uzyskano lepszy odsetek remisji, natomiast mniejszy odsetek stabilizacji choroby [118]. Duży procent stanowią jednak chorzy z progresją choroby po przeprowadzonym leczeniu oraz osoby, które zmarły przed zakończeniem leczenia. Może to wynikać z faktu opóźnionej diagnostyki, a tym samym rozpoznania guza neuroendokrynnego, w momencie pojawienia się przerzutów odległych oraz ograniczonego dostępu chorych do leczenia izotopowego. Część chorych miała rozpoznaną chorobę nowotworową już kilka lat wcześniej, jednak ze względu na stosowanie leczenia izotopowego od niedawna, w dodatku jedynie w kilku ośrodkach, terapia tych chorych rozpoczynała się w stadium znacznego zaawansowania choroby nowotworowej, co uniemożliwiało podanie całego zaplanowanego leczenia. Niestety również część chorych z chorobą rozpoznaną przed kilkoma miesiącami przed włączeniem leczenia, najpewniej z powodu niemego przebiegu choroby trafiało do leczenia już w momencie uogólnionych zmian. W grupie chorych, u których udało się podać pełny cykl leczenia odpowiedź na terapię wynosiła 74% (remisja + stabilizacja), co w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej stanowi dobrą odpowiedź na zastosowaną terapię, w porównaniu do stosowanych dotychczas metod leczenia NET [118]. Pytaniem, które pozostanie bez odpowiedzi jest czy szanse chorych, którzy zmarli zwiększyłyby się, gdyby udało im się podać pełny cykl terapii. Wydaje się, że tak gdyż po przeprowadzonym leczeniu wśród osób, które miały progresję tylko 2 zmarły (28,5%) w dłuższym okresie obserwacji, po 18 i 24

miesiącach. Poza tym stwierdzono istotną statystycznie zależność między wielkością dawki a czasem do wystąpienia progresji.

Największą wadą terapii znakowanymi analogami somatostatyny jest problem uszkodzenia nerek po przeprowadzonym leczeniu. Nerki zatem stanowią narząd krytyczny przy izotopowej terapii peptydowej, co powoduje, że podanie całej obliczonej dla guza dawki może być ograniczone przez wysoką dawkę zaabsorbowaną przez nerki [175]. Problem uszkodzenia nerek po terapii wynika z właściwości ligandu, który wydzielany jest na drodze filtracji kłębkowej, a następnie zwrotnie reabsorbowany w kanalikach proksymalnych, w rezultacie czego następuje jego retencja w śródmiąszu i może dojść do wzmożonego napromienienia nerek, a to z kolei jest powodem wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek [161]. Na podstawie przeprowadzonych badań z zastosowaniem znakowanych ^{111}In -peptydów wiadomo, że największa radioaktywność jest deponowana w korze nerek, szczególnie w okolicy przyrdzeniowej [176].

Pogorszenie wydolności nerek może występować nawet kilka lat po przeprowadzonej terapii, stąd dawka radiacyjna dla nerek jest ważnym ograniczeniem aktywności izotopu, który może być bezpiecznie stosowany. Przy zewnątrzustrojowej radioterapii dawka 23 Gy dla nerek we frakcjach około 2 Gy zwiększa do 5% ryzyko ich niewydolności w ciągu 5 lat, a dawka 28 Gy zwiększa do 50% ryzyko niewydolności nerek w tym samym czasie. Te liczby nie mogą być jednak bezpośrednio przełożone na izotopową terapię peptydową, gdzie dawka promieniowania jest dużo niższa, a czas trwania terapii peptydowej jest dłuższy niż radioterapii zewnątrzustrojowej. Dlatego przy obserwacji pacjentów konieczna jest ocena funkcji nerek nawet w dłuższym czasie od przeprowadzonej terapii, celem oceny długoterminowego ryzyka istotnego klinicznie upośledzenia funkcji nerek [177].

Nefrotoksyczność różnych dawek [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotate przebadano na modelu zwierzęcym. Istotne zmiany w zakresie parametrów nerkowych (wzrost poziomu kreatyniny oraz proteinuria) występowały 100 dni od początku leczenia. Poziom kreatyniny znacznie wzrastał po jednorazowej iniekcji dawek o większej aktywności 555 MBq, niż w przypadku iniekcji tej samej dawki w 2 cyklach. W badaniu osadu moczu pojawiały się nabłonki płaskie oraz wałeczki białkowe. Iniekcja aminokwasów, głównie lizyny powodowała mniejsze uszkodzenie nerek [178].

Początkowe badania z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny nie uwzględniały stosowania metod protekcyjnych dla nerek. Otte A. i wsp. raportowali 1 i 2 fazę badań u pacjentów z GEP-NET. Stosowano dawki wzrastające do dawki kumulacyjnej 6 GBq (160 mCi/m^2) \pm 1,34. W grupie 29 chorych u 24 osób nie wystąpiły istotne powikłania ze

strony nerek przy dawce kumulacyjnej $\leq 7,4$ GBq. U pięciu pacjentów bez zastosowanej protekcji nerek wystąpiło toksyczne uszkodzenie nerek po leczeniu dawką kumulacyjną $\geq 7,4$ GBq. U 2 spośród 5 osób wystąpiła stabilna niewydolność nerek, natomiast u 2 przy wyższej dawce kumulacyjnej była konieczność stosowania hemodializy. Wzrost poziomu kreatyniny był obserwowany około 2-4 miesiące po ostatnim cyklu leczenia [114,172].

Celem protekcji nerek wprowadzono wlewy aminokwasów. Dodatni ładunek aminokwasów hamuje reabsorpcję znakowanego analogu przez cewki nerkowe oraz jego retencje przez komórki śródmiąższowe, co powoduje ochronę nerek i pozwala na podanie wyższych aktywności izotopu [174].

Badanie Jamar F. i wsp. pokazuje ocenę farmakokinetyki, biodystrybucji i efektu nefroprotekcijnego po zastosowaniu wlewów aminokwasów. Wlewy lizyny i argininy stosowane były w kilkugodzinnych infuzjach. Czterogodzinny wlew mieszanki aminokwasów redukował wychwyty [$^{86}\text{Y-DOTA}^0\text{-D-Phe1-Tyr3}$]octreotide o średnio 21%. Okazało się jednak, że ten protekcyjny wychwyty znacznika w nerkach był podobny do badania dozymetrycznego (3,3 \pm 1,3 vs 4,4 \pm 1,0 mGy/MBq) i dlatego wydłużono wlew aminokwasów do 10 godzin, co pozwoliło na zwiększenie protekcji nerek. Infuzja aminokwasów umożliwiła redukcję napromienienia nerek w czasie terapii przy wyższej dawce zaabsorbowanej do guza [179].

Podobne doświadczenia były wynikiem prac Rollemana E. i wsp.[116]. Badanie Bodei L. i wsp. pokazało protekcyjne działanie wlewu aminokwasów argininy i lizyny bezpośrednio przed i po terapii, przy infuzji różnych dawek $^{90}\text{Y-DOTATOC}$, aż do dawki 5,55 GBq na cykl. Dawka 5 GBq na cykl jest rekomendowaną dawką $^{90}\text{Y-DOTATOC}$, bezwzględnie wymagającą stosowania aminokwasów celem protekcji nerek. W tym badaniu również oceniono maksymalną tolerowaną aktywność przypadającą na cykl. Wyniosła ona 5,18 GBq. Zespół rekomenduje stosowanie lizyny i argininy przed terapią oraz lizyny po terapii. W trakcie wlewu aminokwasów często pojawiają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, głównie nudności i wymioty, w tym przypadku dotyczyły one 48% pacjentów. Z tego powodu powszechnie stosuje się leki o działaniu przeciwwymiotnym [174].

Infuzja lizyny +/- argininy przed i po terapii może powodować działanie protekcyjne średnio o 27%, pod warunkiem, że maksymalna kumulacyjna aktywność $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ mieści się w przedziale 12-18 GBq [173].

Brans B. wraz z zespołem opisuje, że sporadyczne przypadki opóźnionej niewydolności nerek czy końcowego stadium choroby, wymagające dializy obserwowano szczególnie u pacjentów, którzy otrzymali dawkę o aktywności przekraczającej 7,4 GBq/m². Nefrotoksyczność jest

zwiększana przez inne czynniki ryzyka występujące już wcześniej, z których najistotniejsze są nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. Efekty protekcyjne na nerki są związane z redukcją dawki zaabsorbowanej do nerek poprzez wlew aminokwasów argininy i lizyny, wg autorów między 9 a 53%. Dalsza redukcja dawki do 39% była możliwa przez wydłużenie infuzji aminokwasów do 10 godzin, czy do 65%, gdy infuzję kontynuowano przez 2 dni od terapii peptydowej [176].

Paganelli G. i wsp. przeprowadzili leczenie ^{90}Y -DOTATOC w grupie 30 chorych z NET. Żaden z leczonych pacjentów nie rozwinął ostrego uszkodzenia nerek, jednakże u 3 chorych w późniejszym okresie wystąpiło toksyczne uszkodzenie nerek w stopniu 1 przy dawce łącznej 6,66-7,77 GBq [121].

Pomimo protekcji nerek upośledzenie ich funkcji może być klinicznie wyrażone nawet lata po terapii. Średni spadek klirensu kreatyniny o 7,3% na rok był raportowany u pacjentów leczonych [^{90}Y -DOTA⁰,Tyr3]octreotide i 3,8% na rok u pacjentów leczonych [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr3]octreotate [180].

W naszej grupie chorych zastosowano wlew protekcyjny aminokwasów lizyny i argininy, który rozpoczynał się około 2-3 godziny przed podaniem znakowanego analogu i trwał około 8 godzin. W trakcie infuzji u 19% chorych występowały nudności i wymioty, co jest stosunkowo małą grupą w porównaniu do doniesień literaturowych [174]. Po przeprowadzonym leczeniu nie obserwowano istotnego pogorszenia funkcji nerek, co można by tłumaczyć protekcyjnym działaniem aminokwasów oraz podaniem u każdego pacjenta dawki, która nie przekraczała 7,4 GBq na cały cykl leczenia [114,172,173,174,176]. To z kolei pozwalało na utrzymanie dawki kumulacyjnej dla nerek na poziomie poniżej 27 Gy [177]. U 2 osób doszło do spadku GFR i wzrostu wartości kreatyniny o 30 i 33% odpowiednio w 12 dniu po IV dawce terapii izotopowej oraz w 1 dniu po III terapii. Spadek wartości GFR w stosunku do już obniżonej wartości wyjściowej dotyczył pojedynczego oznaczenia, bez towarzyszących objawów klinicznych oraz konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Kolejne pomiary były wyższe od wartości wyjściowych. Osoby, które rozpoczynały terapię z wartościami GFR poniżej 50 ml/min były obserwowane jedynie przez krótki okres czasu z powodu zgonu. Nie da się więc jednoznacznie ustalić wpływu terapii na znacznie pogorszone już wyjściowo wartości parametrów nerkowych. Innym problemem, który pojawił się po przeprowadzonym leczeniu był wzrost wartości kreatyniny i spadek GFR w dłuższej obserwacji. Zgodnie z doniesieniami toksyczne uszkodzenie nerek może pojawiać się nie na początku obserwacji, ale później od 2 do 4 miesięcy, 5 miesięcy, a nawet kilka lat od zakończenia terapii [114,118,174,177,180]. Niestety dłuższe obserwacje naszych

Niestety dłuższe obserwacje naszych pacjentów, ze względu na nowatorską metodę leczenia, dotyczą zaledwie kilku osób, niemniej jednak po 12, a nawet 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u części chorych zarówno z prawidłowym, jak i podniesionym wyjściowym poziomem kreatyniny obserwowano wzrost wartości kreatyniny o średnio 35 $\mu\text{mol/l}$. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami literaturowymi wskazującymi na konieczność dalszych obserwacji chorych po leczeniu [177,180]. U naszych chorych nie doszło do wystąpienia objawów niewydolności nerek, parametry nerkowe uległy stabilizacji, jednak chorzy pozostają w dalszej obserwacji. Rozszerzenie obserwacji o kolejne pomiary wykonane po kilkunastu miesiącach od rozpoczęcia leczenia na większej grupie osób pozwoli określić statystycznie istotną zależność po przeprowadzonym leczeniu izotopowym.

Żeby wykluczyć wpływ innych chorób z zajęciem nerek na obniżenie się parametrów nerkowych, oceniano zmiany wartości kreatyniny i GFR u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze [176]. W naszej grupie, u chorych z tymi dodatkowymi obciążeniami nie doszło do pogorszenia wydolności nerek. Zaobserwowano natomiast, że osoby, u których wcześniej stosowano chemioterapię miały wyższe wartości kreatyniny po przeprowadzonym leczeniu w porównaniu do grupy chorych, u których chemioterapii nie stosowano. Chemioterapia jako czynnik ryzyka toksycznego uszkodzenia nerek nie wpłynęła jednak na istotne pogorszenie się parametrów po przeprowadzonej terapii, z koniecznością stosowania dodatkowego leczenia [177].

Doświadczenia kliniczne oraz badania dozymetryczne wskazują, że dawka zaabsorbowana do nerek, oszacowana przez konwencjonalną dozymetrię niedokładnie koreluje z toksycznym uszkodzeniem nerek obserwowanym u pacjentów leczonych [$^{90}\text{Y-DOTA}^0, \text{Tyr}3$]octreotide. Rozważenie dodatkowych parametrów, takich jak swoista dla pacjenta objętość nerek i dystrybucja radionuklidu, wydają się mieć lepszą korelację z klinicznymi efektami ubocznymi [181].

Żeby jak najlepiej ocenić narażenie tkanek otaczających na promieniowanie przy stosowaniu izotopowej terapii receptorowej próbowano wykorzystać izotop promieniotwórczy dający możliwość obrazowania czyli wykazujący emisję promieniowania gamma oraz biologiczne podobieństwo in vivo do zastosowanego analogu. Takim izotopem stał się ^{111}In oraz ^{86}Y .

$^{111}\text{In-DTPA}$ octreotyd jest ograniczonym „środkiem zastępczym” dla przeprowadzenia dozymetrii $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ ze względu na różnice stosowanych chelatorów, gdyż różnica aminokwasów modyfikuje octreopeptyd [175,182]. Obraz pochodzący z $^{111}\text{In-DOTATOC}$, $^{111}\text{In-DOTATATE}$ oraz $^{111}\text{In-lanreotide}$ w widoczny sposób odzwierciedla wysokie

powinowactwo *in vivo* i specyficzny wychwyty w tkankach wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych, szczególnie w guzie nowotworowym, w porównaniu z ^{111}In -DTPA-octreotide [175]. Obrazowanie i analiza farmakokinetyczna ze znakowanymi ^{111}In peptydami jest nadal procedurą przydatną [180,183]. Jednakże, najbardziej istotną zaletą tego związku leży w fizycznym czasie połowicznego półtrwania ^{111}In porównywalnym z ^{90}Y oraz z biologicznym okresem półtrwania peptydów [175]. Badania farmakokinetyczne z zastosowaniem ^{90}Y -DOTATOC pokazują bardzo szybki klirens i szybką eliminację z moczem. Najwyższa przewidywalna zaabsorbowana dawka była wykazana w śledzionie (w przedziale 1,5-19,4 mGy/MBq), w nerkach (w przedziale 1,06-10,3 mGy/MBq) i wątrobie (w przedziale 1,2-2,6 mGy/MBq). Według danych przedstawionych przez Cremonesi M. i wsp. nie raportowano istotnego wychwyty w kościach czy szpiku kostnym. Oszacowana wartość dawki zaabsorbowanej do szpiku mieściła się w przedziale 0,01-0,2 mGy/MBq i 0,04-0,08 mGy/MBq kolejno dla ^{111}In -DOTATOC i ^{89}Y -DOTATOC [175].

Wśród objawów ubocznych, które mogą wystąpić po leczeniu znakowanymi analogami somatostatyny wymienia się wprawdzie również mielotoksyczność, w związku z supresją szpiku kostnego, związaną ze stosowaniem dużych dawek radioterapeutyku (szacunkowa dawka radiacyjna dla szpiku wynosi około 3 Gy), przy czym uszkodzenie w III czy IV stopniu toksyczności hematologicznej (według WHO) leukocytów, granulocytów czy płytek krwi występuje stosunkowo rzadko i najczęściej ma charakter przemijający [169]. Jednak nawet przy dawce zaabsorbowanej niższej od dawki progowej dla toksyczności (głównie w szpiku kostnym), szczególnie przy powtarzanych dawkach, mogą pojawić się zmiany świadczące o toksyczności hematologicznej. Ostra toksyczność hematologiczna w stopniu 3 i 4 może występować po leczeniu [^{90}Y -DOTA⁰,Tyr3]octreotide, a sporadyczne przypadki zespołu mieloblastycznego mogą wystąpić po każdym z radionuklidów [176].

Paganelli G. i wsp. po leczeniu ^{90}Y -DOTATOC opisali przemijającą limfocytopenię u prawie wszystkich pacjentów. Nie obserwowano korelacji między podaną dawką a ostrością limfocytopenii, a powrót do wartości sprzed leczenia występował u wszystkich chorych. Najwięcej toksyczności w przedziale między 0-1 stopniem występowało powyżej dawki 5,55 GBq. Spośród tych, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną na poziomie 6,66-7,77 GBq, 41,7% rozwinęło 2 stopień toksyczności hematologicznej, lecz we wszystkich przypadkach wartości wróciły do normy w ciągu 4-6 tygodni. Jest to wynikiem bardzo niskiej dawki dostarczonej do szpiku, jak oszacowano w trakcie badań dozymetrycznych [121].

Chinol M. z zespołem zastosował w leczeniu wzrastające dawki ^{90}Y -DOTATOC, z dawką kumulacyjną 7,4-21,3 GBq, przy lub bez protekcji nerek. Odwracalna toksyczność

hematologiczna 3 stopnia była obserwowana u 43% pacjentów, którzy otrzymali 5,2 GBq i została zdefiniowana jako maksymalna tolerowana dawka na cykl [115].

W badaniu Waldherra C. z zespołem wszyscy pacjenci mieli obniżony poziom parametrów krwi przy końcowym leczeniu. 61% miało 1-4 stopnia limfocytopenię, najwięcej bo 38% miało toksyczność w stopniu 1 czy 2, ale po 3-4 tygodniach wartości wracały do poziomu prawidłowego i wszyscy pacjenci mogli otrzymać leczenie zgodnie z protokołem. Odwracalna anemia wystąpiła u 51% chorych, u 3% w stopniu 3, żaden z chorych nie wymagał transfuzji. U 15 % pacjentów wystąpiła trombocytopenia 1 stopnia [118].

W raporcie zaprezentowanym przez Otte A. i wsp. z grupy 29 chorych u 24 nie wystąpiły istotne powikłania ze strony nerek, czy istotna toksyczność hematologiczna (≤ 2 stopień toksyczności). Po leczeniu dawką kumulacyjną $\geq 7,4$ GBq, dwóch spośród 5 pacjentów rozwinęło anemię (stopień 3) oraz trombocytopenię (stopień 4) wymagające leczenia [114,172]. W badaniu Valkema R. i wsp. u 3 osób po zastosowaniu całkowitej dawki kumulacyjnej > 100 GBq (2,7 Ci) wystąpił zespół mielodysplastyczny (MDS), jedna z nich miała wcześniej podaną chemioterapię, która mogła przyczynić się do wystąpienia tej ciężkiej komplikacji, ponadto u kilku osób występowało obniżenie poziomu płytek i leukocytów (3 i 4 stopień według WHO)[113].

W badaniu wieloośrodkowym 1 fazy (Rotterdam, Bruksela, Tampa, Floryda) spośród 60 pacjentów u 3 wystąpiły działania uboczne, które limitowały wielkość podanej dawki, należało do nich uszkodzenie wątroby u 1 osoby, trombocytopenia w stopniu 4 oraz MDS u 1 pacjenta [171].

W badanej grupie u większości chorych (62,5%) występowało przemijające obniżanie się parametrów krwi. Szczególnie dotyczyło ono leukocytów. Wartości WBC obniżały się w ciągu kolejnych terapii, jednak toksyczność hematologiczna w stopniu 3 dotyczyła zaledwie 3 pacjentów. Dominowała toksyczność w stopniu 1 lub 2, również jak w przedstawianej literaturze, o przemijającym charakterze [118,121,169]. Tylko u jednej osoby obniżone wartości leukocytów utrzymywały się przez kilka miesięcy, ale obniżonym parametrom u żadnego chorego nie towarzyszyły objawy kliniczne, zwłaszcza infekcyjne. Obniżone wartości leukocytów pojawiały się kilka dni po terapii, ale w czasie pomiędzy kolejnymi cyklami parametry, podobnie jak w badaniu Waldherra C. i wsp. wracały do wartości, które umożliwiały dalsze leczenie [118].

Zaobserwowano niższe wartości wyjściowe leukocytów oraz niższe wartości oznaczone w kolejnych pomiarach, u chorych poprzednio leczonych chemioterapią. U żadnego z tych chorych nie wystąpił zespół mielodysplastyczny, ale dawki kumulacyjne jakie otrzymywali

nie przekraczały 7,4 GBq. U jednej chorej z tej grupy z powodu dłużej utrzymujących się niższych wartości WBC między kolejnymi terapiami wykonano trepanobiopsję szpiku. Obraz histologiczny sugerował niepełną odnowę szpiku po uprzednim uszkodzeniu. Komórkowość w 2/3 materiału biopsji utrzymywała się na poziomie 50%, w pozostałej części na poziomie 10-20%. Po zakończonym leczeniu u chorej następowała stopniowa normalizacja wartości leukocytów. Podobnie jak w badaniu Paganelli G. i wsp. nie obserwowano korelacji między podaną dawką a ostrością leukopenii, a stopniowy powrót do wartości sprzed leczenia występował u chorych po jego zakończeniu [121].

Wartości płytek krwi po leczeniu obniżały się po kolejnych cyklach terapii, ale podobnie jak w przypadku leukocytów występowały jako przejściowe obniżenie się poziomu PLT. Tylko u 1 chorego wystąpiła toksyczność hematologiczna 3 stopnia, niewymagająca dodatkowego leczenia. Podobnie zaobserwowano niższe wyjściowe wartości płytek krwi oraz niższe wartości PLT w kolejnych oznaczeniach, u chorych leczonych wcześniej chemioterapią.

U większości chorych niższa wartość PLT była jedynie spadkiem w stosunku do poziomu wyjściowego, z utrzymywaniem się wartości parametru w granicach normy [169]. Podobnie przedstawiały się wartości hemoglobiny i nawet u 2 osób, u których wystąpiła toksyczność 3 stopnia, wartości hemoglobiny na tak niskim poziomie występowały przejściowo, bez konieczności przerwania radioterapii [118]. Nasze wyniki są zgodne z danymi dostępnymi w literaturze, wskazującymi na przejściowy charakter zmian parametrów morfologii krwi, co może być wynikiem bardzo niskiej dawki dostarczonej do szpiku [121,169].

Należy jednak zauważyć, że w trakcie obserwacji zmniejszała się liczebność badanej grupy. Nie wiadomo więc jaki wpływ na ostateczny wynik przeprowadzonych analiz mogłyby mieć osoby, które nie ukończyły leczenia. Wiele doniesień literaturowych dotyczących guzów NET z powodu nowatorskiej metody leczenia jest przeprowadzanych na małych grupach. Mimo, iż zawsze należy wziąć pod uwagę osoby, które straci się w trakcie terapii z powodu zgonu tendencje do przejściowego obniżania się parametrów morfologii krwi daje się zauważyć nawet w takich grupach chorych. Można by przypuszczać, że osoby, które umierają w trakcie leczenia lub zaraz po jego zakończeniu z powodu progresji choroby nie wpłyną na podniesienie parametrów krwi, wręcz przeciwnie u tych osób również obserwowaliśmy tendencje do niskich wartości oznaczeń morfologii krwi. Poza tym zgodnie z doniesieniami toksyczność 3 czy 4 stopnia występuje bardzo rzadko, w związku z tym nie wydaje się, aby wartości morfologii w tej grupie chorych, u wszystkich były na tyle niskie i długo utrzymujące się, aby zmienić końcowe wyniki badań. Wydaje się więc, że osoby, które

rzeczywiście pozostały w badaniu wpłynęły na ostateczny wynik przeprowadzonych analiz, pokazujący jedynie przejściowy spadek parametrów morfologii krwi.

Toksyczność wątroby najczęściej ma charakter przemijający i występuje głównie u osób ze znacznie nasilonymi zmianami przerzutowymi w tym narządzie [169]. W badaniu Anthony LB. i wsp. [184] oprócz zmian parametrów krwi, u 3 osób z nasilonymi zmianami przerzutowymi w wątrobie opisano przemijającą toksyczność tego narządu.

W naszej grupie chorych obserwowano przejściowy wzrost stężenia ALAT u 13 osób, w różnym czasie od rozpoczęcia terapii. Wartości parametru przekraczające 100 U/l występowały również jako wartości przejściowe, głównie dotyczyły osób z nasilonymi zmianami przerzutowymi w wątrobie. Z powodu wzrostu wartości ALAT chorzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia.

Obecnie w leczeniu NET oprócz izotopu ^{90}Y , do znakowania analogów somatostatyny wykorzystuje się ^{177}Lu . Pierwsze badanie dotyczące zastosowania [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate zostało przeprowadzone przez Kwekkebooma D. i wsp. w grupie 35 chorych z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego. Pacjenci byli leczeni dawkami 3,7; 5,6 oraz 7,4 GBq do dawki kumulacyjnej 22,2-29,6 GBq, w odstępach 6-9 tygodni między kolejnymi cyklami. Po 3 miesiącach od zakończenia leczenia całkowita remisja (CR) wystąpiła u 3% chorych (1 pacjent), remisja częściowa u 35%, stabilizacja choroby u 41% pacjentów. Progresa wystąpiła w 7 przypadkach - 21%, 3 osoby zmarły w trakcie leczenia [126]. Efekty uboczne tej terapii najczęściej związane są z przemijającą, łagodną supresją szpiku kostnego [169].

Jeśli masa guza jest napromieniona odpowiednią dawką, może nastąpić jego redukcja. Dawka radiacyjna dla guza zależy nie tylko od podanej aktywności i wychwytu vs czas, ale również od ciężaru guza, co zostało potwierdzone badaniami klinicznymi odnośnie odpowiedzi na leczenie: pacjenci z ograniczoną liczbą przerzutów w wątrobie zareagowali na terapię, podczas gdy pacjenci z dużym ciężarem guza nie [176]. Podobne wyniki można było zaobserwować w naszej grupie chorych. Większy odsetek progresji dotyczył pacjentów z dużą liczbą zmian przerzutowych. Przy kwalifikacji chorych do leczenia należy wziąć pod uwagę te osoby, dla których terapia przyniesie jak najwięcej korzyści, szczególnie kierując się ekspresją receptorów somatostatyny stwierdzoną w scyntygrafii receptorowej, czy na podstawie oznaczenia ekspresji receptorów w preparacie histopatologicznym. Szczególne korzyści wynikające z terapii, dotyczą guzów o dużej gęstości receptorów somatostatynowych i w związku z tym dużej zaabsorbowanej dawce oraz guzów wykazujących większą promienioczułość [185].

Terapia z wykorzystaniem znakowanych analogów somatostatyny spowodowała ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby u wszystkich chorych, którzy uzyskali częściową regresję oraz u chorych ze stwierdzoną stabilizacją choroby. Ponadto obserwowano spadek wartości chromograniny A u 72,2% chorych, u których wykonano oznaczenie kontrolne po przeprowadzonym leczeniu [54].

Scyntygraficzna ocena odpowiedzi na leczenie

Badanie scyntygraficzne z [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate przed zastosowanym leczeniem pokazywało wychwyty w miejscu zmian przerzutowych, z ekspresją receptorów somatostatynowych, głównie typu 2 oraz u 3 osób w miejscu nieoperacyjnego ogniska pierwotnego. Za pomocą badania zidentyfikowano wszystkie zmiany przerzutowe widoczne również w badaniu KT, oraz większą w stosunku do KT liczbę zmian przerzutowych w wątrobie. Może to wynikać z faktu, że zastosowany analog somatostatyny znakowany technetem, wykazujący wyższe powinowactwo do receptora SSTR2, przy niskim tle wątrobowym umożliwił uzyskanie wyższej czułości w detekcji zmian przerzutowych w tym narządzie w stosunku do CT. Dotyczyło to głównie detekcji drobnych zmian przerzutowych w wątrobie, które mogły nie wykazywać charakterystycznego wzmocnienia po kontraście w badaniu CT, ale ze względu na nadekspresję receptorów somatostatynowych można je było uwidocznić w badaniu scyntygraficznym [186].

U każdego chorego przed i po leczeniu wykonywano badanie whole body i badanie SPECT. SPECT umożliwia diagnostykę zmian niewidocznych w badaniu całego ciała, co może być spowodowane superimpozycją innych narządów, np. nerek i śledziony.

Po przeprowadzonym leczeniu badanie scyntygraficzne umożliwiło detekcję utrzymujących się zmian przerzutowych oraz ogniska guza pierwotnego. Po terapii znakowanymi analogami somatostatyny opisywane są w literaturze zmiany w detekcji ognisk nowotworowych wykrywanych w badaniu scyntygraficznym. Część zmian widocznych w KT może nie być widoczna w scyntygrafii, co wskazuje na brak ekspresji receptorowej. Taka sytuacja może mieć miejsce w ogniskach włóknienia [187]. Według tego samego autora jest również możliwe, aby ogniska progresji wydawały się być zimne w scyntygrafii, podczas gdy ogniska stabilne, gorące w skanie scyntygraficznym. Autor opisuje również występowanie zwrotnie ujemnych zmian przerzutowych do wątroby w czasie terapii receptorowej z tylko umiarkowanymi zmianami w rozmiarze guza według KT [187].

Według Essen M. i wsp. nie wszystkie ogniska przerzutowe mogą być uwidocznione w scyntygrafii receptorowej. Przyczyną może być zbyt małe ognisko do wizualizacji, czy usytuowanie w pobliżu tkanek z wysokim fizjologicznym wychwytem. Wiadomo również, że uprzednie czy towarzyszące terapie mogą mieć wpływ na wychwyty somatostatyny. Jednakże, brak wychwyty czy bardzo niski wychwyty może wskazywać na małą liczbę, niską ekspresję czy powinowactwo receptorów somatostatynowych [188].

W naszej analizie porównywano zmiany ogniskowe w scyntygrafii, ze zmianami w KT, dodatkowo również u 10 (21,8%) chorych przeprowadzono nałożenie obrazów tomograficznego i scyntygraficznego z użyciem techniki *fusion image* z zastosowaniem SPECT-CT, co umożliwiło dokładną lokalizację anatomiczną zmiany widocznej w scyntygrafii, powodując zwiększenie swoistości badania scyntygraficznego [189]. Po przeprowadzonym leczeniu nie stwierdzono braku ekspresji receptorowej u żadnego chorego, w przypadku obniżonej ekspresji, w badaniu KT stwierdzano regresję zmiany. Natomiast u 2 chorych było widoczne większe gromadzenie znacznika w miejscu guza, co sugerowało możliwość progresji w scyntygrafii, jednak w wykonanym badaniu tomograficznym okazało się, że zmiana uległa zmniejszeniu. Możliwe jest, że doszło do zwiększenia gęstości receptorów w zmniejszonym ognisku nowotworowym, co sprawiało wrażenie progresji w badaniu scyntygraficznym. U jednej chorej, z uogólnionymi zmianami przerzutowymi po okresie niespełna 2 miesięcy od podania terapii w badaniu scyntygraficznym nastąpiło zmniejszenie wychwyty w miejscach patologicznych, sugerujące remisję choroby, jednak w badaniu KT nie uzyskano potwierdzenia. Najpewniej przyczyną tego było zablokowanie receptorów przez analog podany do terapii i wykonanie badania w zbyt krótkim czasie od leczenia.

W analizie Essen M. i wsp. przedstawiono, że efekt terapii ze znakowanymi analogami somatostatyny występuje, jeśli wychwyty w guzie deponowany na scyntygrafii receptorowej jest równy lub wyższy niż wychwyty wątrobowy. Badanie Essen M analizowało, czy istnieje związek między przeprowadzonym leczeniem, a wychwytem w guzie stwierdzanym w scyntygrafii receptorowej. Pacjenci z drugim stopniem wychwyty mieli progresję choroby, w grupie pacjentów ze stopniem 3-50% miało progresję, 43% stabilizację i 7% regresję, w grupie chorych ze stopniem 4 te wartości przedstawiały się kolejno 25%, 50% i 25% [188].

W naszej analizie zarówno ognisko scyntygraficzne, odpowiadające nieoperacyjnemu guzowi, jak i w przypadku rozsiewu choroby do pięciu największych zmian przerzutowych u poszczególnych chorych wykazywało stopień 1-7,7%, 2-7,7%, 3-76,9% oraz 4 stopień-7,7% wychwyty w scyntygrafii receptorowej. Tylko u kilku osób wychwyty w guzie był

wyższy od normalnego wychwytu w śledzionie i nerkach. Po przeprowadzonym leczeniu wychwyty w stopniu 3 wystąpił u 68%, w stopniu 4 u 20%, w stopniu 2 u 12%. Najwięcej stabilizacji i regresji choroby było związanych z wychwytem w stopniu 3-57,2% miało stabilizację, 42,8% remisję.

Progresja choroby podczas terapii ze znakowanymi analogami somatostatyny, może być spowodowana przez nieobecność receptorów somatostatynowych w niektórych zmianach patologicznych, czy rozwój nowych receptorowo-pozytywnych zmian w czasie leczenia [188].

Wysoki wychwyty znacznika podczas scyntygrafii receptorowej przed leczeniem istotnie koreluje z wysokim wskaźnikiem remisji po zastosowaniu terapii znakowanymi peptydami [190].

Główna ocena scyntygraficzna opierała się na analizie stosunku guz/tło przed i po terapii, zarówno nieoperacyjnego guza, jak i zmian przerzutowych (do 5 największych zmian) oraz ocenie zmiany objętości guza przed i po leczeniu. Zauważono, że zarówno objętość guza, jak i stosunek guz/tło przedstawiony za pomocą liczby zliczeń z guza i tła, u osób wykazujących częściową regresję ulegał zmniejszeniu. Podobnie było w stabilizacji choroby, jednak w tym przypadku w części zmian przerzutowych u tego samego chorego objętość niektórych zmian w niewielkim stopniu była wyższa niż objętość wyjściowa. Wysoki stosunek guz/tło przed terapią korelował z wysokim wskaźnikiem remisji po leczeniu. U chorego, u którego maksymalny stosunek guz/tło przed terapią wynosił 11,39, z tej samej zmiany po leczeniu wynosił 3,46. Była to osoba z najdłuższą z całej grupy odpowiedzią na leczenie. Wychwyty znacznika w zmianach zmalał średnio o 40%, czyli po terapii pozostało 60% pierwotnej objętości guza. W przypadku progresji stosunek guz/tło po przeprowadzonej terapii ulegał zwiększeniu.

Chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze stanowią grupę nowotworów, dla których zastosowanie RIA może przynieść oczekiwane korzyści. Wynika to z faktu, że są one wysoce radiowrażliwe. Receptor CD20, który jest prezentowany na większości komórek chłoniakowych, nie jest ani tracony, ani internalizowany po przyłączeniu przeciwciała, dlatego stanowi optymalny „targed” dla radioimmunoterapii. W trakcie RIT promieniowanie jonizujące jest dostarczane do dojrzałych limfocytów B, wykazujących ekspresję antygenu CD20, z nieistotnym napromienieniem znajdujących się w pobliżu zdrowych tkanek [143]. Tiuxetan stanowi związek chelatujący i formujący mocne wiązanie kowalencyjne, dzięki czemu jest możliwe uzyskanie stabilności radioizotopu przez utworzenie stabilnego radioimmunokoniugatu [143]. Według Cheson BD. dozymetria przeprowadzona z ^{111}In pokazuje, że dawka radiacyjna dostarczona do guza jest 850 x większa niż dawka dostarczona do normalnych narządów [143].

W literaturze występują zalecenia na temat stosowania Zevalinu wcześniej w kursach leczenia, jako alternatywy do kombinowanej chemioterapii, czy jako konsolidacji po chemioterapii [143].

Lepsze wyniki leczenia w postaci większego odsetka odpowiedzi, w tym CR uzyskuje się stosując Zevalin jak najwcześniej np. w I wznowie choroby, natomiast w przypadku dużej masy guza, wówczas gdy radioimmunoterapia zostaje poprzedzona redukcijną chemioterapią [11,155].

RIT może być zastosowana jako metoda paliatywna w przypadku nieskuteczności poprzednich terapii, gdy występuje progresja choroby wraz z towarzyszącymi objawami klinicznymi. W takich przypadkach oczekujemy pojawienia się remisji zwykle dłuższej od wcześniejszych, uzyskiwanych po chemioterapii. Ważniejszym jednak celem jest zastosowanie RIT jako metody stwarzającej możliwość wyleczenia części chorych. W takich przypadkach Zevalin powinien być podany jak najwcześniej, np. w czasie I wznowy, po chemioimmunoterapii z Rituximabem zastosowanym jako leczenie I linii [11].

Badania z zastosowaniem ^{90}Y -Ibritumomabu Tiuxetanu pokazują, że skojarzenie z chemioterapią, czy wczesne zastosowanie preparatu pozwala na uzyskanie wyższej ORR i dłuższego czasu trwania odpowiedzi [143]. Podobnie przedstawia się badanie

Emmanouilides C i wsp. sugerujące, że lepsze efekty leczenia uzyskuje się przy zastosowaniu RIT wcześniej w algorytmie leczenia, w stosunku do pacjentów, którzy otrzymują Zevalin jako trzecią czy kolejną linię leczenia (ORR i CR, 86% vs 72% i 49% vs 28%) [191].

W naszej grupie chorych Zevalin stosowano zarówno jako leczenie I linii, jak i leczenie w kolejnych nawrotach choroby oraz jako leczenie konsolidujące po uzyskaniu częściowej remisji po zastosowanej chemioterapii. Zaobserwowano, że zastosowanie Zevalinu w I linii leczenia dało nieco szybszą (90 dni vs 105 dni) i dłuższą (348,75 dni vs 292,50 dni) całkowitą odpowiedź kliniczną. Odsetek chorych z kompletną odpowiedzią po zastosowaniu Zevalinu w I linii leczenia był wyższy w stosunku do osób, którzy otrzymywali Zevalin w kolejnych liniach leczenia (CR 87,5% vs 38,1%). Ze względu na małą liczebność grupy nie było możliwości stwierdzenia takiej zależności między kolejnymi liniami leczenia. Wiadomo jednak, że zastosowanie Zevalinu jak najszybciej daje większej ilości chorych szansę na dłuższe i szybsze całkowite remisje, co jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [11,143,155,191]. Wpływ na długość trwania remisji ma również stosowanie przed leczeniem Zevalinem chemioterapii, która związana jest z redukcją masy guza przed RIT.

Na podstawie 4 badań rejestracyjnych, przeprowadzonych w grupie 211 pacjentów z NHL wiadomo, że ORR była większa i dłuższa u pacjentów, którzy mieli wcześniej stosowaną chemioterapię, lecz przeprowadzono ≤ 2 kursów leczenia, w stosunku do chorych, u których stosowano > 2 kursów chemioterapii. Ponadto, pomimo faktu, że ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan zawiera to samo przeciwciało monoklonalne, które znajduje się w rituximabie, Zevalin może wywoływać odpowiedź u pacjentów z FL, którzy są oporni na rituximab, poprzez zastosowanie tej łączonej radioterapii [192].

W trzech badaniach rejestracyjnych pokazano, że u pacjentów leczonych Zevalinem CR była trwała [193,194,195]. Średni czas trwania kompletnej odpowiedzi w tych badaniach dochodził do 2 lat [196]. Na odpowiedź wpływ ma wielkość guza. Większy guz może korelować z mniejszą odpowiedzią na leczenie. Występowanie masywnego guza przed RIT zwiększa ryzyko nawrotu czy progresji choroby. Odpowiedź na leczenie u chorych z masywnym guzem dotyczyła 40-60% pacjentów vs 70-80% bez dużej masy guza [17,151]. ORR u pacjentów z guzem powyżej 5 cm wynosiła 68% [143]. W jednoramiennym badaniu z Zevalinem w przypadku choroby odpornej na rituximab, odpowiedź stwierdzono u 14 osób z 23 pacjentów z guzem $\geq 7\text{cm}$ [197].

W naszej grupie chorych szczególnie z chłoniakiem płaszczka założono, że przed podaniem RIT wielkość węzłów chłonnych nie powinna przekraczać 3 cm, natomiast wielkość śledziony 14 cm. Ponieważ wśród kwalifikowanych znajdowali się chorzy z większą masą

guza (ok. 5cm) RIT była poprzedzona redukcijną chemioterapią. W ostatecznej kwalifikacji przed podaniem Zevalinu oceniano końcową masę guza, podawanie kolejnych cykli chemioterapii było również związane z tym czy osiągnięto założone w kryteriach rozmiary. Pozwoliło to na ujednoczenie grupy leczonych chorych, gdzie ostatecznie przed podaniem Zevalinu, dzięki zastosowaniu redukcyjnej chemioterapii masa guza nie przekraczała 3 cm. Dzięki temu ograniczono wystąpienie mniejszej odpowiedzi na leczenie wśród chorych z dużą masą guza.

Zevalin jest dobrze tolerowany i poza toksycznością hematologiczną, inne niehematologiczne objawy są wspólne z chemioterapią [157]. W odróżnieniu do chemioterapii, po której hematologiczny nadir występuje około 1-2 tygodni i trwa przez 21 dni, po przeprowadzonym leczeniu, nadir związany z Zevalinem najczęściej występuje około 7-9 tygodni po terapii i trwa mniej więcej 1-4 tygodni, w zależności od metod kalkulacji (analiza dotyczyła 349 pacjentów). Średni nadir neutrofili wynosi $0,8 \times 10^9/L$, płytek $41 \times 10^9/L$ i hemoglobiny 105 g/L [157]. Neutropenia 4 stopnia, trombocytopenia i anemia wystąpiły kolejno u 30%, 10% i 3% pacjentów leczonych dawką 0,4 mCi/kg oraz u 35%, 14% i 8% pacjentów leczonych dawką 0,3 mCi/kg [157]. Większa częstość toksyczności hematologicznej w stopniu 4 jest związana ze wzrostem nacieczenia szpiku kostnego przez NHL, występującym przed leczeniem [14,143,157]. Neutropenia, trombocytopenia i anemia 4 stopnia wystąpiła u 53%, 25% i 13% kolejno spośród pacjentów z zajęciem szpiku między 20-25% [157].

Ponieważ nie zaobserwowano żadnej korelacji między parametrami dozymetrycznymi a toksycznością hematologiczną, wyniki dozymetryczne nie mają wartości predylekcyjnej w zakresie toksyczności Zevalinu. Szacowane dawki promieniowania pochłanianego przez zdrowe narządy były znacznie niższe niż ogólnie przyjęte górne bezpieczne wartości graniczne. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że toksyczność koreluje z rezerwami szpiku kostnego [18].

To, czy Zevalin jest użyty wcześniej czy później, w kolejnych kursach terapeutycznych wydaje się mieć minimalny efekt na całkowite bezpieczeństwo tego leczenia. Incydenty efektów ubocznych w stopniu 3 i 4 w badaniach rejestracyjnych były porównywalne u pacjentów leczonych po pierwszym nawrocie i u leczonych w kolejnych nawrotach. Analiza pokazała, że trombocytopenia w stopniu 4 była bardziej pospolita u pacjentów leczonych po 2 czy kolejnych nawrotach, niż u tych leczonych przy pierwszym nawrocie (16% vs 7%; $p=0,02$), lecz nie było różnicy w połączonych incydentach trombocytopenii 3 i 4 stopnia [191]. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3 czy 4 była bardziej powszechna u pacjentów

leczonych fludarabiną, niż u tych, którzy jej nie dostawali. Jednakże, występowanie większej ilości incydentów toksyczności hematologicznej po zastosowaniu fludarabiny było połączone z większą liczbą poprzednich chemioterapii, czy niższym poziomem płytek i hemoglobiny, występującym przed leczeniem w tej populacji, niż u narażonych na samą fludarabinę [143].

Największy wpływ RIT na parametry krwi dotyczy płytek i neutrofilii. Obniżenie poziomu neutrofilii zwiększa ryzyko rozwoju infekcji. Najczęściej dotyczą one górnych dróg oddechowych czy dróg moczowych i występują w ciągu pierwszych 12 tygodni. Przy ciężkiej neutropenii pacjenci mogą otrzymywać czynnik wzrostu granulocytów, ale jego profilaktyczne podawanie przed terapią czy w ciągu pierwszych kilku tygodni po terapii nie jest dopuszczone, w związku z możliwością indukowanego przez promieniowanie uszkodzenia komórek [157]. Na podstawie analizy przeprowadzonej na grupie 349 leczonych pacjentów 40% rozwinęło 1-2 stopnia neutropenię, natomiast 30% pacjentów neutropenię 3-4 stopnia. Pomimo to, odsetek infekcji był niski i tylko 7% pacjentów było hospitalizowanych (z tego 2% miało neutropenię z gorączką, 1% infekcje w drogach moczowych, 1% sepsę, 1% pneumonię) [157]. Witzig T. i wsp. podaje również, że spośród analizowanych osób 18% otrzymało czynnik wzrostu. Średni czas trwania neutropenii po jego podaniu wynosił 19 dni, natomiast u osób, które go nie otrzymały 27 dni [157].

Trombocytopenia może powodować zasinienia i krwawienie, w ostrych przypadkach, przy poziomie $PLT < 10000/\mu l$, czy przy znaczącym krwawieniu przy poziomie $PLT < 20000/\mu l$ istnieje konieczność transfuzji płytek krwi. Monitorowanie poziomu morfologii musi być zwiększane z tygodnia do 3 x w ciągu tygodnia, jeśli poziom płytek krwi obniża się poniżej $30000/\mu l$. W analizie Witziga T. i wsp. 37% pacjentów rozwinęło łagodną do średniej trombocytopenii, natomiast 63% (220 osób) trombocytopenię 3 - 4 stopnia. Poziom PLT u 196 osób z toksycznością 3 i 4 stopnia powracał do wartości $\geq 50000/\mu l$ w ciągu 12 tygodni po terapii. Pozostałych 24 pacjentów otrzymywało kolejne terapie lub przed normalizacją parametrów zmarło [157].

Redukcja poziomu czerwonych krwinek (3-4 stopień toksyczności) dotyczyła zaledwie 17% chorych [14]. W badaniu Witziga i wsp. anemia wystąpiła u 13% pacjentów (46 osób) w stopniu 3 oraz u 4% pacjentów (14 osób) w stopniu 4 [157].

Podobnie w naszej grupie chorych jedynym problemem po przeprowadzonym leczeniu była toksyczność hematologiczna. W przypadku leukopenii problem ten nie dotyczył zaledwie 3 osób mimo zastosowania u nich maksymalnej dawki Zevalinu, natomiast w przypadku trombocytopenii prawidłowe wartości PLT po leczeniu utrzymały 3 osoby, w tym jedna z nich dostała maksymalną dawkę preparatu. Spadek średnich wartości płytek krwi

rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, osiągając nadir w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii, po 10-12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia następował wzrost średnich wartości parametru powyżej 100000/ μ l, jednak w dalszej obserwacji po 6 miesiącach, mimo iż średnie wartości PLT zbliżały się do dolnej granicy normy były one niższe od wartości wyjściowych. Toksyczność w stopniu 4 wystąpiła u 15 osób (50%) i u większości chorych utrzymywała się przez 2-3 tygodnie, u 1 osoby trwała 8 tygodni, w stopniu 3 wystąpiła u 5 osób (16,6%), u 2 chorych utrzymywała się przez 5 tygodni, u 1 osoby 11 tygodni. Najniższe średnie wartości PLT, które wystąpiły w 6 tygodniu wynosiły 48000/ μ l. Przetoczenia masy płytkowej z powodu utrzymujących się niskich wartości PLT i objawów skazy krwotocznej wymagało 12 osób (40%). Obniżenie wartości leukocytów u pojedynczych osób rozpoczynało się już w ciągu pierwszego tygodnia po przeprowadzonym leczeniu. Nadir wystąpił w 8 tygodniu (średnie wartości 1680/ μ l), w ciągu kolejnych 4 tygodni średnie wartości parametru podniosły się do poziomu 3890/ μ l. Toksyczność w stopniu 4 wystąpiła u 8 osób (26,6%), w stopniu 3 u 11 osób (36,6%). Maksymalny czas utrzymywania się toksyczności 4 stopnia wynosił 3 tygodnie, w przypadku 3 osób 3 stopień toksyczności dla WBC utrzymywał się przez 5 tygodni, u jednej osoby 10 tygodni.

Nadir wartości granulocytów obojętnochłonnych wystąpił w 6 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, w tym czasie średnie wartości ANC wynosiły 1010/ μ l. Po około 4 tygodniach nastąpił wzrost średnich wartości parametru do 1810/ μ l. Toksyczność 4 stopnia wystąpiła u 12 osób (40%), natomiast 3 stopnia u 4 osób (13,3%). Toksyczność w stopniu 4 według WHO utrzymywała się najczęściej przez 2-3 tygodnie. U 6 osób (20%) z powodu leukopenii i granulocytopenii stosowano Neupogen, osiem osób było leczonych antybiotykiem z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, trzy osoby z powodu infekcji (zapalenie płuc, neutropenia z gorączką) hospitalizowano, natomiast u żadnej z osób nie stwierdzono infekcji zagrażającej życiu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, podobnie jak w innych doniesieniach, występowanie głównie trombocytopenii oraz granulocytopenii, w mniejszym stopniu leukopenii po przeprowadzonym leczeniu Zevalinem [157]. Okres występowania najniższych wartości parametrów u naszych chorych mimo małej liczebności grupy jest porównywalny do danych przedstawionych w literaturze, podobnie jak czas utrzymywania się zaniżonych wartości PLT, WBC, ANC [157]. Nie obserwowano istotnych zmian w wartościach analizowanych parametrów w zależności od tego, w której linii leczenia zastosowano Zevalin [191].

W grupie chorych z chłoniakiem płaszcza jako chemioterapię redukcyjną stosowano FCM. Podejrzewano, że fludarabina sprzyjała występowaniu większej ilości incydentów toksyczności hematologicznej [143]. W naszej grupie nie stwierdzano istotnych różnic w wartościach parametrów w obu grupach chłoniaków, w tym w grupie chorych z chłoniakiem płaszcza, u których stosowano fludarabinę. Różnica dotyczyła pojedynczego oznaczenia hemoglobiny. Ponadto nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między analizowanymi parametrami w różnych przedziałach czasowych w zależności od stopnia nacieczenia szpiku. Według dostępnych danych możliwa jest większa częstość występowania toksyczności 3 i 4 stopnia w grupie chorych, gdzie nacieczenie szpiku wynosi powyżej 20% [157]. W naszej grupie chorych przeważali pacjenci bez lub z niewielkim nacieczeniem szpiku. Nacieczenie szpiku przekraczające 10% występowało zaledwie u 2 osób. U jednej z nich występowała toksyczność 3 i 4 stopnia dla WBC, PLT i ANC, natomiast u drugiej osoby wartości płytek i leukocytów mieściły się w granicach 1 i 2 stopnia toksyczności. Nie da się więc ocenić występowania większego stopnia zmian wartości parametrów przy większym nacieczeniu szpiku.

Toksyczność 3 stopnia dla hemoglobiny dotyczyła 7 osób (23,3%), toksyczność 4 stopnia wystąpiła u 1 chorego. Nadir hemoglobiny ze średnimi wartościami 9,77 g/dl miał miejsce w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii. Wzrost średnich wartości do dolnych granic normy był obecny po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych wymagało 10 osób (33,3%). Utrzymywanie się obniżonych wartości Hb w trzecim stopniu toksyczności nie przekraczało 2 tygodni. Podobnie jak w innych doniesieniach niskie wartości hemoglobiny nie były istotnym efektem ubocznym radioimmunoterapii [14,157].

W przytaczanym już wcześniej innym badaniu Witziga T. wraz z zespołem analizowano efekty terapii ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan u pacjentów opornych na rituximab. W badaniu brało udział 57 pacjentów, 74% miało guza \geq 5cm. Dawka zaabsorbowana do zdrowych narządów była niska. ORR wyniosło 74%, z tego 15% miało CR, a 59% PR. Zevalin umożliwił zmniejszenie się guza u 94% pacjentów. Średnia redukcja w najdłuższym wymiarze wynosiła 74% u 32 pacjentów, którzy uzyskali PR i 34% u 14 pacjentów ze stabilną chorobą. ORR po przeprowadzonej terapii nie wykazywało statystycznej różnicy u pacjentów z/czy bez zajęcia szpiku (81% vs 71%), z/bez splenomegalii (83% vs 73%) oraz u chorych z masą ciała większą czy mniejszą od 80 kg. Wystąpienie incydentów 4 stopnia neutropenii, trombocytopenii i anemii dotyczyło kolejno 35%, 9% i 4% pacjentów. Analiza statystyczna wykazała zależność nadiru neutropenii ze zwiększeniem nacieczenia szpiku

przez NHL. 28% pacjentów bez zajęcia szpiku rozwinęło neutropenię 4 stopnia, podczas gdy przy nacieczeniu szpiku rzędu 20-25%, neutropenia wystąpiła u 100% pacjentów. Spośród leczonej grupy 32% pacjentów otrzymało czynnik wzrostu. Neupogen dostało 5 osób (9%), a czynnik wzrostu płytek 1 osoba (2%), pozostałe otrzymywały erytropoetynę. W całej badanej grupie 23% miało przeprowadzaną transfuzję PLT, a 25% transfuzję RBC [145].

W badaniach I-II fazy oceniano tylko 3 pacjentów z MCL, żaden z nich nie odpowiedział na leczenie [151]. W kolejnej analizie (badanie II fazy) skuteczność RIT oceniano u 15 pacjentów z opornym i nawrotowym MCL. Uzyskano 3 - CR oraz 2 - PR w tej grupie chorych. ORR wyniosła 33%. Obiecujące wyniki leczenia z zastosowaniem Zevalinu w tej ciężkiej do leczenia grupie pacjentów usprawiedliwiają dalsze badania np. w RIA połączonej z czołową chemioterapią (frontline) [143].

Biorąc pod uwagę charakterystykę chłoniaka Mantla, niekorzystne rokowanie z przeżyciem poniżej 20% uzyskanie jak najszybciej i jak najdłużej trwającej kompletnej odpowiedzi powinno być jednym z największych priorytetów prowadzonego leczenia. RIT umożliwia uzyskanie przez chorych CR, szczególnie przy zastosowaniu w I linii leczenia. W przypadku dużej masy guza istotne jest również właściwe leczenie redukcyjne. W naszej grupie chorych CR uzyskało 10 osób (71,43%) z chłoniakiem Mantla, u 3 osób wystąpiła PR (21,43%), jedna osoba miała progresję (7,14%). W dalszej obserwacji u 3 osób, które uzyskały CR oraz u 1 osoby, która uzyskała PR wystąpiła progresja. U 7 z osób, które uzyskały CR leczenie Zevalinem było zastosowane w I linii terapii. Wyniki leczenia są dla chorych bardzo obiecujące. Potwierdzają stosowanie RIT jak najszybciej, w I linii leczenia [147]. W analizowanej grupie chorych z chłoniakiem grudkowym CR wystąpiła u 66,7% chorych (z tego w późniejszej obserwacji progresja wystąpiła u 3 osób), PR oceniono u 3 osób (20%), progresja wystąpiła u 2 osób (13,3%). W całej badanej grupie średni czas do wystąpienia progresji wynosił 345 dni (11,5 miesięcy), u osób, które po leczeniu uzyskały częściową remisję choroby wynosił 315 dni (10,5 miesiące), natomiast u osób z remisją całkowitą wynosił 492 dni (16,4 miesiące). Można zauważyć dłuższy czas bez progresji u osób z całkowitą remisją choroby.

Czas utrzymywania się odpowiedzi (TTP) po leczeniu Zevalinem wynosi średnio 11-12 miesięcy, u chorych z częściową remisją i 23 miesiące w grupie chorych z całkowitą remisją [11].

W naszej grupie czas bez progresji u osób, które uzyskały całkowitą odpowiedź jest krótszy niż w cytowanej literaturze. Być może wynika to z faktu, że w przypadku 4 osób będących

w całkowitej remisji obserwacja nie jest kompletna, z powodu braku dalszej kontroli w Klinice Hematologii CMUJ.

Leczenie Zevalinem jest bezpieczne. Analiza przeprowadzona u członków rodziny pacjentów pokazała, że zaabsorbowana przez nich dawka nie była większa od poziomu tła. Zalecenia w zakresie ochrony radiologicznej ograniczają się w zasadzie do unikania kontaktu z płynami ciała [156]. Istotną sprawą odnośnie leczenia Zevalinem jest również to, że nie wpływa on na kolejne linie leczenia, kolejne leczenie jest dobrze tolerowane, a RIT nie zwiększa toksyczności następnych chemioterapii. Jest ona podobna w grupie pacjentów nieleczonych RIT [198]. Incydenty zespołu mielodysplastycznego (MDS) czy ostrej białaczki szpikowej (AML), po przeprowadzonym leczeniu stanowiły jedynie 1,4% wszystkich pacjentów i nie da się wykluczyć, że miały związek z prowadzoną wcześniej chemioterapią. Ich obecność opisywano 2-9 lat od rozpoczęcia terapii [157].

W naszej grupie chorych znajdują się 3 osoby z obserwacją powyżej 2 lat. Dwie z nich pozostają w całkowitej remisji, u 1 po 32 miesiącach nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych z dłuższą obserwacją nie stwierdzono incydentów zespołu mielodysplastycznego.

Na podstawie badań farmakokinetycznych zaprezentowano, że wydzielenie Zevalinu z moczem jest minimalne, z bardzo małą zmiennością wśród pacjentów. Oszacowano, że $7,3\% \pm 3,2\%$ podanej dawki jest wydalane w ciągu 7 dni. Stąd oznaczenie klirensu kreatyniny przed leczeniem nie jest rutynowo wymagane [199]. Podobnie hepatotoksyczność nie była problemem przy leczeniu Zevalinem [157].

W naszym badaniu, w grupie chorych, u których wykonano oznaczenia wartości kreatyniny i stężenia ALAT nie stwierdzono istotnych zmian w wartościach parametrów po przeprowadzonym leczeniu. U 1 osoby wystąpił wzrost wartości stężenia ALAT, w stosunku do już podniesionej wartości wyjściowej, niemający związku z RIT. Podobnie w przypadku 1 osoby obserwowano wzrost poziomu kreatyniny, również niepozostający w związku z przeprowadzonym leczeniem Zevalinem.

Według literatury w związku z zastosowanym leczeniem mogą występować dolegliwości niehematologiczne, głównie w dniu infuzji w postaci osłabienia, bóli mięśniowych, nudności, wymiotów, duszności, rushu, wysypki itp. Są to objawy powszechnie występujące przy stosowaniu rituximabu i nie są one bezpośrednio kojarzone z Zevalinem [145,200,201,202]. Incydenty nudności czy wymiotów są łagodniejsze niż występujące przy chemioterapii [157]. W naszej grupie chorych dolegliwości niehematologiczne nie były istotnie wyrażone z powodu

stosowania przed leczeniem leków przeciwwymiotnych, a w niektórych przypadkach również przeciwalergicznym.

Podsumowanie wykorzystania izotopu ^{90}Y w terapii NET i NHL

W ostatnim czasie wzrasta rola celowanej terapii izotopowej, szczególnie w przypadkach rozsianej choroby nowotworowej, w której klasyczne metody leczenia zawiodły. Systemowa terapia charakteryzuje się brakiem selektywności i dużą cytotoksycznością w stosunku do zdrowych komórek ustroju, co często jest przyczyną stosowania subterapeutycznych dawek leków, niedających pełnego efektu leczniczego. Cechą wyróżniającą przedstawiane formy terapii jest ogromna wybiórczość w działaniu, ograniczająca się do niszczenia komórek określonego typu nowotworu. Jest to możliwe dzięki połączeniu izotopu promieniotwórczego ze związkiem specyficznym dla danego nowotworu, który staje się nośnikiem izotopu do miejsca docelowego działania. W przedstawionej terapii wykorzystano izotop promieniotwórczy ^{90}Y w leczeniu dwóch różnych grup nowotworów. Związkiem, który stał się nośnikiem izotopu do miejsca docelowego działania był w przypadku guzów NET analog somatostatyny, kumulujący się w komórkach wykazujących ekspresję receptorów dla somatostatyny. W przypadku chłoniaków nieziarniczych było nim przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD20+ na powierzchni komórek nowotworowych. Z tym samym izotopem zostały połączone 2 różne związki, które determinowały wybiórczość terapii często rozsianych zmian, ale jednocześnie odpowiadały za wystąpienie toksyczności narządowej.

Z powodu zwrotnej resorpcji analogu z przyłączonym przeciwciałem w kanalikach nerkowych dochodzi do zwiększonego napromienienia nerek, co może być powodem wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek. Nerki są więc narządem krytycznym dla terapii znakowanymi analogami somatostatyny z ^{90}Y . W przypadku chłoniaków główne obciążenie terapii związane jest z oddziaływaniem promieniowania na szpik. Zależy to w głównej mierze od stopnia nacieczenia szpiku, jak i rezerwy komórek macierzystych (należy spodziewać się większej toksyczności u pacjentów z ubogokomórkowym szpikiem po niepowodzeniu wcześniej stosowanych linii leczenia). Dla chłoniaków narządem krytycznym prowadzonej terapii staje się szpik.

W tych 2 różnych grupach nowotworów w związku z różnicą narządów krytycznych stosowano inną dawkę izotopu. Dla guzów NET dawka na 1 cykl leczenia wynosiła zazwyczaj $3,7 \text{ GBq/m}^2$, w przypadku chłoniaków jednorazowo podawano maksymalnie $1,2 \text{ GBq}$. Ta dawka dla chłoniaków została założona jako dawka graniczna, mimo iż w przeprowadzonych badaniach dozymetrycznych nie zaobserwowano żadnej korelacji między parametrami dozymetrycznymi a toksycznością hematologiczną, a szacowane dawki promieniowania pochłanianego przez zdrowe narządy były znacznie niższe niż ogólnie przyjęte górne wartości graniczne. Całkowita dawka obliczona dla guzów NET nie przekraczała $7,4 \text{ GBq/m}^2$, co ograniczyło dawkę zaabsorbowaną przez nerki.

Efekty uboczne radioimmunoterapii są więc związane z toksycznością hematologiczną. Spadek wartości morfologii rozpoczyna się w 2-3 tygodniu, natomiast nadir następuje w 7-9 tygodniu. W różnych grupach chłoniaków po zastosowaniu Zevalinu obserwuje się niewielkie przesunięcia tego okresu. Okres ściślejszego monitorowania ze względu na możliwość wystąpienia agranulocytozy i małopłytkowości trwa od 1 do 4 tygodni (w 4 stopniu toksyczności wg WHO występuje odpowiednio u 14 i 35% chorych). Natomiast w przypadku guzów neuroendokrynych toksyczność hematologiczna nie stanowi istotnego problemu. Obserwuje się spadek wartości parametrów morfologii krwi, ale jedynie o charakterze przejściowym, najczęściej w 1, 2 klasie toksyczności według WHO, z następowym powrotem do wartości prawidłowych najczęściej po zakończeniu terapii. Z kolei toksyczne uszkodzenie nerek nie jest efektem ubocznym przeprowadzonej radioimmunoterapii. Na podstawie wyników badań dozymetrycznych oszacowano, że średnia zaabsorbowana dawka promieniowania dla nerek, po podaniu preparatu Zevalin znakowanego izotopem ^{90}Y przy radioaktywności 15 MBq/kg i 11 MBq/kg zgodnie ze wskaźnikami wewnętrznego narażenia radiologicznego (MIRD) wynosi $0,23 \text{ Gy}$, wydzielenie Zevalinu z moczem jest minimalne, z bardzo małą zmiennością wśród pacjentów. W przypadku guzów NET przekroczenie dawki kumulacyjnej dla nerek wynoszącej 27 Gy może być przyczyną wystąpienia niewydolności nerek. Zastosowanie protekcyjnego wlewu aminokwasów jest zalecane celem zmniejszenia resorpcji zwrotnej znakowanego analogu w kanalikach proksymalnych.

W naszej grupie chorych z NET wykazano przejściowe zmniejszanie się parametrów morfologii krwi głównie w 1, 2 stopniu toksyczności oraz wystąpienie toksyczności hematologicznej 3 i 4 stopnia w grupie chorych z NHL, również o charakterze przejściowym. U chorych z NET nie obserwowano istotnego pogorszenia parametrów nerkowych.

Celowana przeciwnowotworowa terapia radionuklidowa ze względu na wybiórczość działania ogranicza toksyczne uszkodzenie zdrowych tkanek. Aktualnie poszukuje się nowych targetów

Celowana przeciwnowotworowa terapia radionuklidowa ze względu na wybiórczość działania ogranicza toksyczne uszkodzenie zdrowych tkanek. Aktualnie poszukuje się nowych targetów i ligandów umożliwiających większą skuteczność tej terapii (receptory, antygeny powierzchniowe komórek, białka przekaźnikowe, enzymy, przezbłonowe transportery oraz substancje prekursorowe dla syntezy różnych związków, czynniki angiogenezy). Często czynniki te odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworu, a zidentyfikowanie odpowiedniej substancji/ligandu cechującego się wysokim powinowactwem do komórek, które mają być niszczone, umożliwiłoby znakowanie radioizotopem i wykorzystanie w terapii. Pozwoli to na pojawienie się nowych możliwości leczenia niektórych chorób nowotworowych, co znacznie poprawi rokowanie oraz jakość życia chorych.

Podsumowanie ważniejszych aspektów związanych z terapią i efektów przeprowadzonego leczenia

Dla guzów neuroendokrynych

1. Do leczenia powinni być kierowani chorzy ze stwierdzonym rozsiewem choroby lub nieoperacyjnym guzem neuroendokrynym, u których stwierdzono ekspresję receptorów dla somatostatyny w poprzedzającej leczenie scyntygrafii receptorowej.
2. W pracy potwierdzono obserwację, że zastosowanie dawki $7,4\text{MBq/m}^2$ ogranicza toksyczność hematologiczną i nerkową.
3. Wydłużenie odstępów między cyklami leczenia umożliwiło poprawę wartości analizowanych parametrów morfologii krwi.
4. W pracy potwierdzono obserwację, że należy stosować wlewy aminokwasów argininy i lizyny przed, a szczególnie po przeprowadzonym leczeniu izotopowym celem protekcji nerek.
5. Nie wykazano wpływu terapii na pogorszenie się funkcji nerek przy dodatkowych obciążeniach nadciśnieniem tętniczym i cukrzycy.
6. Leczenie nie wykazało istotnego wpływu na czynność wątroby, nie obserwowano utrzymywania się podwyższonych wartości enzymów wątrobowych.
7. Obserwowano niższe wyjściowe i kontrolne wartości płytek krwi i leukocytów, wyższe wyjściowe i kontrolne wartości kreatyniny wśród osób, u których przed leczeniem znakowanym analogiem somatostatyny zastosowano chemioterapię, pomimo co najmniej 7 miesięcznej przerwy między tymi metodami terapii.
8. Nie obserwowano istotnego pogorszenia wartości leukocytów, płytek krwi, hemoglobiny po przeprowadzonym leczeniu. Występujące spadki parametrów miały charakter przejściowy.
9. Nie obserwowano występowania infekcji w związku z obniżeniem się wartości leukocytów.
10. Po przeprowadzonym leczeniu obserwowano spadek wartości chromograniny A, wśród osób, które uzyskały regresję, czy stabilizację choroby.

Dla chłoniaków nieziarnicznych

1. Po przeprowadzonym leczeniu obserwowano spadek wartości hemoglobiny z nadirem po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.
2. Po przeprowadzonym leczeniu obserwowano spadek wartości leukocytów z nadirem w 8 tygodniu i granulocytów obojętnochłonnych z nadirem w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii.
3. Nie obserwowano występowania infekcji zagrażających życiu w związku z obniżeniem się wartości leukocytów i granulocytów.
4. Po przeprowadzonym leczeniu obserwowano spadek wartości płytek krwi z nadirem w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii.
5. Po przeprowadzonym leczeniu nie obserwowano pogorszenia funkcji nerek i wątroby.
6. Nie obserwowano różnic w wartościach analizowanych parametrów po przeprowadzonym leczeniu w zależności od linii leczenia i stopnia nacieczenia szpiku.
7. Całkowita remisja u osób leczonych Zevaliem w I linii była dłuższa o około 50 dni w porównaniu do późniejszych linii terapii, natomiast o około 15 dni krótszy był czas do wystąpienia tej remisji.
8. W większości przeprowadzanych pomiarów nie stwierdzano różnic w wartościach parametrów w grupie chorych z chłoniakiem grudkowym i chłoniakiem Mantla.
9. Nie stwierdzano różnic w czasie do wystąpienia progresji w zależności od otrzymanej przez chorych dawki.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy zgromadzonego materiału klinicznego sformułowano następujące wnioski:

1. Po przeprowadzonym leczeniu z wykorzystaniem izotopu promieniotwórczego ^{90}Y w grupie guzów neuroendokrynych i chłoniaków nieziarniczych nie stwierdzono istotnej toksyczności zastosowanego leczenia, w tym również dotyczącej narządów krytycznych dla obu typu terapii.
2. Terapia z zastosowaniem znakowanych ^{90}Y analogów somatostatyny jest dobrze tolerowaną metodą leczenia guzów neuroendokrynych z możliwością uzyskania efektów klinicznych w postaci zmniejszenia dolegliwości, redukcji masy guza oraz wydłużenia przeżycia chorych.
3. W grupie chorych z NET stwierdzono istotną statystycznie różnicę między wielkością podanej dawki, a czasem do wystąpienia progresji.
4. Stwierdzono różnice w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie dla osób otrzymujących RIT jako pierwszą linię leczenia w porównaniu z resztą grupy. Przemawia to za stosowaniem leczenia ^{90}Y - ibritumomab tiuxetan jak najszybciej, gdyż częstość całkowitych remisji jest wówczas wyższa.
5. Zevalin jest bezpiecznym i skutecznym sposobem terapii chorych z nawrotowym czy opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym oraz chorych z chłoniakiem płaszczą, wywierającym wpływ na konsolidację efektu przeprowadzonej chemioterapii. Pozwala na wydłużenie życia leczonych chorych przy zastosowaniu nieuciążliwej terapii.

STRESZCZENIE

Leczenie chorych onkologicznych jest tematem stale pobudzającym do poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W ostatnim czasie w leczeniu guzów neuroendokrynych i chłoniaków nieziarnicznych stosuje się terapię izotopową z wykorzystaniem ^{90}Y , który jest emitерem promieniowania beta o wystarczająco dużej energii, aby uzyskać efekt bezpośredniego działania na guz. Jego właściwości umożliwiają przeprowadzenie leczenia bez konieczności hospitalizacji. Dla prawidłowego przebiegu tej terapii konieczne jest dobranie właściwego ligandu, który w zależności od rodzaju nowotworu będzie nośnikiem izotopu do miejsca działania. Ligand wywiera wpływ na przebieg leczenia i jego efekty uboczne. W terapii chłoniaków wykorzystuje się itr połączony z przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenom CD20+ obecnym na powierzchni limfocytów B, poprzez związek chelatujący Tiuxetan. Pozwala to zarówno na bezpośrednie oddziaływanie promieniowania na guz, jak również na komórki nowotworowe znajdujące się w sąsiedztwie, nieposiadające na swojej powierzchni antygenów, wskutek tzw. efektu ognia krzyżowego. W przypadku guzów neuroendokrynych wykorzystuje się w terapii połączenie analogu somatostatyny z izotopem promieniotwórczym. Kompleks ligand–chelator - [DOTA, Tyr³] octreotate (DOTATATE) wykazuje największe powinowactwo do receptora somatostatyny typu 2, którego ekspresja jest obecna w większości NET. Terapia izotopowa guzów neuroendokrynych jest metodą leczenia chorych z rozsianą chorobą nowotworową, nieoperacyjnym guzem pierwotnym, u których stwierdza się ekspresję receptorową w scyntygrafii znakowanymi analogami somatostatyny. Radioimmunoterapia jest alternatywną metodą leczenia niektórych chłoniaków opornych na dotychczasowe leczenie.

Celem pracy była ocena skuteczności, odpowiedzi na zastosowane leczenie z wykorzystaniem izotopu promieniotwórczego ^{90}Y połączonego z różnymi rodzajami ligandów w 2 grupach pacjentów: z guzami neuroendokrynymi i z chłoniakiem nieziarnicznym. Praca miała również przedstawić efekty uboczne terapii w zależności od obciążenia narządów krytycznych po zastosowanym leczeniu.

Leczeniem znakowanym analogiem somatostatyny objęto 32 chorych w wieku 37-75 lat (średnia wieku $58,03 \pm 10,75$ lat) w tym 19 kobiet (59,37%) i 13 mężczyzn (40,62), z potwierdzonym histopatologicznie guzem neuroendokrynym NET, pozostających pod kontrolą Poradni Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2001-2007. U 90,6% chorych stwierdzono rozsiew choroby, u 3 osób guz był nieoperacyjny.

Radioimmunoterapię (RIT) przeprowadzono u 30 chorych w wieku 41-82 lat (średnia wieku $58,73 \pm 11,26$ lat) w tym 16 kobiet (53,33%) i 14 mężczyzn (46,67%) z potwierdzonym chłoniakiem nieziarnicznym CD20+ w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji z Ann Arbor, będących w okresie leczenia pod opieką Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Leczenie izotopowe otrzymywali jako leczenie I linii, po uzyskaniu PR po leczeniu I lub II linii lub w momencie nawrotu choroby po nieskutecznej immunoterapii lub chemioterapii.

Przed przeprowadzonym leczeniem w grupie chorych z NET wykonano scyntyografię receptorową, celem potwierdzenia ekspresji receptorów somatostatynowych oraz badanie KT. Badania powtarzano po leczeniu celem oceny odpowiedzi na leczenie. Ponadto wykonano oznaczenie stężenia ALAT w surowicy krwi, poziomu kreatyniny, wartości GFR, morfologii krwi oraz chromograniny A przed i po przeprowadzonym leczeniu.

W grupie chorych z NHL celem kwalifikacji do leczenia wykonano badanie KT jamy brzusznej i klatki piersiowej, badanie morfologii krwi oraz trepanobiopsję szpiku kostnego. Ponadto u części chorych oznaczono wartość stężenia ALAT w surowicy krwi oraz wartość kreatyniny. Po przeprowadzonym leczeniu wykonano badania obrazowe celem oceny odpowiedzi na leczenie. Celem oceny toksyczności leczenia przeprowadzano kontrolę parametrów morfologii krwi, wartości kreatyniny i stężenia ALAT.

Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi otrzymywali dawkę ^{90}Y -DOTATATE w przeliczeniu na powierzchnię masy ciała. Maksymalna dawka nie przekraczała wartości $7,4 \text{ GBq/m}^2$. Trzech chorych otrzymało dawkę $7,4 \text{ GBq/m}^2$ (200 mCi/m^2), rozłożoną na minimum 3 (2 osoby) i maksimum 7 cykli (1 osoba). Pozostałe 29 osób miało rozplanowane terapie na 4 - 5 cykli leczenia. Najczęściej stosowaną dawką było $3,7 \text{ GBq}$ (100 mCi) w pojedynczym cyklu leczenia. Kolejne cykle były powtarzane co 4-9 tygodni, najczęściej terapia odbywała się co 6-7 tygodni.

Dwie godziny przed podaniem znakowanego analogu stosowano wlew aminokwasów, celem protekcji nerek. Infuzja izotopu wraz z analogiem somatostatyny, przygotowanego przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów Otwock Świerk w formie gotowego do podania pacjentowi preparatu, trwała 0,5 godziny, po infuzji kontynuowano przez 6 godzin wlew aminokwasów.

Pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym otrzymywali dawkę ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) obliczoną na podstawie poziomu płytek krwi i masy ciała. Przy poziomie płytek $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ chory otrzymywał 15 MBq/kg m.c. Przy poziomie płytek między $100\,000 - 150\,000/\mu\text{l}$ chory otrzymywał 11 MBq/kg m.c. Dawka maksymalna wynosiła 1200 MBq

(1,2 GBq). RIA była poprzedzona przez podanie Rituximabu w dawce 250 mg/m² na tydzień przed leczeniem. W dniu terapii chory ponownie otrzymywał Rituximab w dawce 250 mg/m² na około 4 godziny przed podaniem Zevalinu. Przygotowanie preparatu odbywało się w Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego. Po przeprowadzeniu procedury znakowania odbywała się kontrola czystości radiochemicznej związku. Preparat mógł być podawany chorym, jeśli czystość radiochemiczna radioznacznika była wyższa niż 95%.

Każdy chory z chłoniakiem Mantla otrzymywał chemioterapię FCM +/- Rituximab w liczbie 3-6 cykli co 21 dni. Po 3 cyklach odbywała się kwalifikacja do leczenia. Gdy chory nie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych dostawał kolejne cykle terapii. W przypadku, gdy nie nastąpił wzrost liczby neutrofilii lub płytek, chorzy otrzymywali dodatkowo tzw. łączącą dawkę Rituximabu w 21 dniu ostatniego cyklu FCM. Gdy po 6 cyklach FCM chory nie spełniał kryteriów kwalifikacji ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan nie był stosowany.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA PL (6.0).

W grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi u większości osób uzyskano pozytywny efekt zastosowanej terapii, w postaci częściowej remisji czy stabilizacji choroby. Dzięki leczeniu znakowanym analogiem somatostatyny możliwe było wydłużenie przeżycia chorych z rozsianą chorobą nowotworową oraz zmniejszenie masy nieoperacyjnego przed leczeniem izotopowym guza. Leczenie spowodowało ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby u wszystkich chorych z częściową remisją i stabilizacją choroby, a tym samym w znacznym stopniu poprawiło komfort życia tych chorych. Wśród osób, u których zastosowano pełny cykl leczenia częściową remisję uzyskano u 44% chorych, stabilizację u 30%, natomiast progresję choroby u 26% chorych. Średni czas do wystąpienia progresji wynosił 17,7 miesięcy. Przed podaniem pełnego cyklu terapii zmarło 7 osób. Po zakończonym leczeniu zmarły jedynie 2 osoby ze stwierdzoną progresją choroby. W całej grupie chorych, niezależnie od tego czy otrzymali oni pełny cykl leczenia czy też nie, progresja wystąpiła u 43% chorych, częściowa remisja u 34% chorych, stabilizacja choroby u 23% chorych.

W grupie chorych z chłoniakami nieziarniczymi CR wystąpiła u 52% chorych, PR wystąpiła u 14% chorych, PD wystąpiła u 34% chorych. U 10 osób stwierdzono progresję choroby. Średni czas do wystąpienia progresji wynosił 11,5 miesięcy, u osób, które po leczeniu uzyskały częściową remisję choroby wynosił 10,5 miesięcy, natomiast u osób z remisją całkowitą wynosił 16,4 miesiące. Można było zauważyć dłuższy czas bez progresji u osób z całkowitą remisją choroby. RIT zastosowana w I linii leczenia spowodowała wystąpienie

niecو szybszej (90 dni vs 105 dni) i dłużej (348,75 dni vs 292,50 dni) całkowitej odpowiedzi klinicznej. Odsetek chorych z kompletną odpowiedzią po zastosowaniu Zevalinu w I linii leczenia był wyższy w stosunku do osób, którzy otrzymywali Zevalin w kolejnych liniach leczenia (CR 87,5% vs 38,1%). Wynik był istotny statystycznie.

Po przeprowadzonym leczeniu w grupie chorych z NET nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian wartości kreatyniny i GFR. Po 5 miesiącach widoczny był wzrost średnich wartości kreatyniny do 86,63 $\mu\text{mol/l}$, przy wartości wyjściowej 73,37 $\mu\text{mol/l}$. Nieco większy wzrost obserwowano w niewielkiej grupie chorych, ze względu na długi okres od rozpoczęcia leczenia, po 24 miesiącach od początku terapii. Średnia wartość kreatyniny wynosiła 101,66 $\mu\text{mol/l}$. U żadnego z chorych z tej grupy nie stwierdzono klinicznych objawów związanych z pogorszeniem funkcji nerek. Jednak ze względu na dostępne z literatury informacje na temat możliwości wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek w późniejszym czasie po terapii, konieczne są dłuższe obserwacje pacjentów po leczeniu znakowanymi analogami somatostatyny.

Po przeprowadzonym leczeniu w grupie guzów neuroendokrynych stwierdzono niewielkie zmiany w wartościach morfologii krwi. Widoczny był spadek średnich wartości hemoglobiny po kolejnych cyklach leczenia. Najniższe średnie wartości hemoglobiny obserwowano w 4 miesiącu od rozpoczęcia terapii - 11,65 g/dl, przy średniej wartości wyjściowej wynoszącej 12,4 g/dl. Poprawa średnich wartości parametru nastąpiła już miesiąc później (12,54 g/dl).

Prawidłowe wartości hemoglobiny oraz poziom hemoglobiny odpowiadający łagodnej anemii stanowiły zdecydowaną większość. Toksyczność 3 stopnia wystąpiła u 2 osób po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i po III cyklu leczenia. Podobnie po podaniu kolejnych cykli leczenia widoczny był spadek średnich wartości płytek krwi, jednak pomimo obniżenia, wartości średnie utrzymywały się w granicach normy. Jedynie u jednej osoby wartość pojedynczego oznaczenia była oceniona jako stopień 3 toksyczności według WHO.

Największy spadek średnich wartości leukocytów było obserwowany po III i IV terapii. W całej grupie leczonych chorych wartości leukocytów obniżyły się u 20 osób, o co najmniej 1 stopień toksyczności według WHO. Przy czym żaden z pacjentów nie uzyskał toksyczności w stopniu 4, a toksyczność w stopniu 3 wystąpiła u 3 osób. U chorego z poziomem WBC -1360/ μl w 3 miesiącu od rozpoczęcia leczenia stosowano Neupogen.

W grupie chorych z NET przeanalizowano wpływ wcześniej stosowanej chemioterapii na parametry morfologii krwi oraz wartość kreatyniny po przeprowadzonym leczeniu. Wykazano, że osoby, u których stosowano chemioterapię mają niższe wyjściowe i kontrolne

wartości leukocytów i płytek krwi oraz wyższe wartości kreatyniny niż chorzy, u których chemioterapii nie stosowano. W części oznaczeń wykazano statystycznie istotne różnice tych wartości.

Przeanalizowano wpływ wcześniej występujących obciążeń w postaci cukrzycy i nadciśnienia tętniczego na pogorszenie się parametrów wydolności nerek po przeprowadzonym leczeniu, jednak nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wartościach parametrów u tych osób w stosunku do chorych bez dodatkowych obciążeń.

Wykonano oznaczenie wartości chromograniny A przed i po przeprowadzonym leczeniu znakowanym analogiem somatostatyny. Mimo braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi wartościami w grupie 16 z 22 osób, u których wykonano badanie kontrolne widoczny był spadek średnich wartości chromograniny A.

Leczenie znakowanym analogiem somatostatyny nie spowodowało pogorszenia się czynności wątroby. U 13 osób był widoczny wzrost wartości ALAT w pojedynczych pomiarach w różnym czasie po przeprowadzonym leczeniu.

W grupie chorych z NHL po zastosowaniu radioimmunoterapii obserwowano zmiany w wartościach parametrów krwi dużo wyraźniejsze niż w przypadku NET. Zmiany dotyczyły głównie wartości płytek krwi, granulocytów obojętnochłonnych oraz leukocytów.

Spadek średnich wartości płytek krwi rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, w 4 tygodniu średnie wartości PLT wyraźnie obniżyły się poniżej poziomu 100000/ μ l z nadirem w 6 tygodniu od rozpoczęcia terapii (przy średnich wartościach 48000/ μ l), a następnie wzrostem średnich wartości parametru w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia terapii. Jednak średnie wartości PLT po 6 miesiącach mimo, iż zbliżały się do dolnej granicy normy, wyraźnie odbiegały od wartości wyjściowych.

Toksyczność w stopniu 4 wystąpiła u 15 osób (50%) i u większości chorych utrzymywała się przez 2-3 tygodnie, u 1 osoby trwała 8 tygodni, w stopniu 3 wystąpiła u 5 osób (16,6%), u 2 chorych utrzymywała się przez 5 tygodni, u 1 osoby 11 tygodni. Po przeprowadzonym leczeniu z powodu zaniżonych wartości płytek krwi i przy objawach skazy krwotocznej koncentrat płytek krwi podano 12 osobom (40%). Prawidłowe wartości PLT po leczeniu utrzymały 3 osoby.

Leukopenia po RIT rozpoczynała się już w ciągu pierwszego tygodnia po przeprowadzonym leczeniu. Nadir wystąpił w 8 tygodniu (średnie wartości 1680/ μ l), w ciągu kolejnych 4 tygodni średnie wartości parametru podniosły się do poziomu 3890/ μ l. Toksyczność w stopniu 4 wystąpiła u 8 osób (26,6%), w stopniu 3 u 11 osób (36,6%). Maksymalny czas

utrzymywania się toksyczności 4 stopnia wynosił 3 tygodnie, w przypadku 3 osób 3 stopień toksyczności dla WBC utrzymywał się przez 5 tygodni, u jednej osoby 10 tygodni.

Nadir wartości granulocytów obojętnochłonnych wystąpił w 6 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, w tym czasie średnie wartości ANC wynosiły 1010/ μ l. Po około 4 tygodniach nastąpił wzrost średnich wartości parametru do 1810/ μ l. Toksyczność 4 stopnia wystąpiła u 12 osób (40%), natomiast 3 stopnia u 4 osób (13,3%). Toksyczność w stopniu 4 według WHO utrzymywała się najczęściej przez 2-3 tygodnie. U 6 osób (20%) z powodu leukopenii i granulocytopenii stosowano Neupogen, osiem osób było leczonych antybiotykiem z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, trzy osoby z powodu infekcji (zapalenie płuc, neutropenia z gorączką) hospitalizowano, natomiast u żadnej z osób nie stwierdzono infekcji zagrażającej życiu.

Spadek średnich wartości hemoglobiny rozpoczynał się już w pierwszych tygodniach po przeprowadzonym leczeniu, z nadirem w 8 tygodniu od rozpoczęcia terapii, a następnie wzrostem średnich wartości parametru w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wzrost średnich wartości do dolnych granic normy był obecny po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Toksyczność 3 stopnia dla hemoglobiny wystąpiła u 7 osób (23,3%), toksyczność 4 stopnia wystąpiła u 1 chorego. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych wymagało 10 osób (33,3%). Utrzymywanie się obniżonych wartości Hb w trzecim stopniu toksyczności nie przekraczało 2 tygodni.

Nie stwierdzono istotnego wpływu RIT na zmiany wartości kreatyniny i ALAT.

Po przeprowadzonym leczeniu w grupie chorych z NET można było zauważyć, że leczenie ^{90}Y -DOTATATE nie powodowało wystąpienia istotnej toksyczności nerkowej, a obniżanie się wartości parametrów morfologii krwi miało jedynie charakter przejściowy. Po leczeniu udało się uzyskać stosunkowo duży odsetek chorych z częściową remisją choroby, co jest korzystnym efektem terapii w stosunku do innych stosowanych dotąd metod leczenia.

W przypadku chłoniaków nieziarnicznych obniżanie się wartości parametrów morfologii krwi w 3 i 4 stopniu toksyczności, miało również charakter przemijający, ulegający stopniowej normalizacji w kolejnych tygodniach od zastosowania leczenia. RIT okazała się metodą bezpieczną, umożliwiającą uzyskanie całkowitych remisji u większości leczonych chorych. W oparciu o przedstawione badania wydaje się istotne, aby ^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan był stosowany możliwie jak najszybciej, w I linii leczenia, co pozwala na uzyskanie większego odsetka remisji całkowitych, a to z kolei wiąże się z dłuższym okresem wolnym od progresji po przeprowadzonym leczeniu.

W ostatnim czasie wzrasta rola celowanej terapii izotopowej, szczególnie w przypadkach rozsianej choroby nowotworowej, w której klasyczne metody leczenia zawiodły. Systemowa terapia charakteryzuje się brakiem selektywności i dużą cytotoksycznością w stosunku do zdrowych komórek ustroju, co często jest przyczyną stosowania subterapeutycznych dawek leków, niedających pełnego efektu leczniczego. Cechą wyróżniającą przedstawiane formy terapii jest ogromna wybiórczość w działaniu, ograniczająca się do niszczenia komórek określonego typu nowotworu, bez zwiększenia toksycznego uszkodzenia tkanek zdrowych. Jest to możliwe dzięki połączeniu izotopu promieniotwórczego ze związkiem specyficznym dla danego nowotworu, który staje się nośnikiem izotopu do miejsca docelowego działania. Guzy neuroendokrynne najczęściej są wysokozróżnicowane i słabo odpowiadają na stosowaną chemioterapię. Terapia izotopowa w przypadku chorych z rozsiewem NET, stanowi jedyną możliwość leczenia tych chorych, stwarzając im szansę na uzyskanie przynajmniej częściowej remisji czy stabilizacji choroby, a co za tym idzie przedłużenia życia przy zniesieniu czy złagodzeniu objawów klinicznych. Aktualnie poszukuje się nowych targetów i ligandów umożliwiających większą skuteczność tej terapii (receptory, antygeny powierzchniowe komórek, białka przekaźnikowe, enzymy, przez błonowe transportery oraz substancje prekursorowe dla syntezy różnych związków, czynniki angiogenezy). Często czynniki te odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworu, a zidentyfikowanie odpowiedniej substancji/ligandu cechującego się wysokim powinowactwem do komórek, które mają być niszczone, umożliwiłoby znakowanie radioizotopem i wykorzystanie w terapii, stwarzając możliwość leczenia również innych chorób nowotworowych.

ABSTRACT

The oncological diseases are still a challenge to clinicians and inspire the search for new diagnostic and therapeutic procedures. Lately radioisotope therapy with ^{90}Y -labelled compounds has been introduced in the treatment of neuroendocrine tumours and non-Hodgkin's lymphomas. ^{90}Y is the emitter of beta radiation of the energy high enough to directly influence the tumour biology. Its properties enable the treatment without necessity of the patient's hospitalisation. For the successful therapy an appropriate ligand should be chosen to carry the isotope to the place of its action. Ligands influence both the course and the side effects of the treatment. Yttrium connected by chelating agent Tiuxetan to the monoclonal antibody against antigen CD20+ expressed on the surface of type B lymphocytes is used in the non-Hodgkin lymphomas therapy. It enables the direct action of the radiation not only on the tumour, but on the adjacent neoplastic cells not expressing the antigens on their surface as well (so called cross-fire effect). In the treatment of neuroendocrine tumours the somatostatin analogue labelled with radioactive isotope is utilised. Ligand - chelator - [DOTA, Tyr³] complex is characterised by the greatest affinity to somatostatin receptor type 2, which is expressed in most of the NETs. The radioisotope therapy of NETs is used in the patients with disseminated disease or with inoperable primary tumour with positive results of the pre-therapeutic scintigraphy with labelled somatostatin analogues. Radioimmunotherapy is an alternative method of treatment of lymphomas resistant to the standard treatment.

The aim of the study was to assess the effectiveness of the therapy with ^{90}Y combined with the different types of ligands in two groups of patients: with neuroendocrine tumours and with non-Hodgkin lymphomas, as well as the side effects of the treatment depending on the exposure of the critical organs.

32 patients (19 females and 13 males - 59,37% and 40,63% of the study subgroup respectively) aged 37-75 years (mean age $58,03 \pm 10,75$ years) with histopathologically confirmed NET treated in Endocrinology Department of the University Hospital in Krakow between 2001 and 2007 were included in the study. 90,6% of patients were diagnosed with disseminated disease. In 3 patients the tumour was inoperable.

Radioimmunotherapy was instituted in 30 patients (16 females and 14 males - 53,33% and 46,67% of the study subgroup respectively) aged 41-82 years (mean age $58,73 \pm 11,26$ years) diagnosed with non-Hodgkin lymphoma CD20+ of III and IV stage according to Ann Arbor classification. All patients were followed-up by the Haematology Department of the University Hospital in Krakow. The isotope therapy (1) was the first line of the treatment, (2)

achieving partial remission after the first or second line of the treatment or (3) was commenced in recurrent disease after non-successful immunotherapy or chemotherapy.

Before implementation of the treatment in the patients of the NET subgroup, receptor scintigraphy was performed to confirm the somatostatin receptors expression in the tumour, as well as the computed tomography (CT) of the involved area. Both procedures were essential to the treatment implementation. In every patient the serum level of AlAT, creatinine and chromogranin A together with completed blood count was estimated. Glomerular filtration rate (GFR) was also estimated.

In every patient in the non-Hodgkin lymphoma (NHL) subgroup CT of the abdomen and chest, complete blood count and bone marrow trepanobiopsy were performed to qualify the patient to the therapy. The serum AlAT and creatinine were also assessed.

The dose of the ⁹⁰-DOTA-TATE in NET patients was calculated according to the body surface area (BSA). The maximum dose did not exceed 7,4 GBq/m² (200 mCi/m²) of BSA. In all patients the implementation of the therapeutic dose divided into 4 - 5 cycles were planned. 22 patients received planned treatment, 2 patients received the therapy divided into 3 cycles, the other 1 patient received 7 cycles. The most often instituted dose was 100 mCi per treatment cycle. The cycles were repeated every 4 to 9 week, most commonly every 6-7 week.

Two hours before the injection of the labelled somatostatin analogue, the infusion of amino-acids formula was given to every patient for nephroprotection. The infusion time of the pre-prepared somatostatin analogue preparation labelled with radioisotope (manufacturer: Research and Development IAE Radioisotope Centre Otwock-Świerk) was 30 minutes. It was followed by 6-hour infusion of the amino-acids.

The NHL patients received the dose of ⁹⁰Y-Ibritumomab-tiuxetan (Zevalin) calculated based on the platelet count and body mass. If the platelet count (PLT) exceeded 150 000 per μl, the patient was administered 15 MBq (0,4 mCi) per kg of the body mass. If the PLT was within the range 100 000 – 150 000 per μl, the dose of 11 MBq (0,3 mCi) per kg of the body mass was given. The maximum dose was 1200 MBq (32 mCi). The radioimmunotherapy was preceded by Rituximab injection (250 mg per m² of the BSA) administered one week earlier. Rituximab injection (the dose of 250 mg per m² of the BSA) was repeated again 4 hours before the treatment with Zevalin. The preparation was labelled with Yttrium isotope in Nuclear Medicine Unit of the Endocrinology Department of University Hospital in Krakow. The radiochemical purity of the pharmaceutical was assessed after the labelling procedure, Zevalin was injected only when its purity was higher than 95%.

Every patient with mantle cell lymphoma was given every 21 days 3 to 6 cycles of FCM+/- Rituximab chemotherapy. After first 3 cycles of the therapy the patient was qualified for radioimmunotherapy (RIT). If the patient did not fulfill the criteria for RIT, next 3 cycles

of the therapy were given. Additional bridging dose of Rituximab was administered if the rise of neutrophil count or PLT count was not observed. The ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan was not implemented in patients not meeting the criteria of the qualification.

Statistical analysis was performed using STATISTICA PL (version 6.0) package.

After the treatment in subgroup of NET patients no statistically important changes in creatinine level and GFR were observed. After 5 months an increase in creatinine level was noticed (from 73,37 µmol/l to 86,63 µmol/l). A slightly higher rise in creatinine levels was observed in a small subset of patients with longer, 24-month follow-up period. Mean creatinine level was 101,66 µmol/l. None of the patient showed the signs and symptoms related to the deterioration of the kidney function. However, literature data on the delayed nephrotoxicity suggest that the prolonged observation after the treatment with labelled somatostatin analogues is needed. Only minor changes in complete blood count (CBC) were seen after completion of the therapy. Mean haemoglobin level decreased after subsequent therapy cycles. The lowest mean values of haemoglobin (11,65 g/dL) were found during the 4 month after initiation of the treatment (mean pre-therapy level was 12,4 g/dL). Increase in haemoglobin level was observed 1 month after nadir values were reached. Normal haemoglobin levels or mild anaemia were present in most of the patients.

2 persons developed severe anaemia (3rd grade of toxicity) after 1 month after initiation of the treatment and after 3 cycle respectively. Similarly, after subsequent cycles of the therapy decrease in the PLT count was seen, but the mean values were within normal range. Only in 1 patient single measurement of PLT was assessed as the 3 grade toxicity according to WHO. The lowest values of white blood cell count (WBC) were seen after 3 and 4 cycle of the treatment. In the subgroup of NET patients WBC decreased by at least one toxicity grade according to WHO in 20 patients. No 4 grade toxicity was observed. Three patients developed 3 grade toxicity. In 1 patient with WBC-1360/µl Neupogen was implemented during the 3 month after implementation of the therapy.

The influence of the chemotherapy on the CBC and creatinine level in NET patients was analysed. The preceding chemotherapy resulted in lower basal and post-therapeutic WBC and PLT count as well as higher creatinine levels compared to the chemotherapy-naïve patients. Some of the differences were statistically significant.

Concomitant diseases such as diabetes mellitus or diabetes mellitus did not influence the kidney function after the radioisotope treatment.

The chromogranin A was assessed in 22 NET patients before and after the treatment with labelled somatostatin analogue. However no statistically significant difference in

Concomitant diseases such as diabetes mellitus or diabetes mellitus did not influence the kidney function after the radioisotope treatment.

The chromogranin A was assessed in 22 NET patients before and after the treatment with labelled somatostatin analogue. However no statistically significant difference in chromogranin A was found in all 22 patients, in 16th of them mean values of chromogranin A was lower. The treatment with labelled somatostatin analogue did not result in the worsening of the liver function. In 13 patients increase in AlAT levels was observed during single measurements performed in different time after the treatment.

In NHL subgroup the changes in CBC after the RIT were more pronounced than in NET subgroup, particularly in neutrophils, WBC count and PLT count. Mean PLT count was less than 100000/mm³ in 4 week after the therapy, reached its nadir in the 6 week (mean values of PLT - 48000/mm³), and gradually increased after that time. However mean values of PLT count were significantly lower than the basal values, although they approached the lower normal limits.

Fourth grade toxicity was observed in 15 patients (50% of the subgroup) and lasted in most patients for 2-3 weeks and in 1 patient for 8 weeks. Third grade toxicity developed in 5 patients (16,6%) and in 2 of them lasted for 5 weeks and in 1 patient 11 weeks. The platelets concentrate transfusion was necessary after therapy the in 12 patients (40%) due to haemorrhagic diathesis signs and symptoms. Normal values of PLT count after the treatment were seen in 3 patients.

Leucopaenia was developing during the first week after RIT. The nadir values of 1680/mm³ were observed in 8 week after the therapy and increased to 3890/mm³ during subsequent weeks. Fourth grade toxicity was noticed in 8 persons (26,6%) and lasted up to 3 weeks. 11 patients (36,6%) developed 3 grade toxicity, which persisted in 3 patient for 5 weeks and in 1 person for 10 weeks.

Nadir values of neutrophil count (ANC) were observed during 6 week after the therapy, mean values of ANC at that time reached 1010/mm³. After 4 weeks mean ANC values increased to 1810/mm³. Fourth grade toxicity according to WHO was noticed in 12 patients (40%), 3 grade toxicity in 4 persons (13,3%). The median duration time of the 4 grade toxicity was 2-3 weeks. In 6 patients (20%) Neupogen was administered due to leucopaenia and granulocytopenia, 8 persons were treated with antibiotics due to the upper respiratory tract infection. Three patients were admitted to the hospital because of the severe infections (pneumonia, neutropenia accompanied by fever), which however were not life-threatening.

Decrease in mean haemoglobin levels was noticed from the 1 weeks after the therapy reaching nadir values in 8 week after initiation of the treatment and rising in subsequent months. The mean haemoglobin values returned to normal, low limit 6 month after beginning of the therapy. Third grade toxicity in respect to haemoglobin was observed in 7 patients (23,3%), 4 grade toxicity in 1 person. Red blood cell concentrate transfusion was necessary in 10 patients (33,3%). Low haemoglobin levels lasted for 2 weeks in all but 1 patient, in whom it persisted for 3 weeks.

RIT did not influence creatinine and AlAT levels.

In most of the patients with NET stabilization or partial remission was observed. Due to the isotope labelled somatostatin analogue treatment expected life prolongation and shrinkage of the non-operative tumour was possible in patients with disseminated disease. This treatment caused complete relief or tone down clinical symptoms accompanying disease in all patients with stabilization or partial remission of the neoplastic process, improving quality of life. In patients who received full planned treatment partial remission was observed in 44%, stabilization of the disease in 30% and progression of the disease in 26 % of patients. The mean time to progression was 17,7 month. 7 patients died before the completion of the planned treatment. After the completion of the planned treatment only 2 patients in whom the progression of the disease was found died. In the whole group, regardless full, or not complete planned treatment received, progression of the disease was observed in 43%, partial remission in 34% and stabilization in 23% of the patients.

In NHL subgroup CR was obtained in 52%, PR in 14% and PD in 34% of patients. In 10 subjects progression of disease was observed. Mean time to progression was 11,5 months, in patients with partial remission - 10,5 months, in patients with complete remission 16,4 months. Longer time to progression could be observed in subjects with complete remission.

The treatment with ⁹⁰Y-DOTA TATE in patients with NETs did not result in significant nephrotoxicity and the decrease in CBC parameters was transient. In comparison to other methods of the treatment relatively high percentage of partial remission was obtained after completion of therapy. In NHL patients 3 and 4 grade of toxicity regarding CBC was also transient and the parameters normalised gradually in subsequent weeks after therapy. RIT proved to be safe method of therapy enabling complete remission achievement in most of the treated patients. According to presented results it seems that ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan therapy should be implemented in early stage of disease as the first line of the treatment to achieve high percentage of complete remissions and longer time to progression.

SPIS TABEL

- Tabela 1. Cechy charakterystyczne GEP-NET.
- Tabela 2. Trzy typy guzów neuroendokrynych żołądka.
- Tabela 3. GEP-NET trzustki - objawy kliniczne i diagnostyka biochemiczna.
- Tabela 4. Powinowactwo analogów somatostatyny do SSSTR.
- Tabela 5. Izotopy stosowane w terapii guzów neuroendokrynych.
- Tabela 6. Efekty terapii długodziałających analogów somatostatyny i interferonu α .
- Tabela 7. Uproszczona wersja klasyfikacji chłoniaków według WHO z uwzględnieniem podtypów najczęściej występujących.
- Tabela 8. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaków według klasyfikacji z Ann Arbor.
- Tabela 9. Charakterystyka chłoniaka grudkowego.
- Tabela 10. Charakterystyka chłoniaka z komórek płaszczka.
- Tabela 11. Porównaniu izotopów ^{90}Y oraz ^{131}I .
- Tabela 12. Opis skali Karnofskiego.
- Tabela 13. Opis skali aktywności chorego ECOG.
- Tabela 14. Stadia przewlekłej choroby nerek.
- Tabela 15. Znakowanie Zevalinu, kolejność podawania składników reakcji, technika wykonania.
- Tabela 16. Ocena stopnia nasilenia działań niepożądanych zgodnie z WHO.
- Tabela 17. Częstość stosowania chemioterapii i bioterapii w populacji kobiet i mężczyzn.
- Tabela 18. Analiza częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn przed leczeniem.
- Tabela 19. Wyjściowa analiza parametrów krwi, kreatyniny, GFR i ALAT.
- Tabela 20. Charakterystyka dawek znakowanego analogu somatostatyny podawanego chorym w trakcie terapii.
- Tabela 21. Analiza częstości występowania typowych objawów NET w populacji kobiet i mężczyzn po leczeniu.
- Tabela 22. Wartości mediany i średniej dla ALAT przed i w kolejnych pomiarach po leczeniu.
- Tabela 23. Wartości mediany i średniej dla GFR przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.
- Tabela 24. Wartości mediany i średniej dla kreatyniny przed, w trakcie i w kolejnych pomiarach po leczeniu.

- Tabela 25. Średnie wartości hemoglobiny przed, w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.
- Tabela 26. Wartości mediany i średniej dla RBC przed, w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.
- Tabela 27. Wartości mediany i średniej dla PLT przed, w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.
- Tabela 28. Wartości mediany i średniej dla WBC przed, w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.
- Tabela 29. Wartości chromograniny A przed i po leczeniu.
- Tabela 30. Średnia liczba zliczeń z guza w stosunku do tła przed i po leczeniu.
- Tabela 31. Zastosowanie Zevalinu w kolejnych liniach leczenia w populacji kobiet i mężczyzn.
- Tabela 32. Wartości rozkładów wyjściowych parametrów oznaczanych w surowicy krwi.
- Tabela 33. Wartości mediany i średniej dla Hb po RIT.
- Tabela 34. Wartości mediany i średniej dla PLT po RIT.
- Tabela 35. Wartości mediany i średniej dla WBC po RIT.
- Tabela 36. Wartości mediany i średniej dla ANC po RIT.
- Tabela 37. Wartości mediany i średniej dla RBC po RIT.

SPIS RYCIN

- Rycina 1. Protokół podawania ^{90}Y -DOTATATE.
- Rycina 2. Protokół podawania Zevalinu.
- Rycina 3. Średnie wartości ALAT przed leczeniem i wartości w kolejnych pomiarach.
- Rycina 4. Wartości mediany dla ALAT przed leczeniem i po 7 miesiącach.
- Rycina 5. Średnie wartości GFR przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 6. Średnie wartości GFR przed leczeniem i zmiany parametru w kolejnych pomiarach w trakcie leczenia.
- Rycina 7. Średnie wartości kreatyniny przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 8. Średnie wartości kreatyniny przed leczeniem oraz zmiany wartości kreatyniny w kolejnych pomiarach.
- Rycina 9. Średnie wartości Hb przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 10. Średnie wartości hemoglobiny przed leczeniem oraz zmiany wartości uzyskane w kolejnych pomiarach po otrzymaniu czterech pierwszych cykli leczenia.
- Rycina 11. Średnie wartości hemoglobiny przed leczeniem oraz zmiany wartości uzyskane w kolejnych pomiarach w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Rycina 12. Średnie wartości RBC przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 13. Średnie wartości RBC przed leczeniem i zmiany parametru po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny.
- Rycina 14. Średnie wartości RBC przed leczeniem oraz zmiany parametru w trakcie i po przeprowadzonym leczeniu.
- Rycina 15. Porównanie wartości mediany RBC po czwartej dawce leku z wartością wyjściową.
- Rycina 16. Średnie wartości PLT przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 17. Średnie wartości PLT przed leczeniem oraz zmiany wartości po podaniu kolejnych dawek znakowanego analogu somatostatyny.
- Rycina 18. Zmiany średnich wartości PLT w kolejnych comiesięcznych pomiarach.
- Rycina 19. Wyjściowe wartości mediany PLT oraz wartości po III cyklu terapii.
- Rycina 20. Średnie wartości WBC przed, w trakcie i po terapii wraz ze średnimi dawkami.
- Rycina 21. Średnie wartości WBC przed leczeniem i w kolejnych oznaczeniach po podaniu czterech pierwszych dawek znakowanego analogu somatostatyny.
- Rycina 22. Średnie wartości WBC w kolejnych pomiarach.
- Rycina 23. Wyjściowe wartości mediany dla WBC oraz wartości po IV cyklu leczenia.

- Rycina 24. Wartości mediany dla leukocytów u chorych, u których stosowano lub niestosowano chemioterapii w 1 dniu po I cyklu leczenia.
- Rycina 25. Wartości mediany dla leukocytów u chorych, u których stosowano lub niestosowano chemioterapii w 12 dniu po I cyklu leczenia.
- Rycina 26. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla WBC w trakcie i po terapii.
- Rycina 27. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla Hb w trakcie i po terapii.
- Rycina 28. Wartości CgA przed i po leczeniu ^{90}Y -DOTATATE.
- Rycina 29. Czas przeżycia chorych z NET.
- Rycina 30. Ocena przeżycia u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią.
- Rycina 31. Czas do progresji chorych z NET.
- Rycina 32. Ocena czasu do progresji u osób leczonych i nieleczonych chemioterapią.
- Rycina 33. Odsetek odpowiedzi na leczenie dla całej grupy chorych z NET oraz z wyłączeniem osób, które nie zakończyły terapii.
- Rycina 34. Graficzne przedstawienie uzyskanego stosunku guz/tło u 7 osób przed i po leczeniu ^{90}Y -DOTATATE.
- Rycina 35. Sposób wyznaczania stosunku guz/tło.
- Rycina 36. Wynik badania scyntygraficznego (whole body) z użyciem [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC]octreotate u chorego z nieoperacyjnym guzem pierwotnym przed i po przeprowadzonym leczeniu ^{90}Y -DOTATATE.
- Rycina 37. Wynik badania scyntygraficznego (SPECT) z użyciem [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC]octreotate u chorej z rozsianymi zmianami przerzutowymi w wątrobie, przed i po przeprowadzonym leczeniu ^{90}Y -DOTATATE.
- Rycina 38. Scyntygrafia receptorowa [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC]octreotate u pacjenta przed i po przeprowadzonym leczeniu wraz z analizą wartości stosunku guz/tło.
- Rycina 39. Wartości mediany dla ALAT przed i po leczeniu Zevalinem.
- Rycina 40. Wartości mediany dla kreatyniny przed i po leczeniu Zevalinem.
- Rycina 41. Średnie wartości Hb przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii.
- Rycina 42. Średnie wartości Hb przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.
- Rycina 43. Średnie wartości PLT przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii.
- Rycina 44. Średnie wartości PLT przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Rycina 45. Porównanie wartości mediany dla płytek krwi po upływie 6 i 8 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 46. Średnie wartości WBC przed leczeniem i w wybranych oznaczeniach po podaniu Zevalinu do 14 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Rycina 47. Porównanie wartości mediany dla leukocytów po upływie 6 i 8 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Rycina 48. Średnie wartości ANC przed leczeniem i średnie wartości otrzymane po podaniu Zevalinu do 8 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Rycina 49. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla WBC w różnym czasie po terapii.

Rycina 50. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla PLT w różnym czasie po terapii.

Rycina 51. Procentowy rozkład stopni toksyczności dla Hb w różnym czasie po terapii.

Rycina 52. Czas do progresji w grupie chorych z NHL.

Rycina 53. Odsetek odpowiedzi na leczenie dla grupy chorych z NHL.

PIŚMIENNICTWO

1. Wróblewski AK. Historia fizyki: od czasów najdawniejszych do współczesności. PWN, Warszawa 2006.
2. Oleszczak D. Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią. [www. if.pw.edu.pl](http://www.if.pw.edu.pl) 2004:1-41.
3. Rurarz E., Stulecie Odkrycia Promieniotwórczości - Droga Marii i Piotra Curie od szopy laboratoryjnej do Panthenonu, Postępy Techniki Jądrowej. Warszawa 1997;Vol. 40 Z.4.
4. Toth Z, Przedlacki J. Medycyna Nuklearna. PZWL, Warszawa 1983.
5. Stachura J, Domagała W: Patologia znaczy słowo o chorobie. Polska Akademia Umiejętności Kraków 2003, s. 355-358.
6. Gostkowska B. Fizyczne podstawy ochrony radiologicznej. Centralne Laboratorium Ochrony Radiologicznej Warszawa 1992.
7. Attix FH. Introduction to radiological physics and radiation dosimetry. WILEY- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2004.
8. Hrynkiewicz A. Człowiek i promieniowanie jonizujące. PWN, Warszawa 2001.
9. McDevitt MR, Ma D, Simon J, Frank RK, Scheinberg DA. Design and synthesis of ^{225}Ac radioimmunopharmaceuticals. Applied Radiation and Isotopes 2002;57:841-847.
10. Gostkowska B. Wielkości, jednostki i obliczenia stosowane w ochronie radiologicznej. Centralne laboratorium ochrony radiologicznej, Warszawa 1991;3-11.
11. Jurczak W, Wróbel T, Mazur G, Knopińska-Posłuszny W. Radioimmunoterapia w leczeniu chorych na chłoniaki grudekowe. Acta Haematologica Polonica 2006;37(4):505-518.
12. Bischof Delaloye A. The role of nuclear medicine in the treatment of non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Leukemia& Lymphoma 2003;44(4):29-36.
13. Waldmann T. ABCs of radioisotopes used for radioimmunotherapy: α - and β -emitters. Leukemia& Lymphoma 2003;44(3):107-113.
14. Clayton J. Nursing a patient during and after ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) therapy. Leukemia& Lymphoma 2003;44(4):49-55.
15. Witkowski A. Brachyterapia- szansa na wyeliminowanie restenozy po przezskórnych interwencjach wieńcowych. Folia Kardiol.2000;7(C):61-64.

16. Lass P. Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca. *Współcz Onkol* 2001;5(5):185-187.
17. Gokhale AS, Mayadev J, Pohlman B, Macklis RM. Gamma camera scans and pretreatment tumor volumes as predictors of response and progression after Y-90 anti-CD20 radioimmunotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(1):194-201.
18. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med* 2003;44:465-474.
19. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, Milik AW, Ross CW, Moon SD. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [I-131]anti-B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993;329:459-465.
20. Press WO. Physics for practitioners: the use of radiolabeled monoclonal antibodies in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 2000;37:2-8.
21. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, Srinivasan A, Schmidt M, Behe M, Macke HR, Krenning EP. Pre-clinical comparison of [DTPAO] octreotide, [DTPAO, Tyr3] octreotide and [DOTAO, Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 1998;75:406-411.
22. De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, van Gameren A, Bugaj J, Erion J, Srinivasan A, Maecke HR, Krenning EP. Receptor-targeted radionuclide therapy using radiolabeled somatostatin analogues tumour size versus curability. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1026P.
23. De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, Visser TJ, Kooij PP, van Gameren A, Krenning EP. Tumor response after [(90)Y-DOTA(0), Tyr(3)] octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model in dependent on tumor size. *J Nucl Med* 2001;42:1841-1846.
24. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25(3):458-511.
25. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokrynne. *Endokrynologia Pol* 2004;55:492-499.
26. Ćwikła J, Królicki L, Buscombe JR, Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych. *Onkologia w praktyce Klinicznej* 2006;2(1):18-31.

27. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C, Pearse AG. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *Lancet* 1981;1(8224):808-811.
28. Doran JF, Jackson P, Kynoch PA, Thompson RJ. Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high-resolution two-dimensional electrophoresis. *J Neurochem* 1983;40(6):1542-1547.
29. Perri P, Cavaliere F, Botti C, Diacono F, Di Filippo F, Guadagni F, Bellantone R, Tamburrano G, Baldelli R. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In : Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (ed.). *Update in Neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004;483-512.
30. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr relat Cancer* 2000; 7:29-36.
31. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, Herder WW, Feelders RA, Eijck CHJ, Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTAO,Tyr³] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003;30(3):417-422.
32. Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR, Schirp U, Forrer F, Nitsche EU, Mueller-Brand J. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using 90 yttrium-DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur J Nucl Med* 2002;29:S100.
33. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv* 1995;425:547-560.
34. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80, Suppl.1:3-7.
35. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries). *Histological typing of endocrine tumours, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours.*: Berlin Heidelberg New York: Springer 2000.
36. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103(8):1587-1595.
37. Boushey RP, Drucker DJ. *Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors.* Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th ed: Elsevier Science USA; 2003.

38. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80(6):394-424.
39. Vinik A. Neuroendocrine tumors. The endocrine Society`s 86 Annual Meeting: ENDO 2004, 16-19 June, New Orleans, Meet-the-Professor Handouts, 233-246.
40. Vinik AI. Diffuse Hormonal Systems. *www endotext com* 2004:1-124.
41. Kos-Kudła B, Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Endokrynol Pol* 2006;2(57):174-186.
42. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976;84(4):322-330.
43. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, Yaghamai V. GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(2):245-263.
44. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F, Moattari AR. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol* 1989;28:389-402.
45. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lorelius LE, Akerstrom G. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990;14(3):377-383; discussion 384-375.
46. Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome and related disorders. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th ed: Elsevier Science USA; 2003:1857-1874.
47. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-868.
48. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
49. Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002;14:38-45.
50. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352(9130):799-805.
51. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.

52. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Graneurs G, Skogseid B, Oberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998;43:223-228.
53. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1998;28(6):431-440.
54. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86(5):858-865.
55. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffie P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998;78(8):1102-1107.
56. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, Shapiro B, Lloyd RV, Cho K. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:865-896.
57. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54, Suppl.4:1-16.
58. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006;26:41-57.
59. Jarzab B, Szpak-Ulczo S. Biologia molekularna guzów neuroendokrynych. *Onkologia po dyplomie* 2005;8:11-18.
60. Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, Bellenis I. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid bronchial tumor: a rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(4):631-632.
61. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M, Rzeszutko M, Zatonska K, Daroszewski J, Milewicz A, Malczewska J, Badowski R. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110(4):188-192.

62. Horton KM, Fishman EK. Cushing syndrome due to a pulmonary carcinoid tumor: multimodality imaging and diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(5):804-806.
63. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg* 2005;71(5):445-446.
64. Akerström G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991;30:547-553.
65. Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994;55, Suppl.3:86-91.
66. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum. An immunohistochemical and clinicopathological study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-1093.
67. Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N. Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983;118:391-397.
68. Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Onkologia po dyplomie* 2005;8:25-30.
69. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:1699-1701.
70. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Oberg K. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;22(3):309-318.
71. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 2000;46(10):1588-1596.
72. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WH, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijns REM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-Phe¹]-and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-731.
73. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E. Whole-body ¹⁸F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 2001;220:373-380.

74. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:271-287.
75. Davidson ED, McDougal WS. Elevated serum acid phosphatase levels with rectal carcinoid tumor. *Gastroenterology* 1976;70:114-116.
76. Fukayama M, Hayashi Y, Shiozawa Y, Okabe S, Koike M. Human chorionic gonadotropin alfa-subunit in rectal carcinoids. Its mode of presence and the change of granule morphology. *Am J Pathol* 1989;135:1065-1072.
77. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002;32:84-91.
78. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):753-781.
79. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Etiologia, występowanie, podział kliniczny i objawy guzów GEP. *Onkologia po dyplomie* 2005(8):S7-S10.
80. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128(6):1668-1684.
81. Bugalho MJ, Roque L, Sobrinho LG, Hoog A, Nunes JF, Almeida JM, Leitao CN, Santos JR, Pereira MC, Santos MA, et al. Calcitonin-producing insulinoma: clinical, immunocytochemical and cytogenetical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(2):257-260.
82. Gutniak M, Rosenqvist U, Grimelius L, Lundberg JM, Hokfelt T, Rokaeus A, Rosell S, Lundqvist G, Fahrenkrug J, Sundblad R, Gutniak E. Report on a patient with watery diarrhoea syndrome caused by a pancreatic tumour containing neurotensin, enkephalin and calcitonin. *Acta Med Scand* 1980;208(1-2):95-100.
83. Frucht H, Howard JM, Slaff JI, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN, Vinayek R, Gardner JD, Jensen RT. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111(9):713-722.
84. Seregni E, Ferrari L, Stivanello M, Dogliotti L. Laboratory tests for neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44(1):22-41.
85. Krassowski J. Endokrynne guzy trzustki. *Nowa Klinika* 1999;6:878-882.
86. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, Moattari AR, Lloyd R. Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol* 1987;14:263-281.
87. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(1):1-18.

88. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-2277.
89. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, van Eijck CH, Oei HY, Lamberts SW. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology. *Metabolism* 1992;41(9, Suppl.2):83-86.
90. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system: the role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis* 2002;20:49-60.
91. Proye CAG, Lokey S. Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004;28:1231-1238.
92. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-644.
93. Akerstroem G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *World J Surg* 1996;20:173-182.
94. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183-188.
95. Dralle H, Krohn S, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2004;28:1248-1260.
96. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994;55:98-103.
97. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091-1096.
98. Ahlman H, Westberg G, Wangberg B, Nilsson O, Tylen U, Schersten T, Tisell LL. Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:196-202.
99. Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(2):265-276.
100. Cholewinski W, Tarkowska A. Ligandy receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii radioizotopowej w onkologii. *Nowotwory* 2002;52(3):227-234.
101. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW, Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1073-1077.

102. Reubi JC, Laissue J, Krenning E, Lamberts SW. Somatostatin receptors in human cancers: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:27-35.
103. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4):535-551.
104. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20(3):157-198.
105. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28(7):836-846.
106. Cholewinski W, Kowalczyk JR, Stefaniak B, Stefaniak J, Poniatowicz-Frasunek E, Tarkowska A. Diagnosis and staging of children's lymphoma using the technetium-labelled somatostatin analogue, ^{99m}Tc-depreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):820-824.
107. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(5):781-793.
108. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15(6):966-973.
109. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41:1704-1713.
110. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27(3):273-282.
111. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol* 2005;152(4):645-654.

112. Buscombe JR, Caplin ME, Mielcarek W. Radiolabelled somatostatins: towards the magic bullet? *Nucl Commun* 1999;20(4):299-301.
113. Valkema R, de Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, de Jong FH, Christiansen A, Kam BL, De Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA] octreotide: Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
114. Otte A, Cybulla M, Weiner SM. ⁹⁰Y-DOTATOC and nephrotoxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1543.
115. Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-dPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* 2002;32:141-147.
116. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:9-15.
117. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [⁹⁰Y-DOTA]-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:941-945.
118. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7,4 GBq ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
119. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002;32:133-140.
120. Smith MC, Liu J, Chen T, Schran H, Yeh CM, Jamar F, Valkema R, Bakker W, Kvols L, Krenning E, Pauwels S. OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion* 2000;6(1):69-72.
121. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana Ch, Bartolomei M, Orsi F, de Cicco C, Maecke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001;28:426-434.
122. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In-and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32:148-155.

123. Virgolini I, Traum T, Nowotny C, Leimer M, Futer B, Li SR, Patri P, Pangerl T, Angelberger P, Raderer M, Burggasser G, Andreae F, Kurtaran A, Dudczak R. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs. *Current Pharmacy Design* 2002;8:1781-1807.
124. De Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using ^{177}Lu - and ^{90}Y - labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(1):13S-17S.
125. De Jong M, Bernard HF, Breeman WA, van Gameren A, Krenning EP. Combination of ^{90}Y - and ^{177}Lu -labeled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to ^{90}Y - or ^{177}Lu -labeled analogs only. *J Nucl Med* 2002;43:123P-124P.
126. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotate]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417-422.
127. Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ, Kooij PP, van Gameren AL, Bakker WH, Kwekkeboom DJ. Comparison of [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotate and ^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(11):1346-1351.
128. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, de Jong M, Wenger S, Reubi JC. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(10):1338-1347.
129. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC: a new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000;27(9):1318-1325.
130. De Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESZE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. *Eur J Nucl Med* 1994;21(11):1191-1197.
131. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Corleto V, Danieli R, Marongiu P, Pisu N, Madeddu G, Delle Fave G, Madeddu G. Somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -

- pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol* 2003;23(6):1687-1695.
132. De Jong M, Breeman WA, Bakker WH, Kooij PP, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, Srinivasan A, Schmidt MA, Erion JL, Bugaj JE, Macke HR, Krenning EP. Comparison of (111)In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res* 1998;58(3):437-441.
133. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001;(2):S111-114.
134. Kos-Kudła B, Bolanowski M. Farmakoterapia guzów GEP. *Onkologia po dyplomie* 2005;8:47-51.
135. Maini CL, Sciuto R, Festa A, Rea S, Romano L. The role of nuclear medicine in GEP-NET diagnosis and therapy. In: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (eds). *Update in Neuroendocrinology*. Udine Centro UD 2004:529-544.
136. Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN, Grossman AB. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2001;55:575-587.
137. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006, s. 1519-1531.
138. Mioduszevska O. Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej. *Pol J Pathol* 1998;49:9-65.
139. Stefańska K. Chłoniaki nieziarnicze. *Nowa Med* 1998;6:2-24.
140. Mazur G, Haus O. Cytogenetyka i genetyka molekularna chłoniaków nieziarnicznych. *Arch Med Wew* 2002;4(10):993-999.
141. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55:368-376.
142. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359-7368.
143. Cheson BD. The role of radioimmunotherapy with yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan in the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Biodrugs* 2005;19(5):309-22.
144. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J, McCook B, Torok F, Avril N. Full-dose ⁹⁰Y Ibritumomab Tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(19):7146-7150.
145. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. Treatment with Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy in patients with Rituximab - refractory follicular non-Hodgkin's. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.

146. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.
147. Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemioimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:88-96.
148. Cassidy J, Newell DR, Wedge SR. Pharmacokinetics of high molecular weight agents. *Cancer Surveys* 1993;17:315-341.
149. Knox SJ. Overview of studies on experimental radioimmunotherapy. *Cancer Research* 1995;55:5832-5835.
150. Chinn P, Braslawsky G, White C, Hanna N. Antibody therapy of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52:257-280.
151. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, Spies S, Silverman DH, Parker E, Grillo-Lopez AJ. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3793-3803.
152. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, Schilder RJ, Murray JL, Saleh M, Allen RS, Grillo-Lopez AJ, White CA. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002;99(12):4336-4342.
153. Horning SJ et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23(4):712-719.
154. Vose JM et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1316-1323.
155. Emmanouilides C et al. Analysis shows benefit of earlier administration of Zevalin. *Blood* 2003;102:306b-307b (abstr).
156. Wiseman GA, Leigh B, Witzig T, Gansen D, White C. Radiation exposure is very low to the family members of patients treated with yttrium-90 Zevalin anti-CD20 monoclonal antibody therapy for cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1198 (abstr).

157. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, Lister J, Multani PS. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1263-1270.
158. Karnofsky DA, Burchenal JM. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Mc Lead J (red.): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, New York, Columbia Univ. Press 1949:191-205.
159. Van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, De Herder WH, Van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1219-1227.
160. Gabriel M, Decristoforo C, Maina T, Nock B, vonGuggenberg E, Cordopatis P, Moncayo R. ^{99m}Tc-N4-[Tyr3]Octreotate Versus ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-[Tyr3]Octreotide: an inpatient comparison of two novel Technetium-99m labeled tracers for somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19(1):73-79.
161. Ćwikła JB. Celowana terapia radioizotopowa guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego za pomocą znakowanych analogów receptora somatostatynowego. *Biologia molekularna guzów neuroendokrynych. Onkologia po dyplomie* 2005;8:52-54.
162. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
163. Kuwada SK. Carcinoid tumors. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11(3):157-161.
164. Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol* 2005;17(1):1-6.
165. Creutzfeldt W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;180:179-191.
166. Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44(1):42-49.
167. Schillaci O, Corleto VD, Annibale B, Scopinaro F, Delle Fave G. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor

- scintigraphy in gastro-entero pancreatic tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31, Suppl 2:S186-189.
168. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25(10):1396-1403.
 169. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'Dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke H, Krenning E. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:62S-66S.
 170. Capello A, Krenning EP, Breeman WAP, Bernard BF, Konijnenberg MW, de Jong M. Tyr³-Octreotide and Tyr³-Octreotate radiolabeled with ¹⁷⁷Lu or ⁹⁰Y: peptide receptor radionuclide therapy results in vitro. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2003;5:761-768.
 171. Valkema R, Pauwels S, Kvols L, Jamar F, Barone R, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP. Long-term follow-up of a phase 1 study of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [⁹⁰Y-DOTA₀,Tyr₃]octreotide in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30, Suppl.2:S232 (abstr).
 172. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
 173. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, Gatti M, Chinol M, Bartolomei M, Fiorenza M, Grana C. ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe¹, Try³-Octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002;66:393-398.
 174. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Maecke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase 1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:207-216.
 175. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* 2006;47:1467-1475.
 176. Brans B, Bodei L, Giammarile F, Linden O, Luster M, Oyen WJG, Tennvall J. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:772-786.
 177. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooij PP, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP. Long-term follow-up of

- renal function after peptide receptor radiation therapy with ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³-Octreotide and ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³-Octreotate. *J Nucl Med* 2005;46:83S-91S.
178. Rolleman EJ, Krenning EP, Bernard BF, de Visser M, Bijster M, Visser TJ, Vermeij M, Lindemans J, de Jong M. Long-term toxicity of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(2):219-227.
 179. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, de Camps J, Schran H, Chen TL, Smith MC, Bouterfa H, Valkema R, Krenning EP, Kvols LK, Pauwels S. ^{89}Y -DOTA⁰-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (SMT487)-a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510-518.
 180. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y -DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46:99S-106S.
 181. Konijnenberg MW, Bijster M, Krenning EP, De Jong M. A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y , ^{111}In , or ^{177}Lu . *J Nucl Med* 2004;45:1260-1269.
 182. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols RK, Krenning EP, Jamar F. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(1):92S-98S.
 183. Forrer F, Mueller-Brand J, Maecke H. Pre-therapeutic dosimetry with radiolabelled somatostatin analogues in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:511-512.
 184. Anthony LB, Woltering EA, Espanan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
 185. Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, Maecke HR, Mueller-Brand J. Treatment with ^{177}Lu -DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ^{90}Y -DOTATOC. *J Nucl Med* 2005;46:1310-1316.
 186. Ćwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME, Watkinson AF, Walecki J, Gorczyca-Wiśniewska E, Hilson AJ. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit* 2004;10, Suppl.3:9-16.
 187. Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, de Jong M, Pauwels S, Reubi JC. Molecular imaging as in vivo molecular pathology for

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. *J Nucl Med* 2005;46:76S-82S.
188. Van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WH, Wolbers JG, Kwekkeboom DJ. Effects of therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med* 2006;47:1599-1606.
 189. Saga T, Shimatsu A, Koizumi K, Ichikawa T, Yamamoto K, Noguchi S, Doi R, Ishibashi M, Machinami R, Nakamura K, Sakahara H, Endo K. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 2005;46(3):227-232.
 190. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-2762.
 191. Emmanouilides CE, Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Multani P, Wiseman GA, Darif M, Murray JL, Lister J, White CA. Improved safety and efficacy yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy when administered as 2nd or 3rd line therapy for relapsed low-grade, follicular, and transformed B cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting* 2003;22:595 (abstr).
 192. Witzig TE, Gordon L, Gaston I, Emmanouilides CE, Flinn IW, Wiseman G, White CA, Czuczman MS. ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy of follicular NHL: results by follicular subtype. *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting* 2002;21:266a (abstr).
 193. Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, Schilder RJ, Wiseman G, White CA. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long term follow up of a phase I/II study. *Blood* 2004;103:4429-4431.
 194. Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J, Spies S, Wang H, Wiseman G, White C. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:478-481.
 195. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, Vo K, Theuer C, Pohlman B, Bartlett N, Wiseman G, Darif M, White C. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable

- remission in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5(2):98-101.
196. Witzig E, Emmanouilides C, Molina A, Gordon LI, Gaston I, Flinn IW, Darif M, Czuczman MS, Wiseman GA, White CA. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy (RIT) induces durable complete responses (CR/CRu) patients with relapsed of refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting* 2003;22:597 (abstr).
 197. Flinn IW, Witzig TE, White CA, Gordon L, Emmanouilides C, Cripe LD, Saleh M, Czuczman MS, Spies S, Silverman DH, Burt RW, Hopkins J. The Zevalin radioimmunotherapy regimen is active in heavily pretreated, bulky, rituximab refractory. *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting* 2001;20:286a (abstr).
 198. Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, Wiseman GA, Witzig TE. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3885-3890.
 199. Wiseman GA, Leigh BR, Erwin WD. Urinary clearance of 90Y activity following Zevalin radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 2001;42:268P.
 200. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma. Half of patients respond to a 4-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.
 201. Fink-Bennett DM, Thomas K. ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan in the treatment of relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med Technol* 2003;31:61-68.
 202. Tuinstra NL, Wiseman GA, Witzig TE. Infusion symptoms during Zevalin therapy for non-Hodgkin's lymphoma occur only during the Rituxan infusion and do not alter subsequent administration of the radiolabeled Zevalin. *J Nucl Med Technol* 2002;30:95 (abstr).