UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav radiologických metod

Romana Cyroňová

Radionuklidová terapie ve vybraných indikacích

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Iva Metelková, Ph.D.

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 11. května 2015 .....

podpis

Děkuji MUDr. Ivě Metelkové, Ph. D., za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Typ závěrečné práce: Přehledová bakalářská práce

Téma práce: Terapie otevřenými zářiči

Název práce v ČJ: Radionuklidová terapie ve vybraných indikacích

Název práce v AJ: Radionuclide Therapy in Chosen Indications

Datum zadání: 2014-06-09

Datum odevzdání: 2015-05-11

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod

Autor práce: Cyroňová Romana

Vedoucí práce: MUDr. Iva Metelková, Ph. D.

Oponent práce: MUDr. Miroslava Budíková, Ph. D.

Abstrakt v ČJ:

Cílem přehledové bakalářské práce bylo uspořádat a předložit aktuální publikované poznatky o terapii pomocí otevřených zářičů, jež je prováděna na pracovištích nukleární medicíny. V práci jsou zmíněny základy patofyziologie a diagnostiky chorob. Primárně je však bakalářská práce zaměřena na kritéria výběru pacienta vhodného k léčbě a jeho přípravu před léčbou, kritéria výběru vhodného radiofarmaka, popis průběhu a poterapeutického sledování pacienta. Tímto způsobem jsou předloženy informace o paliativní analgetické terapii kostních metastáz, radionuklidové léčbě kloubních výpotků a terapii neuroendokrinních tumorů pomocí radioaktivně značených peptidů či pomocí radiofarmaka ^{131}I-MIBG. Práce je výsledkem analýzy poznatků, jež byly dohledány v českých a převážně v zahraničních odborných publikacích, odborných recenzovaných článcích, guidelinech, sbornících a studiích.

Abstrakt v AJ:

The main goal of this overview bachelor thesis is to organize and present recent published information about unsealed source therapy, which is an intervention performed at departments of nuclear medicine. In this thesis the basis of patophysiology and diagnostics are also mentioned. However, the thesis is primarily aimed at patient and radiopharmaceutical selection standards, patient preparation, description of intervention course and post-therapy follow up. In this way, the information about palliative analgesic therapy of bone metastases, radionuclide therapy of joint effusions, peptide receptor radionuclide therapy and ^{131}I-MIBG therapy of neuroendocrine tumours are provided. Findings were sought out in Czech, but predominantly in foreign specialized relevant publications, articles, guidelines, compilations and studies. The analysis of above mentioned sources resulted in this bachelor thesis.

Klíčová slova v ČJ:

Terapie otevřenými zářiči, radionuklidová terapie, nukleárně medicínská terapie, směrnice / guideliny EANM, léčba kostních metastáz, metastatická kostní bolest, Xofigo, radionuklidová synovektomie, radiosynoviortéza, výpotek a nukleární medicína, léčba kloubních výpotků, neuroendokrinní nádory a radionuklidy, terapie radioaktivně značenými peptidy, terapie ^{131}I-MIBG.

Klíčová slova v AJ:

Unsealed source therapy, radionuclide therapy, nuclear medicine therapy, EANM guidelines, bone metastases treatment, metastatic bone pain, bone seeking radiopharmaceuticals, Xofigo, radionuclide synovectomy / radiosynovectomy, radiosynoviorthesis, effusion and nuclear medicine, joint effusion treatment, neuroendocrine tumours and radionuclides, peptide receptor radionuclide therapy, ^{131}I-MIBG therapy.

Rozsah práce:

51 s./ 5 příl.

OBSAH

OBSAH 6
ÚVOD 7
1 Paliativní analgetická terapie kostních metastáz 10
1.1 Úvod do problematiky a diagnostické metody 10
1.2 Léčebné možnosti v paliaci kostních metastáz 11
1.2.1 Radionuklidová terapie 11
1.2.2 Další možnosti léčby bolesti 17
2 Léčba kloubních výpotků pomocí otevřených zářičů 20
2.1 Úvod do problematiky, princip a alternativy 20
2.2 Radionuklidová synovektomie – metodika zákroku 21
3 Nukleárně medicínské možnosti terapie neuroendokrinních tumorů 26
3.1 Úvod do problematiky a diagnostické metody 26
3.2 Peptido-receptorová radionuklidová terapie (PRRNT) 28
3.3 Terapie pomocí ^{131}I-MIBG 34
ZÁVĚR 38
SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ 40
SEZNAM ZKRATEK 48
SEZNAM TABULEK, PŘÍLOH 51
PŘÍLOHY 52

ÚVOD

Nukleární medicína je lékařský obor, který se zabývá převážně diagnostikou patologických procesů, její významnou součástí je však také tzv. terapie otevřenými zářiči (Lang, 1998, s. 7). Jedná se o typ cílené terapie, jehož záměrem je destrukce patologicky změněných buněk a současné minimální ovlivnění okolních zdravých tkání (Koranda et al., 2014, s. 188). Historie tohoto typu terapie sahá až ke konci Druhé světové války, kdy se začalo využívat atomové energie k neválečným účelům (Eary a Brenner, 2007, s. V) a od této doby počet klinických indikací aplikace radionuklidů za terapeutickým účelem přibývá (Elgazzar, 2006, s. 521).

Pro účely terapie jsou vybírány radionuklidy emitující záření o krátkém doletu ve tkáni a velkou schopností ionizace (Koranda et al., 2014, s. 188). Jedná se o čisté β^- zářiče, smíšené β^-, γ zářiče a nově také zářiče α (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 171). Na českém trhu můžeme od 13. listopadu 2013 narazit na jediný α zářič, používaný k léčbě dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty a symptomatickými metastázami v kostech. Jedná se o přípravek Xofigo® (Fínek, 2013, s. 440).

Přítomnost a intenzita přídatného záření γ určuje, zda-li je možno terapii otevřenými zářiči provést ambulantně nebo by byla radiační zátěž příslušníků domácnosti příliš vysoká a je tedy nutná hospitalizace pacienta na lůžkovém oddělení pracoviště nukleární medicíny (Koranda et al., 2014, s. 188).

V návaznosti na tyto informace je nutno položit si otázku: „Jaké poznatky o terapii otevřenými zářiči byly publikovány? Jaká jsou specifika tohoto typu terapie, co jí předchází a co následuje?“

Cílem této bakalářské práce bylo dohledat, analyzovat, uspořádat a prezentovat publikované poznatky týkající se terapie otevřenými zářiči ve vybraných indikacích. Cíl bakalářské práce byl dále specifikován v dílčích cílech:

Cíl 1: Předložit poznatky o paliativní analgetické terapii kostních metastáz.

Cíl 2: Předložit poznatky o léčbě kloubních výpotků pomocí otevřených zářičů.

Cíl 3: Předložit poznatky o radionuklidové terapii neuroendokrinních tumorů.

Jako vstupní literatura byly nastudovány následující publikace:

1. DOLEŽAL, Jiří et al. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz Samariem-153-EDTMP. Česká radiologie. 2003, roč. 57, č. 4, s. 184-191. ISSN 1210-7883.
2. KORANDA, Pavel, MYSLIVEČEK, Miroslav, HUŠÁK, Václav. Nukleární medicína v endokrinologii a terapie otevřenými zářiči. Olomouc: Univerzita Palackého, 2002. 36 s. ISBN 80-244-0415-X.
3. KUPKA, Karel, KUBINYI, Jozef, ŠÁMAL, Martin et al. Nukleární medicína. Příbram: nakladatelství P3K, 2007. ISBN 978-80-903584-9-2.
4. SEIDL, Zdeněk et al. Radiologie pro studium i praxi. 1. vyd. Praha: Grada, 2012. 368 s. ISBN 978-80-247-4108-6.
5. ZIESSMAN, Harvey A., O'MALLEY, Janis P., THRALL, James H.. Nuclear Medicine : the requisites in radiology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Inc, 2006. 580 s. ISBN 0-323-02946-9.

Popis rešeršní činnosti:

Při vyhledávání odborných článků byla použita následující klíčová slova: terapie otevřenými zářiči, radionuklidová terapie, nukleárně medicínská terapie, směrnice / guideliny EANM, léčba kostních metastáz, metastatická kostní bolest, Xofigo, radionuklidová synovektomie, radiosynoviortéza, výpotek a nukleární medicína, léčba kloubních výpotků, neuroendokrinní nádory a radionuklidy, terapie radioaktivně značenými peptidy, terapie ^{131}I-MIBG, a to jak v jazyce českém, tak v jazyce anglickém. Při jejich vyhledávání byly použity databáze EBSCO, MEDVIK, PubMed, ProQuest, Google Scholar, The Journal of Nuclear Medicine a Springer Link.

Nejdříve byl jako vyhledávací jazyk zvolen jazyk český a slovenský. Vyhledávací období bylo stanoveno na rozmezí let 2003 - 2014. Celkem bylo nalezeno 27 článků v českém a 3 články ve slovenském jazyce. Po bližším seznámení s jejich obsahem jsem v bakalářské práci použila 21 článků v jazyce českém a 1 článek v jazyce slovenském. Paliativní analgetické terapie kostních metastáz se týkalo 16 článků českých a jediný relevantní dohledaný článek v jazyce slovenském. 5 článků bylo použito k tvorbě přehledu informací o radionuklidové terapii neuroendokrinních tumorů. Zbývajících 8 článků bylo vyřazeno z důvodu nedostatečného množství informací s ohledem ke stanoveným cílům.

Vzhledem k tomu, že pro kapitolu o radionuklidové synovektomii nebyl nalezen jediný relevantní článek v těchto jazycích a zadaném období, pokračovala jsem vyhledáváním článků v jazyce anglickém. Vyhledávací období bylo zvoleno, obdobně jako v případě vyhledávání v českém jazyce, na rozmezí let 2003 – 2014. Celkem bylo nalezeno 42 článků. V bakalářské práci jsem pro informační výtěžnost nakonec použila 28 článků, a to konkrétně 8 článků pojednávajících o paliativní analgetické terapii kostních metastáz, 6 článků o radionuklidové synovektomii a 14 článků týkajících se radionuklidové terapie neuroendokrinních tumorů. Zbývajících 14 článků bylo vyřazeno z důvodu nedostatku použitelných poznatků nebo naopak pro existenci příliš detailních informací, které nebyly pro tvorbu práce vhodné.

K tvorbě bakalářské práce byly kromě výše zmíněných periodik dále použity knižní zdroje v jazyce českém a anglickém.

1 Paliativní analgetická terapie kostních metastáz

1.1 Úvod do problematiky a diagnostické metody

Obecné informace o metastatickém postižení skeletu

Každé onkologické onemocnění je provázeno širokou škálou klinických příznaků. Algický syndrom patří u onkologických diagnóz mezi symptomy s největší častostí výskytu. Nejčastějším typem nádorové bolesti vůbec je bolest vyvolaná nádorovým postižením skeletu (Pochop, 2012, s. 9; Lam et al., 2007, s. 382), přičemž se setkáváme mnohem častěji s algickým syndromem vyvolaným metastatickou diseminací než primárním nádorovým postižením (Cook et al., 2007, s. 337).

Přestože v pokročilém stádiu maligního onemocnění je diseminace metastáz do skeletu možná téměř u všech typů tumorů (Pochop, 2012, s. 9), největší podíl náleží karcinomu prsu, prostaty, bronchogennímu karcinomu a adenokarcinomu ledviny (Klener, 2004, s. 29). Lam et al. (2007, s. 381) uvádí, že kostní metastázy jsou diagnostikovány u dvou třetin pacientů s diagnózou karcinomu prsu nebo prostaty a každého třetího pacienta s karcinomem plic. Rozlišujeme dva typy kostních metastáz, a to převažující osteolytické metastázy, způsobující destrukci kosti, a méně časté osteoblastické metastázy, typické pro karcinom prostaty. U karcinomu prsu se můžeme setkat také se smíšenými metastázami, obsahujícími osteolytickou i osteoblastickou složku (Klener, 2004, s. 29). Díky bohatému prokrvení červené kostní dřeně se metastázy vyskytují z 80 % v osovém skeletu (Paulíková et al., 2011).

Přestože jsou kostní metastázy jen zřídka příčinou smrti, podmiňují vznik závažných komplikací, které mají negativní dopad na kvalitu života a míru soběstačnosti pacienta (Biersack et al., 2007, s. 433). Bolest je důsledkem destrukce trabekul kosti a následného zvýšení intraoseálního tlaku, který je zaznamenán nocireceptivními C-vlákny. Vznik bolesti je podmíněn také svalovým spasmem, nervovým útlakem a drážděním periostu (Klener, 2004, s. 29). Dle Doležala (2011, s. 34) mívá bolest vyvolaná přítomností kostních metastáz typický průběh. Zpočátku se bolest objevuje při fyzické zátěži, je vázaná na konkrétní pohyby a dá se snadno lokalizovat. V pozdějších stádiích se objevuje bolest klidová s výraznou elevací intenzity. Bolestivé projevy metastatického rozsevu bývají příčinou imobility, která souvisí se snížením kvality života či negativním ovlivněním psychiky, a následné zvýšené morbidity pacientů. Stav pacienta může být zkomplikován patologickou frakturou, jejíž nejčastější lokalizací jsou proximální oddíly končetinových kostí. Při metastatickém postižení

páteře dochází u 5 - 10 % pacientů k patologické faktuře těla obratle (Kolář, 2005). Proti tomuto názoru se staví Lam et al. (2007, s. 382), kteří za nejčastější lokalizace patologických fraktur považují jednotlivá žebra a páteřní obratle. Další závažnou komplikací je hyperkalcémie, která může vyústit v tzv. hyperkalcemickou krizi, kdy pacient upadá do komatózního stavu a je ohrožen zástavou srdce (Klener, 2004, s. 29).

Možnosti diagnostiky kostních metastáz

Prvním krokem ke stanovení diagnózy je anamnéza a klinické vyšetření pacienta (Paulíková et al., 2011). Klener (2004, s. 30) rozděluje následující diagnostické možnosti na dvě základní skupiny, a to metody zobrazovací, k nimž se řadí prostý RTG snímek, CT vyšetření nebo scintigrafie skeletu, či metody biochemické, založené na detekci produktů uvolňovaných při lýze kosti. Paulíková et al. (2011) doplňují zobrazovací metody o MR vyšetření, zvláště u metastáz lokalizovaných v kostní dřeni, a PET/CT, vykazující v porovnání s ostatními metodami vyšší senzitivitu i specificitu. Jurga (2007, s. 170) zmiňuje také další nukleárně medicínské diagnostické metody. Jsou to scintigrafie kostní dřeně monoklonálními protilátkami a celotělový sken pomocí ^{131}I, detekující kostní metastázy folikulárního a papilárního karcinomu štítné žlázy.

1.2 Léčebné možnosti v paliaci kostních metastáz

Léčebný záměr se odvíjí od skutečnosti, že v momentě diagnostického průkazu metastatické diseminace primárního tumoru do skeletu je onemocnění klasifikováno jako nevyléčitelné (Biersack et al., 2007, s. 433). Hlavními cíli léčby se tedy stává zmírnění bolestivých projevů, zlepšení mobility a kvality života, redukce dávky analgetik a prodloužení přežívání pacientů s touto diagnózou (Poršová et al., 2007, s. 220).

1.2.1 Radionuklidová terapie

Výběr pacienta

Nevhodný výběr pacienta je stále považován za nejčastější důvod neúspěchu léčby (IAEA, 2007, s. 42). Pacient je k radionuklidové léčbě vybírán podle velkého množství

kritérií. Tato kritéria můžeme rozdělit na charakteristiky nádorové choroby a celkový zdravotní stav pacienta.

Bodei et al. (2008, s. 1935) v guidelinu Evropské asociace nukleární medicíny definuje kostní paliaci jako léčbu metastatické bolesti kostí, která vykazuje určitá specifika. Mezi tato specifika řadíme odolnost vůči konvenční léčbě, a to léčbě analgetiky, chemoterapií, hormonální terapií i terapií bisfosfonáty, a dále existenci vícečetných ložisek, která se nedají terapeuticky obsáhnout prostřednictvím zevní radioterapie či chirurgické terapie. V ideálním případě vykazuje pacient bolestivost v místech, která zvýšeně vychytávají radiofarmakum ^{99m}Tc-MDP, používané k diagnostické scintigrafii skeletu (Lewington, 2005, s. 42S), přičemž toto vyšetření nesmí být v den započetí léčby starší než 14 dní (IAEA, 2007, s. 42). K léčbě radionuklidy jsou indikováni pacienti, kteří vykazují kostní metastázy s osteoblastickou aktivitou (Bodei et al., 2008, s. 1935). Radionuklidová terapie je řazena mezi léčbu cílenou. Tento typ terapie umožňuje léčbu většího množství ložisek současně a snižuje úroveň nežádoucí toxicity na tkáně, na které léčba cílená není (Cook et al., 2006, s. 765). I přes tuto šetrnost metody musí být pacientovy hematologické a biochemické ukazatele stabilní (Lewington, 2005, s. 42S). Bodei et al. (2008, s. 1936) udává minimální požadované hodnoty krevního obrazu: hemoglobin > 90 g/l, počet bílých krvinek > 3,5 × 10^9/l, trombocyty > 100 × 10^9/l. Radiofarmaka užívaná k paliaci kostních metastáz jsou vylučována ledvinami, proto je dalším důležitým parametrem úroveň ledvinných funkcí. Za jednoznačný ukazatel renálních funkcí je považována glomerulární filtrace (GFR), jejíž hodnota nesmí být nižší než 30 ml/min (Cook et al., 2006, s. 767).

Mezi absolutní kontraindikace léčby řadíme těhotenství, kojení, těžkou myelosupresi s nízkými hodnotami krevního obrazu, výskyt metastázy v páteři, která může být příčinou komprese míchy, ledvinné selhání či očekávané přežití pacienta kratší než 2 měsíce. Relativními kontraindikacemi jsou inkontinence, jež se dá řešit katetrizací, neschopnost dodržování hygienických pravidel a riziko vzniku patologické zlomeniny (Koranda et al., 2014, s. 197; Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174).

Výběr radiofarmaka

Seznam používaných radiofarmak v klinických indikacích není unifikovaný, v jednotlivých státech se liší (Bodei et al., 2008, s. 1935). V dnešní době jsou v ČR používána následující radiofarmaka: ^{89}SrCl, ^{153}Sm-EDTMP a ^{186}Re-HEDP (Poršová et al., 2007, s. 219). Volba radiofarmaka je ovlivňována mnoha faktory, mezi něž řadíme fyzikální charakteristiky

radionuklidů, rozsah a závažnost metastatického rozsevu, stav kostní dřeně a dostupnost radiofarmaka v dané zemi (Bodei et al., 2008, s. 1936). Cook et al. (2006, s. 765) považují za určující fyzikální charakteristiky radionuklidu fyzikální poločas rozpadu, ovlivňující celkovou dávku, a dosah částice ve tkáni, který má vliv na ozáření okolních zdravých tkání. Pro poterapeutické sledování kumulace radiofarmaka je nezbytná schopnost radionuklidu emitovat záření gama.

Tabulka 1 - Radiofarmaka užívaná v léčbě kostní bolesti.

radiofarmakum	fyzikální poločas (dny)	energie beta záření (maximum, MeV)	gama energie nebo keV (%)
^{186}Re-fosfonát	3,7	1,07	137 (9)
^{153}Sm-fosfonát	1,93	0,81	103 (29)
^{32}P	14,3	1,71	-
^{89}Sr chlorid	50,5	1,46	-

Zdroj: Poršová et al., 2007, s. 220.

^{32}P v podobě ^{32}P-ortofosfátu sodného (Lewington, 2005, s. 39S) je prvním radiofarmakem, které bylo používáno v počátcích radionuklidové terapie bolestivých kostních metastáz (Biersack et al., 2007, s. 434) a jeho dominance pro tuto indikaci trvala až do 80. let 20. století (Lam et al., 2007, s. 391). ^{32}P-ortofosfát vykazuje obdobné vychytávání v cílové tkáni jak při podání i. v., tak při podání p. o. Ve srovnání s normální kostní tkání se ^{32}P-ortofosfát vychytává 3 - 5x více v kosti obklopující osteoblastickou metastázu. Premedikací testosteronem a parathormonem, jež stimulují osteoblastickou aktivitu kolem metastáz, se dá tento poměr vychytání zvýšit až na 20 : 1 ve srovnání se zdravou kostí. Toto radiofarmakum není aplikováno jednorázově, ale dle individuálních frakcionačních schémat, která nabývají rozmezí hodnot aplikované aktivity 300 - 740 MBq rozložené do období sedmi až čtyřiceti dní (Lewington, 2005, s. 39S). Analgetický účinek se dostavuje průměrně po 14 dnech a má trvání několik měsíců. S vysokou energií částic beta emitovaných tímto radionuklidem souvisí delší dolet částic ve tkáni s maximem 8 mm. Ten má za následek ozáření okolních tkání a významnou myelosupresi (Lam et al., 2007, s. 391). Ačkoli se v dnešní době ve státech severní Ameriky a západní Evropy od používání radiofosforu při léčbě kostní bolesti upustilo, v jiných částech světa je stále oblíben díky možnosti jednoduchého podání p. o. (Lewington, 2005, s. 40S).

V klinické aplikaci ^{89}Sr se využívá skutečnosti, že je radiostroncium analogem kalcia (Biersack et al., 2007, s. 434), má tedy chemickou strukturu podobnou vápníku (Poršová et al., 2007, s. 219). Z toho vyplývá přirozená afinita k metabolicky aktivní kostní tkáni (Lewington, 2005, s. 40S), ale současně také nutnost vysazení preparátů s obsahem kalcia minimálně týden před výkonem (Koranda et al., 2014, s. 197; Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174). Jako radiofarmakum je používán vodný roztok chloridu strontnatého, známý pod obchodním názvem Metastron® (Klener, 2004, s. 30). Poměr akumulace ^{89}Sr v metastatických lézích ve srovnání se zdravou kostní tkání se podle různých autorů liší. Zatímco Lewington (2005, s. 40S) striktně udává poměr 10 : 1, Poršová at al. (2007, s. 219) toto rozmezí rozšiřuje a říká, že ^{89}Sr se akumuluje v kostních metastázách pětinásobně až desetinásobně více než ve zdravé kosti. Dle Biersacka et al. (2007, s. 434) může kumulace radiofarmaka vystoupit až na dvacetinásobek ve srovnání se normální kostní tkání. Optimální rozmezí aplikované aktivity se dle Jurgy (2007, s. 172) pohybuje mezi 150 - 200 MBq. Díky krátkému doletu částic beta, který nabývá hodnot 6 - 7 mm v měkké tkáni a 3 - 4 mm v kostní tkáni, a zcela zanedbatelnému množství emitovaných paprsků gama tito pacienti neznamenají nebezpečí pro své okolí z hlediska radiační zátěže, a tudíž mohou být léčeni ambulantně (Lam et al., 2007, s. 390). Po přechodné elevaci intenzity bolestivých projevů, zvané flare fenomén, nastupuje kýžený efekt léčby s prodlevou 2 - 3 týdny od podání radiofarmaka a s maximem účinku v průběhu šestého týdne. Analgetický efekt se dostavuje u 60 - 80 % pacientů (Poršová et al., 2007, s. 220).

Další osteotropní radiofarmakum dostupné v České republice k léčbě bolestivých projevů kostní metastatické diseminace je ^{153}Sm-EDTMP (Doležal et al., 2010, s. 174). QuadraMet® je obchodní název tohoto léčivého přípravku (Klener, 2004, s. 30). ^{153}Sm na rozdíl od ^{89}Sr nevykazuje přirozenou afinitu k metabolicky aktivní kostní tkáni, je proto nutné jej navázat na nosič s touto vlastností, v tomto případě etylen-diamino-tetrametylen-fosfonát (Lewington, 2005, s. 38S, 41S). Poršová et al. (2007, s. 220) upozorňují, že je žádoucí vyvarovat se aplikace ^{153}Sm-EDTMP v den, kdy již byly pacientovi aplikovány terapeutické bisfosfonáty i. v., a to z důvodu soutěže obou preparátů o navázání na krystaly hydroxyapatitu. Je také nutné zamezit podání preparátu pacientům přecitlivělým na fosfonátové komplexy. Poměr vychytávání v lézi ve srovnání se zdravou kostí je podobný poměru vychytávání ^{99m}Tc-MDP (Lam et al., 2007, s. 384). Lewington (2005, s. 41S) uvádí konkrétní poměr 4 : 1 – 7 : 1. Díky tomu jsou poterapeutické skeny akumulace radiofarmaka, umožněné díky emisi gama záření, srovnatelné s diagnostickými skeny pomocí ^{99m}Tc-MDP (Doležal, 2008, s. 22, 23). Podle výsledků studií klinické účinnosti radiofarmaka byla

schválena optimální hodnota aplikované aktivity na 37 MBq/kg váhy pacienta (Lam et al., 2007, s. 385). Terapeutické záření beta emitované ^{153}Sm má dosah 3,1 mm v měkkých tkáních a 1,7 mm v kostní tkáni (Doležal, 2008, s. 22; Lewington, 2005, s. 41S; Cook et al., 2006, s. 766). Po osmačtyřiceti hodinách od aplikace dochází u desetiny pacientů k flare fenoménu, do týdne se dostavuje analgetický efekt, jehož délka trvání se pohybuje mezi čtyřmi až pětatřiceti týdny (Poršová et al., 2007, s. 220).

^{186}Re je poslední z řady radionuklidů, které jsou v ČR používány k paliativní analgetické terapii kostních metastáz. Tak jako v případě zářiče ^{153}Sm, také ^{186}Re získává vlastnost navázat se na krystaly hydroxyapatitu až po vytvoření stabilního komplexu s 1,1-hydroxy-etylidin difosfonátem, dále jen HEDP (Doležal, 2011, s. 35). ^{186}Re je smíšený zářič, kromě terapeutického záření β emituje také 9 % záření γ s energií 137 keV, čímž je umožněno nejen zobrazování distribuce (Lam et al., 2007, s. 387), ale i provádění dozimetrických studií (Doležal, 2011, s. 35). Lewington (2005, s. 40S) uvádí, že maximální pacientem tolerovaná aktivita vztažená k jednomu terapeutickému výkonu je 2405 MBq pro karcinom prsu a 2690 MBq pro karcinom prostaty, přičemž dávka absorbovaná v místě kostních metastáz je ve srovnání s nepostiženou kostní tkání dvacet až třicetkrát vyšší. Průměrný dosah záření beta v měkkých tkáních je 1,1 mm (Bodei et al., 2008, s. 1935). Podání ^{186}Re-HEDP přináší po dvoudenní až týdenní prodlevě žádanou odezvu u 50 – 92 % pacientů. U 20 % pacientů dochází k úplnému vymizení bolestí. Délka trvání analgetického efektu se pohybuje mezi 2 - 4 měsíci (IAEA, 2007, s. 44). I přesto, že bylo toto radiofarmakum vyvinuto Univerzitou v Cincinnati ve státě Ohio, není v USA ke klinickým účelům používáno (Smith, 2011, s. E383).

Obecně, pokud pacient vykazuje malý počet bolestivých kostních metastáz, přičemž bolest je stále zvládnutelná, a dostatečnou dřeňovou rezervu, přistupuje se k léčbě pomocí ^{89}Sr-chloridu a ^{32}P-ortofosfátu. U pacientů, vykazujícím rozsáhlý metastatický rozsev a omezenou dřeňovou rezervu, je nutno docílit brzké odezvy na léčbu a k tomuto účelu jsou vhodná radiofarmaka ^{186}Re-HEDP a ^{153}Sm-EDTMP (IAEA, 2007, s. 41).

Dne 13. listopadu 2013 schválila Evropská komise na základě výsledků studie ALSYMPCA přípravek Xofigo® firmy Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Jedná se o radiofarmakum ^{223}Ra dichlorid určené k léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty a jeho symptomatických metastáz v kostech u pacientů, u nichž dosud nebyly zjištěny viscerální metastázy (Kindlová, 2014, s. 26; Fínek, 2013b, s. 440). V USA bylo toto radiofarmakum schváleno již 15. května 2013 (Vuong et al., 2014, s. 348). Na rozdíl od výše uvedených radiofarmak, Xofigo® jako první přípravek vůbec využívá terapeutického působení

částic alfa (Shirley a McCormack, 2014, s. 579). Je současně prvním radiofarmakem, které prodlužuje celkové přežití pacientů s karcinomem prostaty a kostními metastázami (Mukherji et al., 2014, s. 378), dále také zprostředkovává léčbu metastatické kostní bolesti, oddaluje vznik kostních komplikací a tím zlepšuje kvalitu života pacientů (Shirley a McCormack, 2014, s. 583). Radium, stejně jako stroncium spadají do druhého sloupce periodické tabulky prvků. Prvky této skupiny se vyznačují vlastností vázat se na hydroxyapatit obsažený v kostech. (Vuong et al., 2014, s. 348). ^{223}Ra není v těle metabolizováno (Shirley a McCormack, 2014, s. 581), nýbrž prochází šestistupňovým rozpadem až na stabilní ^{207}Pb. Během tohoto procesu dochází k emisi 95,3 % částic alfa, 3,6 % záření beta a 1,1 % záření gama, jež je výhodné z hlediska radiační ochrany k detekci kontaminace (Kindlová, 2014, s. 25). Radiofarmakum se z těla vylučuje převážně stolicí, pouze 5 % zaujímá vyloučení močí (Fínek, 2013b, s. 440), u pacientů trpících Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou je tedy nutné léčbu a případná rizika zvážit (Kindlová, 2014, s. 25). Poměr vychytávání v nádorové tkáni ve srovnání s kostní dření je 30 : 1, což je v porovnání s ostatními radiofarmaky, využívanými za stejným účelem, nejvíce (Cook et al., 2006, s. 767). Léčba radiofarmakem Xofigo® probíhá v šesti aplikacích jednotlivé dávky 50 kBq/kg tělesné váhy i. v. s časovými odstupy 4 týdny (Kindlová, 2014, s. 25). Částice alfa se vyznačují vysokou energií a krátkým průnikem ve tkáních, který nabývá hodnot do 100 µm (Shierley a McCormack, 2014, s. 580), to umožňuje provádět léčbu ambulantně za předpokladu poučení pacienta o režimových opatřeních a radiační ochraně (Mukherji et al, 2014, s. 377).

Průběh zákroku

Před započetím léčby pacient obdrží od ošetřujícího personálu informace o léčebném výkonu, a to jak verbální, tak písemnou formou. Podepsání informovaného souhlasu je vyžadováno v zemích, v jejichž právním systému je nutnost jeho zajištění zakotvena (Bodei et al., 2008, s. 1937). Informace podané pacientovi by měly zahrnovat objasnění postupu terapeutického zákroku, odhad nástupu analgetického efektu a upozornění na možnost vzniku přechodného efektu vzplanutí bolestivých projevů. Dále by neměly být opomenuty zásady týkající se radiační ochrany, specifika kontaktu s blízkými osobami, gravidními ženami a malými dětmi či hygienická opatření a rady, jak se vypořádat s kontaminací (IAEA, 2007, s. 43). Silberstein et al. (2003, s. 150) dodávají, že je nutné pacientovi také sdělit, že se nejedná o kurativní léčbu, ale pouze o léčbu bolestivých projevů. Osoby, starající se o pacienta, ať se jedná o nemocniční nebo domácí péči, by měly používat rukavice a další

ochranné prostředky, zvláště při manipulaci s tělními exkrety pacienta. Pacient během léčby nemusí měnit své stravovací návyky.

Samotnému výkonu musí bezprostředně předcházet dostatečná hydratace pacienta (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174). ^{89}Sr-chlorid, ^{153}Sm-lexidronam i ^{186}Re-etidronate jsou dodávány ve formě roztoků určených k intravenózní aplikaci (Bodei et al., 2008, s. 1937). Nikdy se však nejedná o aplikaci přímou, ale prostřednictvím intravenózní kanyly spojené s trojcestným kohoutem. Před samotnou aplikací radiofarmaka je nutné zkontrolovat průchodnost kanyly proplachem fyziologickým roztokem (IAEA, 2007, s. 43). Radiofarmakum, ohřáté na pokojovou teplotu (Bodei et al., 2008, s. 1937), je pomalu aplikováno zajištěným vstupem do žilního řečiště (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174), následováno závěrečným proplachem fyziologickým roztokem. Posledním krokem je vytažení kanyly a likvidace použitých materiálů dle směrnic radiační ochrany (IAEA, 2007, s. 43). Nejen před zákrokem, ale i po jeho ukončení musí pacient dbát o přiměřené zavodnění. Pokud se jedná o zákrok ambulantního charakteru, musí pacient zůstat na pracovišti nukleární medicíny ještě 4 - 6 hodin po jeho ukončení (Bodei et al., 2008, s. 1938).

1.2.2 Další možnosti léčby bolesti

Farmakoterapie - analgetika

I přes nepřeberné množství alternativ léčby metastatické kostní bolesti jsou analgetika stále metodou první volby (Poršová et al., 2007, s. 218). Zatímco Pochop (2012, s. 9) doporučuje se při léčbě nádorové bolesti analgetiky řídit podle tzv. analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace, Leštianský (2009, s. 91) se přiklání spíše k tzv. „systému výtahu“, kdy se po selhání léčby neopioidními analgetiky přistupuje k léčbě malými dávkami silných opioidů. Poršová et al. (2007, s. 218) varují, že kombinování slabých opioidů se silnými je nevhodné. K léčbě neuropatické složky kostní nádorové bolesti, která je způsobená útlakem nebo poškozením nervových struktur, přidáváme antidepresiva či antikonvulziva. Při rozsáhlém metastatickém rozsevu se využívá také analgetického účinku kortikoidů (Doležal et al., 2009, s. 448). I když pacient podstoupí léčbu radionuklidy, je vhodné, aby pokračoval v léčbě bolesti analgetiky, která mu pomůže překlenout období mezi aplikací radiofarmaka a nástupem účinku léčby. Pacient by měl být také poučen, jakým způsobem má postupně snižovat dávky analgetik (Bodei et al., 2008, s. 1937).

Tabulka 2 - Analgetický žebříček WHO.

<table>
<tr><td rowspan="2">1. stupeň –
mírná bolest</td><td>2. stupeň –
středně silná bolest</td><td>3. stupeň –
silná bolest</td></tr>
<tr><td>slabé opioidy</td><td>silné opioidy</td></tr>
<tr><td>neopioidní analgetikum</td><td>+ neopioidní analgetikum</td><td>+/- neopioidní analgetikum</td></tr>
<tr><td colspan="3">+/- koanalgetikum</td></tr>
</table>

Zdroj: Poršová et al., 2007, s. 218.

Farmakoterapie - bisfosfonáty

Bisfosfonáty (dále BF) jsou syntetická analoga pyrofosfátu (Mechl a Kostřica, 2009, s. 106). Díky záměně atomu uhlíku za atom kyslíku v chemické struktuře kyseliny pyrofosforečné vzniká sloučenina chemicky stabilní, vykazující vysokou afinitu ke krystalům hydroxyapatitu (Klener, 2004, s. 31). BF mají schopnost zabránit dozrávání osteoklastů, ovlivňují dobu jejich přežívání indukcí apoptózy (Poršová et al., 2007, s. 220) a tím inhibují kostní resorpci (Vachalovský, 2011, s. 340). Slouží jako prevence vzniku kostních komplikací nebo dobu do jejich vzniku alespoň oddalují. Současně také snižují úroveň intenzity kostní bolesti. BF obsahující ve své chemické struktuře dusík mohou indukovat apoptózu nádorových buněk, působí tedy i protinádorově (Poršová et al., 2007, s. 220 - 221). V praxi se využívají formy BF k intravenóznímu podání, nejrozšířenější je přípravek Zometa®, obsahující účinnou látku kyselinu zoledronovou (Pochop, 2012, s. 10). Doležal et al. (2010, s. 174 - 176) poukazují na skutečnost, že zatímco autoři publikací v r. 2002 doporučují tří- až šestitýdenní prodlevu mezi ukončením léčby bisfosfonáty a započetím léčby pomocí otevřených zářičů, konkrétně ^{153}Sm-EDTMP, studie publikované v letech 2005 - 2006 říkají, že přerušení léčby bisfosfonáty před podáním osteotropního radiofarmaka není nutné. Dle Pochopa (2012, s. 11) vykazuje léčba radiofarmaky se souběžně podávanými bisfosfonáty dokonce synergický účinek.

Farmakoterapie – denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, která brání vazbě RANK ligandu, produkovaného osteoblasty, na RANK receptor, vyskytující se na povrchu osteoklastů

(Vachalovský, 2011, s. 344). Nádorové buňky mají schopnost produkce látek, jež podněcují osteoblasty k produkci ligandu (Fínek, 2013a, s. 22). Navázání ligandu na receptor zabrání apoptóze daného osteoklastu (Vachalovský, 2011, s. 344). Blokáda vazby, zprostředkovaná denosumabem, tedy sníží tvorbu, funkční zdatnost a délku přežití osteoklastů (Katolická, 2013, s. 54). Studie prokázaly, že denosumab vykazuje při srovnání s kyselinou zoledronovou lepší výsledky při prodlužování intervalu do vzniku kostní příhody (Vachalovský, 2011, s. 344). Doba celkového přežití pacientů a interval do progrese choroby jsou u obou přípravků obdobné (Katolická, 2013, s. 54).

Zevní radioterapie

Zevní radioterapie bývá považována za standard v terapii kostní nádorové choroby, největší účinnost však vykazuje ve formě lokálního ozáření solitárních metastáz (Poršová et al., 2007, s. 219). Nejenže přináší úlevu od bolesti, ale má také nezastupitelné místo v prevenci vzniku patologických fraktur u osteolytických lézí (Doležal, 2010, s. 174). Ačkoliv existuje velké množství frakcionačních schémat, dle Klenera (2004, s. 30) se nejčastěji používá schéma, kdy je celková dávka 30 Gy rozložena do deseti frakcí. U pacientů s horším zdravotním stavem se dává přednost jednorázovému ozáření dávkou 6 - 8 Gy (Pochop, 2012, s. 10), a to z důvodu nižší míry nežádoucích účinků (Poršová et al., 2007, s. 219). Jurga (2007, s. 172) však tvrdí, že dávka jednorázového ozáření by neměla být nižší než 8 Gy, naopak může být navýšena až na 10 Gy. V případě rozsáhlého postižení skeletu se dává přednost tzv. polotělovému ozáření, které je však spojeno s velkou poradiační toxicitou (Poršová et al., 2007, s. 219).

2 Léčba kloubních výpotků pomocí otevřených zářičů

2.1 Úvod do problematiky, princip a alternativy

Radionuklidová synovektomie nebo také radiosynoviortéza, je terapeutický postup určený k léčbě chronických zánětů kloubů pomocí zářičů emitujících částice β. První zmínky o této metodě, jejichž autorem je C. Ishido, sahají až do roku 1923 (Biersack et al., 2007, s. 512), první klinická aplikace však byla provedena až r. 1952 Fellingerem a Schmidem (Klett et al., 2007, s. 1531). Zpočátku se k těmto indikacím používal radionuklid ^{198}Au (Rodriguez-Merchan et al., 2007, s. 32). Samotný termín „radiosynoviortéza“ znamená navrácení (*orthesis*) synovie do původního stavu aplikací radionuklidů a byl poprvé použit Delbarrem v r. 1968 (Biersack et al., 2007, s. 512). V současné době se jedná o nejčastější intrakavitární zákrok v rámci terapie otevřenými zářiči na pracovištích nukleární medicíny (Koranda et al., 2014, s. 198; Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174).

Fyziologicky je synoviální membrána složená jen z několika málo vrstev buněk. Prstovité výběžky (*villi synoviales*) těchto buněk mají schopnost produkovat synoviální tekutinu, která zajišťuje lubrikaci kloubní dutiny. Zánětlivá onemocnění způsobují zvýšené prokrvení kloubu, což vede k proliferaci synoviální membrány a nadměrné tvorbě synoviální tekutiny (IAEA, 2006, s. 471). Obecným principem zákroku je intraartikulární aplikace radionuklidu navázaného na látku koloidní povahy (Koranda et al., 2014, s. 198; Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174). Koloidní částice jsou poté fagocytovány synoviálními makrofágy (Schneider, Farahati a Reiners, 2005, 1S), což zajišťuje těsné a vysoce intenzivní ozáření synovie (Zuderman et al., 2008, s. 735). Na velikost koloidních částic jsou kladeny velké požadavky. Koloidní částice musí být dostatečně malé, aby byly úspěšně fagocytovány a došlo k homogenní distribuci v celé kloubní dutině, a současně dostatečně velké, aby bylo zamezeno nežádanému úniku z kloubní dutiny krevní nebo lymfatickou cestou (Eary a Brenner, 2007, s. 23). Schneider, Farahati a Reiners (2005, 2S) udávají přiměřenou velikost částic v rozmezí 2 - 10 μm, zatímco Eary a Brenner (2007, s. 23) kladou na velikost vhodných koloidů přísnější kritéria, uvádí rozmezí 2 - 5 μm. Terapeutické působení radiofarmaka vyúsťuje v koagulační nekrózu, sklerózu a fibrózu synoviálního tkáně, přilehlých kapilár a receptorů bolesti (Biersack et al., 2007, s. 513). Vznik kyslíkových radikálů při ozáření tkáně umocňuje výsledný efekt terapie. Účinek léčby je v průběhu několika týdnů manifestován snížením bolestivosti, celkového otoku kloubu a útlumem tvorby synoviální

tekutiny (Eary a Brenner, 2007, s. 23). Díky tomu, že buňky chrupavky nemají schopnost fagocytózy, nedochází během terapie k jejímu poškozování (Biersack et al., 2007, s. 513).

Alternativou nukleárně medicínského zákroku je chirurgická ablace synovie (Elgazzar, 2006, s. 531). Dle Schneidera et al. (2005, s. 1S) jsou hlavními přednostmi radiosynoviortézy menší finanční náročnost, opakovatelnost a možnost provedení zákroku ambulantně při dosažení výsledků srovnatelných s náročnější chirurgickou synovektomií. Chirurgická synovektomie, ať již formou miniinvazivní artroskopie nebo invazivního otevření kloubní dutiny, navíc nese kromě obecných operačních rizik a rizik spojených s anestézií také potřebu hospitalizace a dlouhotrvající rehabilitace (Eary a Brenner, 2007, s. 22). Nevýhodou je také časté neúplné odstranění tkáně, což je důvodem přetrvávajících obtíží i po provedení zákroku (Kampen et al., 2007, s. 16).

2.2 Radionuklidová synovektomie – metodika zákroku

Výběr pacienta

Obecně synoviortéza slouží k léčbě synovitidy (Eary a Brenner, 2007, s. 25), je tedy vhodná pro pacienty trpící různými typy zánětlivých a degenerativních onemocnění kloubů (Kampen et al., 2007, s. 17). Schválené indikace k zákroku se v rámci různých států liší (Eary a Brenner, 2007, s. 25). V guidelinu Evropské společnosti nukleární medicíny (Clunie a Fischer, 2003, s. BP12) jsou uváděny následující indikace:

- revmatoidní artritida,
- spondylartropatie, mezi něž řadíme reaktivní artritidu a psoriatickou artropatii,
- zánětlivá onemocnění kloubů provázející Lymskou boreliózu a Behcetův syndrom,
- přetrvávající zvýšená tvorba synoviálního výpotku po aplikaci totální endoprotézy a z dalších příčin,
- hemofilická artropatie,
- nemoc z ukládání krystalů kalcium pyrofosfát dihydrátu,
- pigmentová vilonodulární synovitida.

Ve všech těchto indikacích je radiosynoviortéza vždy metodou druhé volby. K jejímu zvážení dochází až při selhání všech metod konzervativní terapie, a to včetně nitrokloubní

aplikace kortikosteroidů s dlouhodobou působností (Klett et al., 2007, s. 1532), přičemž tato léčba by měla probíhat po dobu alespoň 6 měsíců (IAEA, 2006, s. 472).

Mezi absolutní kontraindikace řadíme těhotenství, kojení, kožní infekci v místě kloubu a rupturu popliteální Bakerovy cysty (Biersack et al., 2007, s. 512). Nestabilita kloubu s kostní destrukcí, úbytek kloubní chrupavky a nedovršených 20 let věku pacienta jsou relativními kontraindikacemi a jedná se tedy o důvody k dočasnému upuštění od této terapeutické metody (Klett et al., 2007, s. 1532; Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 3S). Existují také situace, kdy není zákrok vyloženě kontraindikován, ale přesto není možné jej neprodleně provést. Tato možnost nastává v období čtyř až šesti týdnů po absolvované artroskopii (Elgazzar, 2006, s. 533; Biersack et al., 2007, s. 513) nebo v průběhu minimálně dvou týdnů po proběhlé punkci kloubu (Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 3S).

Výběr radiofarmaka

Výběr správného radiofarmaka závisí na mnoha kritériích a od začátku zavedení této metody do klinické praxe bylo již mnoho různých radiofarmak klinicky testováno (Eary a Brenner, 2007, s. 23). Elgazzar (2006, s. 533) považuje za zásadní kritéria výběru radiofarmaka stav onemocnění, velikost léčeného kloubu a fyzikální charakteristiky použitého radionuklidu. V zásadě musí být energie částic beta dostatečně vysoká, aby došlo k ozáření patologicky změněné synovie v celé hloubce, ale současně nesmí dojít k poškození přilehlé chrupavky, subchondrální části kosti a okolních měkkých tkání. Z tohoto důvodu je tedy vyloučeno použití jediného zářiče ve všech indikacích (Eary a Brenner, 2007, s. 23).

Biersack et al. (2007, s. 512) rozdělují aplikaci radiofarmak schválených v Evropě podle velikosti léčeného kloubu následovně: ^{90}Y-citrát a ^{90}Y-silikát pro terapii kolenního kloubu, ^{186}Re-sulfid pro léčbu kloubů střední velikosti a ^{169}Er-citrát pro aplikaci do malých kloubů. Mezi klouby střední velikosti řadíme klouby kyčelní, ramenní, loketní, dále klouby zápěstí, kotníku a skloubení subtalární. Klouby malé jsou klouby metakarpofalangeální, metatarzofalangeální a interfalangeální (Clunie a Fischer, 2003, s. BP14). V USA jsou navíc používána radiofarmaka ^{198}Au-koloid, ^{32}P značený koloid fosforečnanu chromového a ^{165}Dy značený makroagregát hydroxidu železitého (Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 2S).

Tabulka 3 - Radionuklidy používané k radiační synovektomii a jejich fyzikální charakteristiky.

Radionuklid	Poločas rozpadu (dny)	Maximální energie záření beta (MeV)	Záření gama (keV)	Maximální dosah záření (mm)	Průměrný dosah záření (mm)	Sloučenina
Yttrium-90	2,7	2,27	-	11	3,6	silikát, citrát
Rhenium-186	3,7	1,07	137	3,7	1,1	sulfid
Erbium-169	9,4	0,34	-	1,0	0,3	citrát
Fosfor-32	14,4	1,71	-	7,9	2,6	fosforečnan chromový
Dysprosium-165	0,1	1,29	95	5,7	1,3	hydroxid železitý

Zdroj: Eary a Brenner, 2007, s. 24.

Doporučená aktivita ^{90}Y značených koloidů aplikovaná do kolenního kloubu je udávána v rozmezí 185 - 222 MBq. U ^{186}Re-sulfidu jsou aktivity následující: 74 - 185 MBq pro kyčelní a ramenní kloub, 74 - 111 MBq pro léčbu loketního kloubu, 37 - 74 MBq pro aplikaci do zápěstí a subtalárního skloubení a 74 MBq pro terapii kotníku. Množství aplikované aktivity ^{169}Er-citrátu se také liší podle velikosti léčeného kloubu. Do metakarpofalangeálního skloubení aplikujeme 20 - 40 MBq, do metatarzofalangeálního skloubení 30 - 40 MBq a do interfalangeálních kloubů 10 - 20 MBq (Clunie a Fischer, 2003, s. BP14).

Příprava pacienta

Zvažování radiosynoviortézy jako vhodné terapeutické možnosti musí předcházet série klinických a diagnostických vyšetření (Biersack et al., 2007, s. 514). Pacientova anamnéza a přehled již podstoupené terapie by měly být důkladně prověřeny jak lékařem doporučujícím k léčbě, tak lékařem působícím na klinice nukleární medicíny (Eary a Brenner, 2007, s. 28). Anamnéza by měla obsahovat informaci o alespoň jedné absolvované intraartikulární aplikaci dlouhodobě působících glukokortikoidů bez dostačující terapeutické odpovědi (Clunie

a Fischer, 2003, s. BP13; Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 3S). Lékař by měl být také obeznámen s alergologickou anamnézou pacienta, obzvláště pokud se jedná o alergii na kontrastní látky a lokální anestetika. Dále je důležitá znalost diagnóz jako: tyreotoxikóza, jež kontraindikuje použití kontrastní látky, diabetes, znemožňující aplikaci steroidů, a porucha srážení krve (Eary a Brenner, 2007, s. 29).

Rentgenové snímky poskytují lékařům základní informace o kloubu (Biersack et al., 2007, s. 514), odhalují úroveň potenciální kostní destrukce a slouží k vyloučení jiných příčin kostní bolesti, např. tumoru (Eary a Brenner, 2007, s. 28). Je však nutné provést i diagnostická vyšetření, která poskytují informace o probíhajícím zánětu, mezi něž patří: krevní obraz se zaměřením na sedimentaci erytrocytů, CRP a hodnotu fibrinogenu, magnetická rezonance (dále MR) a třífázová scintigrafie skeletu (Zuderman et al., 2008, s. 740). MR hodnotí rozsah zánětu, velikost kloubního prostoru a strukturu synoviální membrány (Elgazzar, 2006, s. 533), třífázová scintigrafie skeletu pomocí radiofarmaka ^{99m}Tc-MDP se jeví jako nejlepší nástroj pro diagnostiku zánětu, jelikož je schopna odhalit stupeň aktivní zánětlivé reakce a současně hodnotí i stav okolní kostní tkáně (Biersack et al., 2007, s. 514). Při zvažování radionuklidové synovektomie kolenního kloubu se navíc provádí ultrazvukové vyšetření (dále UZ) k vyloučení ruptury popliteální Bakerovy cysty (Eary a Brenner, 2007, s. 28).

Pacientova příprava je zakončena podáním informací o léčbě, a to jak verbální, tak písemnou formou. Pacient by měl být touto cestou poučen o průběhu celého zákroku, očekávaném přínosu léčby, rizicích a režimových opatřeních s ní spojených (Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 3S). Dále by měl být informován o léčebných alternativách, vedlejších efektech léčby a nutnosti klidového režimu a imobilizace léčeného kloubu po dobu 48-72 hodin po aplikaci radiofarmaka (Eary a Brenner, 2007, s. 29). Důležitá je také lhůta 4 měsíce od absolvování terapie, během níž by nemělo dojít k otěhotnění pacientky. Po obdržení informací musí pacient podepsat informovaný souhlas (Clunie a Fischer, 2003, s. BP13).

Provedení zákroku

Principem radiosynoviortézy je punkce postiženého kloubu, a proto musí být dodržena veškerá pravidla asepse. Je také doporučována lokální anestezie (Clunie a Fischer, 2003, s. BP13). Aby byla vyloučena aplikace radiofarmaka paraartikulárně, provádí se punkce pod rentgenovou kontrolou (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 174). U malých kloubů

aplikována testovací dávka kortikosteroidů, u středních kloubů se aplikuje jodová kontrastní látka, jejichž distribuce je následně skiaskopicky zkontrolována (Zunderman et al., 2008, s. 736, 737). Alternativou je punkce pod UZ kontrolou (Clunie a Fischer, 2003, s. BP13). Kolenní kloub je možno punktovat bez kontroly zobrazovacím mediem, správná pozice jehly se dá ověřit aspirací synoviální tekutiny (Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 4S). Po ověření intraartikulární pozice jehly se přechází k aplikaci radiofarmaka. To je aplikováno stejnou jehlou jako roztoky před ním, dochází jen k výměně injekčních stříkaček (Eary a Brenner, 2007, s. 30). Stříkačka obsahující radiofarmakum musí být opatřena akrylátovým stíněním, aplikující odborník musí mít nasazeny vinylové či nitrilové rukavice a prstový dozimetr (Biersack et al., 2007, s. 515). Aplikace glukokortikoidů s dlouhodobým působením je používána jako prevence před vznikem akutní poterapeutické synovitidy (Clunie a Fischer, 2003, s. BP14). Bezprostředně po aplikaci radiofarmaka je nutné s kloubem opatrně pohnout a opsat s končetinou plný oblouk, aby bylo dosaženo lepší distribuce radiofarmaka v celém kloubním pouzdře (IAEA, 2006, s. 475). K zamezení unikání radiofarmaka cestou punkce je nutné kloub zafixovat pomocí dlahy a obvazu po dobu minimálně 48 hodin (Zunderman et al., 2008, s. 737).

Poterapeutické sledování

Výsledná distribuce radiofarmaka v kloubu se kontroluje poterapeutickou scintigrafií. Scintilační detektory zaznamenávají jak záření gama, emitované rheniem-186, tak brzdné záření (*Röntgenbremsstrahlung*), emitované yttriem-90. Po použití radionuklidu erbium-169 není pořízení kontrolního scintigramu možné (Biersack et al., 2007, s. 516). Kontrola k vyloučení vedlejších účinků léčby je doporučována 4 - 6 dní po aplikaci (Schneider, Farahati a Reiners, 2004, s. 5S). Po šesti až osmi týdnech podstupuje pacient kontrolu laboratorních ukazatelů a klinické posouzení léčebné odpovědi. Při nejednoznačném výsledku terapie pacient podstoupí MR nebo UZ vyšetření, které se poté porovnává s daty získanými před terapií (Clunie a Fischer, 2003, s. BP15). K dalšímu posouzení léčebné odpovědi dochází během lékařských prohlídek, které jsou doporučovány 3 - 4, 6 a 12 měsíců po terapii (Eary a Brenner, 2007, s. 36).

Pacienti, u nichž nedošlo po první aplikaci radiofarmaka k žádané terapeutické odpovědi, mohou podstoupit tuto proceduru znovu nejdříve za 6 měsíců po první léčbě (Elgazzar, 2006, s. 533). Pokud dojde ke dvěma případům selhání léčby radionuklidy, pacient by již neměl další radiosynoviortézu podstoupit (Eary a Brenner, 2007, s. 28).

3 Nukleárně medicínské možnosti terapie neuroendokrinních tumorů

3.1 Úvod do problematiky a diagnostické metody

Neuroendokrinní nádory jsou velmi různorodou skupinou neoplázií (Gulenchyn et al., 2012, s. 294). Neuroendokrinní tkáň se nachází nejen ve velkých žlázách, mezi něž řadíme zadní lalok hypofýzy, paraganglia nebo dřeň nadledvin, ale také ve všech orgánech prostřednictvím difuzního neuroendokrinního systému (Sedláčková, 2011, s. 350). Různost této skupiny nádorů je patrná už při popisu biologického chování, které se pohybuje od velmi dobře diferencovaných pomalu rostoucích benigních nádorů po vysoce invazivní nádory maligního charakteru s nízkou diferenciací (Druce, Lewington a Grossman, 2010, s. 1). Liší se i klinickými projevy onemocnění, jež závisí na přítomnosti a úrovni hormonální produkce (Sedláčková, 2011, s. 350). Hormonální produkce se projevuje nejčastěji flush syndromem, průjmem, bronchokonstrikcí a hypokalcemií, nefunkční léze se manifestují útlakem okolních tkáňových struktur (Mahdavi, 2009, s. 7). Ve většině případů se jedná o neoplázie benigního charakteru (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 73), z toho asi ¼ je endokrinně aktivní (Louthan, 2012, s. 313). Zaknun et al. (2013, s. 802) uvádí, že 72 % neuroendokrinních tumorů vychází z buněk gastrointestinálního traktu, 25 % má bronchopulmonální původ a méně než 5 % postihuje ostatní tkáňové struktury. Společným znakem neuroendokrinních neoplázií je přítomnost velkého množství receptorů, na něž se váží neuropeptidy, v nádorové mase. Jedná se především o somatostatinové receptory. Somatostatin je peptid složený ze 14, respektive 28 aminokyselin a řadí se mezi hormony s inhibiční fyziologickou funkcí v organismu (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 70). Na povrchu neuroendokrinních neoplázií rozeznáváme celkem 5 subtypů somatostatinových receptorů (sstr1 - 5), přičemž každá léze se liší poměrem počtu těchto subtypů (Sedláčková, 2011, s. 352).

Zatímco Skoura, Papachristou a Datseris (2012, s. 82) rozdělují neuroendokrinní neoplázie na gastro-entero-pankreatické (GEP), nádory sympato-adrenální linie, medulární karcinom štítné žlázy, neuroendokrinní nádory plic, nádory postihující adenohypofýzu, kožní karcinom z Merkelových buněk a parathyreoidální tumory, Louthan (2012, s. 313) zmiňuje, že oficiální klasifikace neuroendokrinních nádorů byla r. 2011 změněna. Evropská společnost pro neuroendokrinní nádory (ENETS) pojmenovala celou skupinu těchto nádorových onemocnění jako neuroendokrinní neoplázie (dále NEN). Další dělení je zprostředkováno

analýzou proliferační aktivity jednotlivých případů. Jako neuroendokrinní tumory (NET) jsou označovány neoplázie s nízkou proliferační aktivitou a gradingem G1 a G2. Mezi neuroendokrinní karcinomy (NEC) náleží neoplázie s vyšší proliferační aktivitou. Tato klasifikace vychází z aktualizované klasifikace neuroendokrinních neoplázií vydané Světovou zdravotnickou organizací (Vítek, 2013, s. 271).

Tabulka 4 - WHO klasifikace neuroendokrinních neoplázií včetně předešlých definic.

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. **Karcinoid**	1. **Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor -** karcinoid (WDET)	1. **Neuroendokrinní tumor G1** (karcinoid)
	2. **Dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom** (WDEC)	2. **Neuroendokrinní tumor G2**
	3**. Špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom** (PDEC)	3. **Neuroendokrinní karcinom** – velkobuněčný nebo malobuněčný
II. **Mukokarcinoid**	4. **Smíšený exokrinně-endokrinní karcinom** (MEEC)	4. **Smíšený adenoneuroendokrinní karcinom** (MANEC)
III. **Smíšená forma karcinoidu a adenokarcinomu**		

Zdroj: Lee et al., 2014, s. 652.

Diagnostika

Jak již bylo zmíněno, většina neuroendokrinních lézí je malých a pomalu rostoucích, což výrazně ztěžuje míru jejich detekovatelnosti zobrazovacími metodami jako ultrazvuk, MR a CT, počáteční diagnóza bývá tedy založena na klinických projevech onemocnění (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 73).

Diagnostickou metodou s největší senzitivitou je scintigrafie pomocí značených analogů somatostatinu, dále SRS (Teunissen et al., 2011, s. S30). Tato metoda je známá

od druhé poloviny 80. let 20. století a po vývoji radiofarmaka ^{111}In-DTPA-oktreotid (^{111}In-pentetreotid, OctreoScan®) se na určitou dobu stala zlatým standardem ve stagingu nádorů s výskytem somatostatinových receptorů (Forrer et al., 2007, s. 112). Nativní somatostatin je pro diagnostiku i terapii nevhodný z důvodu krátkého biologického poločasu, dosahujícího maximálně 3 minuty (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 71), proto jsou ke klinickým účelům využívány jeho syntetická analoga. Např. biologický poločas oktreotidu, analoga somatostatinu složeného z osmi aminokyselin, dosahuje až 1,7 hodiny (Forrer et al., 2007, s. 113). Radiofarmakum ^{111}In-DTPA-oktreotid vykazuje afinitu k sstr2 a sstr5, jež se v NEN vyskytují nejčastěji. Pokud v nádoru převažuje výskyt jiného subtypu somatostatinového receptoru, metoda ztrácí na senzitivitě (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 73). Informace o funkci, získané prostřednictvím SRS, jsou doplněny zobrazovací metodou zachycující morfologii, nejčastěji CT (Mahdavi, 2009, s. 7).

SRS není jedinou nukleárně medicínskou metodou v diagnostice neuroendokrinních neoplázií. V diagnostice nádorů sympatoadrenálního systému, tj. feochromocytomů, paragangliomů a neuroblastomů je výhodnější použít scintigrafii pomocí ^{123}I-MIBG (Teunissen et al., 2011, s. S32). Touto metodou je možné zobrazit také karcinoidy a medulární karcinom štítné žlázy (Bombardieri et al., 2010, s. 2436). Meta-jodo-benzyl-guanidin (MIBG) je analogem noradrenalinu (Giammarile et al., 2008, s. 1039), a to mu umožňuje začlenit se do váčků a neurosekrečních granul, které se nacházejí v cytoplazmě neuroendokrinních buněk (Teunissen et al., 2011, s. S32).

Další možnou diagnostickou metodou je PET/CT, klasické ^{18}F-FDG PET/CT však není ve všech indikacích ideální. Dobře diferencované tumory nejsou na klasickém PET/CT zobrazitelné kvůli nízké proliferační aktivitě (Sedláčková, 2011, s. 350; Kaltsas et al., 2004, s. 20). V tomto případě se využívají analoga somatostatinu značená pozitronovými zářiči, např. ^{68}Ga a ^{64}Cu, dále prekurzor katecholaminů ^{18}F-DOPA nebo serotoninový prekurzor ^{11}C-HTP (Teunissen et al., 2011, s. S27). V nízce diferencovaných tumorech, neobsahujících somatostatinové receptory, je naopak kumulace radioaktivně značené glukózy dostatečná (Sedláčková, 2011, s. 350).

3.2 Peptido-receptorová radionuklidová terapie (PRRNT)

PRRNT je zajímavou terapeutickou možností, která díky fyziologickým účinkům somatostatinu spojuje efekt stabilizace nádorového růstu s inhibicí produkce hormonů

nádorem (Druce, Lewington a Grossman, 2010, s. 1). Je však nutno podotknout, že u nás není tato terapie dostupná. Nejbližší centrum provádějící tento zákrok se nachází v městě Bad Berka v Německu (Sedláčková, 2011, s. 353).

Výběr pacienta

Tato léčebná metoda je určena pro pacienty s histopatologicky prokázanou neuroendokrinní neoplázií s dobrou a střední diferenciací buněk, posouzenou diagnostickými metodami, a spadající pod grade G1 a G2 podle klasifikace WHO 2010 (Zaknun et al., 2013, s. 805). NET musí být klasifikován jako inoperabilní nebo musí vykazovat metastatický rozsev (Cook et al., 2006, s. 751). Neméně důležitá je přítomnost sstr 2 v lézích (Biersack et al., 2007, s. 451; Zaknun et al., 2013, s. 805), což musí být prokázáno na základě diagnostického vyšetření OctreoScan® (Cook et al., 2006, s. 751). Kandidáti pro léčbu značenými analogy somatostatinu jsou převážně vybíráni z řad pacientů trpícími GEP NET nebo NET lokalizovanými v bronších, ale mohou být touto metodou léčeni i pacienti s feochromocytomem, paragangliomem a neuroblastomem (Zaknun et al., 2013, s. 805).

Kontraindikací k provedení PRRNT je mimo těhotenství a kojení (IAEA, 2006, s. 492) také předpokládané přežití pacienta kratší než 3 - 6 měsíců (Cook et al., 2006, s. 751). Dle Forrera et al. (2007, s. 122) je také zásadní, aby Karnofského skóre pacienta, u něhož je terapie zvažována, nebylo nižší než 50. Zaknun et al. (2013, s. 805) považují za další absolutní kontraindikace přítomnost akutních onemocnění s vážným průběhem a nezvladatelnost pacienta při vážné psychické poruše.

Druce, Lewington a Grossman (2010, s. 4) udávají minimální hematologická a biochemická kritéria, jež musí pacient před podstoupením léčby splňovat:

- hemoglobin > 10 g/l,
- počet bílých krvinek > 3×10^9/l,
- počet krevních destiček > 100×10^9/l,
- urea < 10 mmol/l,
- kreatinin < 160 µmol/l,
- glomerulární filtrace > 40ml/min.

Výběr radiofarmaka

Při výběru radiofarmaka by měl být brán zřetel obzvláště na velikost a lokalizaci nádoru (Cihlo a Lázníček, 2008, s. 74). U terapie rychle se dělících nádorů je vhodné aplikovat vysoké dávky záření, naopak delší fyzikální poločas a nižší aplikované dávky se užívají u terapií indolentních typů nádorů (Mahdavi, 2009, s. 8). Současně používaná radiofarmaka se skládají ze somatostatinového analoga, chelatačního činidla, určeného k chemické stabilizaci komplexu radionuklid - analog, a samotného radionuklidu (Biersack et al., 2007, s. 443). Nejužívanějšími somatostatinovými analogy jsou oktreotid a lanreotid (Zaknun et al., 2013, s. 803).

Tabulka 5 - Fyzikální charakteristiky radionuklidů užívaných k PPRNT.

Radionuklid	Emitované částice	Průměrná energie částic (keV)	Maximální dosah částic (~ počet buněk v průměrném tumoru velikosti 20μm)	Poločas rozpadu (dny)
^{111}In	Augerovy elektrony γ - záření	3 a 19 keV 171 a 245 keV	10 μm (< 1)	2,8
^{90}Y	β - záření	935 keV	12 mm (~ 600)	2,7
^{177}Lu	β - záření γ - záření	130 keV	2 mm (~ 100)	6,7

Zdroj: Biersack et al., 2007, s. 444.

Radiofarmaka značená radionuklidem ^{111}In

Radionuklid ^{111}In emituje Augerovy elektrony. K jejich vzniku dochází po kaskádě jevů, které začínají vyražením elektronu z nižší vrstvy elektronového obalu mimo atom. Volné místo po tomto elektronu je obsazeno elektronem z vyšší vrstvy obalu a přebytek energie, vzniklý při přechodu do nižší energetické hladiny, je absorbován elektronem nacházejícím se v periferii. Díky absorbované energii má elektron dostatek energie k opuštění atomu – vzniká Augerův elektron, nesoucí velké množství energie avšak pouze na krátkou vzdálenost (Druce, Lewington a Grossman, 2010, s. 4).

Po úspěšném užívání ^{111}In-DTPA-oktreotidu k diagnostickým účelům bylo dalším logickým krokem navýšení aplikované aktivity a využití tohoto radiofarmaka i v terapii (Teunissen et al., 2011, s. S28). V Evropě byl používán jako terapeutické radiofarmakum v průběhu 90. let 20. století, ale později bylo od použití tohoto preparátu upuštěno ve prospěch β zářičů ^{90}Y a ^{177}Lu (Zaknun et al., 2013, s. 804). Po léčbě sice došlo k vymizení symptomů (van Vliet, 2013, s. 76), ale jen u minima případů bylo zaznamenáno významné zmenšení léze (Biersack et al., 2007, s. 446) z důvodu malé pronikavosti terapeutického záření (Cook et al., 2006, s. 747). U některých pacientů byl současně zaznamenán poterapeutický rozvoj myelodysplastického syndromu a leukémie (van Vliet, 2013, s. 73). Kvůli špatné dostupnosti β zářičů je ^{111}In-pentetreotid stále součástí klinické praxe v USA (Zaknun et al., 2013, s. 805).

Radiofarmaka značená radionuklidem ^{90}Y

Další generace analogů somatostatinu, obsahující chelatační činidlo DOTA, byla v klinické praxi nejdříve značena radionuklidem ^{90}Y (Teunissen et al., 2011, s. S36). Díky vyšší energii částic β a větší pronikavosti v tkáních je vhodný k léčbě větších lézí (Skoura, Papachristou a Datseris, 2012, s. 84). Nejdříve bylo používáno radiofarmakum [^{90}Y-DO-Ta^{0},Tyr^{3}]oktreotid, dále ^{90}Y-DOTATOC. Kvůli velkému zatížení ledvinného systému v průběhu terapie tímto radiofarmakem jsou pacientům podávány roztoky aminokyselin L-lysinu a/nebo L-argininu, které snižují absorbovanou dávku v ledvinách o 9 - 53 % (Zaknun et al., 2013, s. 806). Později byl do praxe zaveden [^{90}Y-DO-Ta^{0},Tyr^{3}]oktreotát, dále ^{90}Y-DOTATATE, vykazující devítinásobně vyšší afinitu pro sstr2 (Teunissen et al., 2011, s. S38). Další radiofarmakum ^{90}Y-DOTA-lanreotid má výhodu, že kromě vysoké afinity k sstr2 a 5, se váže také na sstr4 a s nižší afinitou na sstr1 (Druce, Lewington a Grossman, 2010, s. 11). Klinické studie prokázaly, že pacienti léčení somatostatinovými analogy značenými ^{90}Y vykazují významně vyšší hodnotu mediánu přežití, konkrétně 36,7 měsíců, ve srovnání s pacienty léčenými ^{111}In-pentetreotidem s mediánem přežití 12 měsíců (Forrer et al., 2007, s. 117).

Radiofarmaka značená radionuklidem ^{177}Lu

^{177}Lu je smíšený beta - gama zářič, s maximální energií částic β 0,5 MeV. Záření γ je emitováno v energiích 208 a 113 keV (van Vliet, 2013, s. 77). Lutécium emituje záření

o nižší energii než yttrium, jeho použití je tedy vhodnější v terapii malých tumorů (Druce, Lewington a Grossman, 2010, s. 4). Dochází i k současné emisi záření gama, což je vhodné pro poterapeutickou kontrolu vychytávání radiofarmaka a dozimetrická měření (Cook et al., 2006, s. 748). Radiofarmakum [^{177}Lu-DO-TA^{0},Tyr^{3}]oktreotát, dále ^{177}Lu-DOTATATE, slouží mimo terapii GEP NET také k léčbě paragangliomů a meningiomů, avšak s nižší terapeutickou odezvou (Mahdavi, 2009, s. 9).

Další alternativy

K terapii pacientů trpících malými i velkými nádorovými lézemi současně je přínosné kombinovat radiofarmaka ^{90}Y-DOTATOC a ^{177}Lu-DOTATATE (Mahdavi, 2009, s. 9). Van Vliet et al. (2012, s. 80) se zmiňují o kombinaci ^{90}Y-DOTATATE a ^{177}Lu-DOTATATE. ^{111}In-pentetreotid může být v rámci PRRNT používán k eradikaci mikrometastáz, a to samostatně nebo v kombinaci s β^- zářiči (Kaltsas et al., 2004, s. 22). V současné době jsou dostupná i somatostatinová analoga značená α zářiči, např. ^{213}Bi-DOTATOC, jejichž hlavní výhodou je minimální orgánová toxicita (Mahdavi, 2009, s. 9).

Příprava pacienta

Biersack et al. (2007, s. 452) udávají, že neexistuje doporučení založené na shodě specialistů, kdy je vhodné začít s terapií. V momentě diagnostického průkazu NEN se totiž stádia nemoci velmi liší, a to od lokalizovaného primárního tumoru až po konečné stadium onemocnění (Forrer et al., 2007, s. 123). Návrh na absolvování PRRNT by měli schválit všichni specialisté zapojení do léčby konkrétního pacienta (Zaknun et al., 2013, s. 806). K tomuto schválení dochází na základě analýzy pacientova zdravotního stavu, konkrétního typu NEN a výsledku diagnostického vyšetření OctreoScan®. Před každým terapeutickým cyklem musí být provedena série vyšetření laboratorních ukazatelů k posouzení funkce jater, ledvin, hematologických parametrů a hodnot tumor markerů (Kwekkeboom et al., 2009, s. 223). Pacient také musí podepsat informovaný souhlas, v němž jsou shrnuty informace o léčbě. Pacienti podstupující léčbu radioaktivně neznačenými somatostatinovými analogy s dlouhým působením ji musí přerušit nejpozději tři dny před započetím PRRNT (IAEA, 2006, s. 492). S tímto tvrzením Zaknun et al. (2013, s. 807) nesouhlasí a dodávají, že podávání dlouhotrvajících somatostatinových analogů by mělo být přerušeno 4 - 6 týdnů před započetím léčby radioaktivně značenými analogy a do započetí PRRNT nahrazeno

užíváním krátkodobě působících analogů. I ty je však nutno vysadit nejméně 24 hodin před terapií. Léčba somatostatinovými analogy neznačenými radionuklidem slouží ke zmírnění symptomů onemocnění a tím zlepšení kvality života (Forrer et al., 2007, s. 121).

Průběh zákroku a poterapeutické sledování

Tabulka 6 - Terapeutické režimy PRRNT.

	Aplikovaná aktivita	**Počet cyklů**	**Interval mezi cykly**
^{90}Y-DOTATATE/ ^{90}Y-DOTATOC	3,7 GBq/ m^2	2	6 - 12 týdnů
	2,78 - 4,44 GBq	2 - 4	6 - 12 týdnů
^{177}Lu-DOTATATE/ ^{177}Lu-DOTATOC	5,55 - 7,4 GBq	3 - 5	6 - 12 týdnů
Kombinovaná terapie peptidy značenými ^{90}Y a ^{177}Lu	2,5 - 5,0 GBq ^{90}Y 5,55 - 7,4 GBq ^{177}Lu	2 - 6	6 - 16 týdnů

Zdroj: Zaknun et al., 2013, s. 808.

Radiofarmakum je aplikováno prostřednictvím zavedeného katétru k zajištění přísně intravenózního podání. Doba podání kolísá mezi deseti až třiceti minutami v závislosti na použitém infuzním systému. Po dokončení aplikace radiofarmaka je nutné intravenózní linku propláchnout fyziologickým roztokem (Zaknun et al., 2013, s. 808). Ke snížení dávky absorbované ledvinami se užívají roztoky aminokyselin lysinu a argininu, podávané v průběhu PRRNT (Kwekkeboom et al., 2009, s. 223). Dle schválených guidelinů existují protokoly k podávání aminokyselin. Jednodenní protokol je realizován aplikací 25 g lysinu a 25 g argininu zředěných ve dvou litrech fyziologického roztoku. Infuze je v den PRRNT započata vždy 30 - 60 min před aplikací radiofarmaka a celková doba trvání je minimálně 4 hodiny. Jednodenní protokol může být následován aplikací infuze gelofusinu o množství 1 ml/kg váhy po dobu 10 minut před aplikací a o množství 0,02 ml/kg/min po dobu nejméně tří hodin po aplikaci radiopeptidu. Třídenní pětadvacetigramový protokol znamená podání 25 g lysinu rozpuštěného v litru fyziologického roztoku v den terapie. V průběhu 2. a 3. dne je pacientovi celkem čtyřikrát podán roztok 12,5 g lysinu a 500 ml fyziologického roztoku. Dále je v klinické praxi také využíván třídenní padesátigramový protokol, kdy je v den PRRNT aplikována infuze roztoku 25 g lysinu a 25 g argininu rozpuštěných ve 2 litrech

fyziologického roztoku. V dalších dnech se tento protokol neliší od protokolu třídenního pětadvacetigramového (Zaknun et al., 2013, s. 807).

Prvních nejméně osm týdnů po terapii musí pacienti absolvovat jednou týdně laboratorní vyšetření pro kontrolu toxicity. Kontrolní poterapeutická scintigrafie se provádí v intervalu dvou měsíců po ukončení léčby (IAEA, 2006, s. 493). Pokud během terapie dojde k progresi onemocnění nebo pacient trpí déletrvající hematologickou, renální nebo hepatickou toxicitou grade 3 a 4, je nutné zvážit její přerušení (Kwekkeboom et al., 2009, s. 224).

3.3 Terapie pomocí ^{131}I-MIBG

Principem této terapie je využití fyziologického vychytávání látky podobné noradrenalinu v buňkách sympatického nervového systému. Navázáním radioaktivního zářiče na tuto látku je možné cíleně léčit malignity, jež z těchto buněk vzešly (Giammarile, 2008, s. 1039, 1040). Přestože je po terapii zaznamenán úbytek nádorové masy a prodloužení střední doby přežití, hlavním účelem je paliace a útlum symptomů (IAEA, 2006, s. 464). Tento typ léčby je od r. 1996 dostupný i v České republice, konkrétně na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol (Táborská, 2011, s. 333).

Výběr pacienta

Terapie je určená pacientům trpícími nádory vycházejícími z neurální lišty, jako karcinoidy, maligní feochromocytomy, maligní paragangliomy, neuroblastomy a medulární karcinomy štítné žlázy (IAEA, 2006, s. 464). Přítomnost některého z těchto tumorů není sama o sobě indikací k terapii pomocí radioaktivně značeného MIBG. Před započetím léčby musí být potvrzeno vychytávání metajodobenzylguanidinu tumorem, což se realizuje prostřednictvím diagnostického skenu pomocí ^{123}I-MIBG (Koranda et al., 2014, s. 199). Mimo jiné je radiofarmakum fyziologicky vychytáváno ve slinných a slzných žlázách, játrech, slezině a myokardu (Táborská, 2011, s. 333).

Mezi absolutní kontraindikace zákroku řadíme dle guidelinů EANM těhotenství a kojení, předpokládanou dobu přežití kratší než 3 měsíce a selhání ledvin s potřebou dialýzy. Relativní kontraindikace jsou následující: neschopnost pacienta z důvodu špatného zdravotního stavu podstoupit poterapeutickou izolaci, inkontinence moči, glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min, počet bílých krvinek nižší než $3{,}0 \times 10^9$/l a počet krevních

destiček nižší než 100×10^9/l (Giammarile et al, 2008, s. 1040). Táborská (2011, s. 334) navíc považuje za relativní kontraindikaci nespolupráci pacienta ve věcech týkajících se režimových opatření a radiační hygieny.

Radiofarmakum

Metajodobenzylguanidin je syntetický analog noradrenalinu a takzvaný falešný neurotransmiter (Giammarile et al., 2008, s. 1040). Ten se jako skutečný noradrenalin dostává pomocí uptake - 1 mechanismu do presynaptické části neuronu, kde dochází k jeho kumulaci a retenci v neurosekrečních vezikulech (Táborská, 2011, s. 333). Na rozdíl od noradrenalinu nemá schopnost vázat se na postsynaptické receptory, a proto nezpůsobuje žádnou farmakologickou odpověď (IAEA, 2006, s. 315). Nedochází ani k jeho metabolizaci a nakonec je vyloučen v nezměněné formě (Táborská, 2011, s. 333).

MIBG může být naznačen radionuklidy ^{123}I, ^{125}I a ^{131}I (Biersack et al., 2007, s. 456). Po značení radionuklidem ^{123}I je používáno převážně pro diagnostické účely, a to především kvůli ideálním fyzikálním vlastnostem tohoto radionuklidu: emitovanému záření γ o velikosti 159 keV a poločasu přeměny 13 hodin (Táborská, 2011, s. 333), jež jsou důvodem nižší radiační zátěže pacientů a vyšší kvality scintigramů (Kupka, Kubinyi a Šámal, 2007, s. 144). Naproti tomu u zářiče ^{131}I je využíváno terapeutické záření β o velikosti 0,61 MeV umocněné delším poločasem rozpadu, 8,04 dní, což zvyšuje jeho účinnost v terapii (Biersack et al., 2007, s. 456). ^{131}I emituje také záření γ o energii 364 keV, jež je využíváno převážně k poterapeutické kontrole vychytávání radiofarmaka, ale v některých případech i k diagnostické scintigrafii (Biersack et al., 2007, s. 457). MIBG značené zářičem ^{125}I je v současné době používáno pouze k experimentům in vitro (Skoura, Papachristou a Datseris, 2012, s. 83).

Příprava pacienta a průběh terapie

Před terapií je nutné provést diagnostický sken pomocí ^{123}I-MIBG nebo ^{131}I-MIBG k potvrzení vychytávání v nádoru. Dále musí být posouzeny hodnoty hematologických parametrů, ledvinných funkcí a stavu kostní dřeně (IAEA, 2006, s. 467). Plánování terapie musí přecházet kontrola a úprava medikace pacienta, aby nedošlo k ovlivnění vychytávání a zadržování radiofarmaka v těle (Cook et al., 2006, s. 756). Dle Táborské (2011, s. 333) je nutné přerušit užívání tricyklických antidepresiv, sympatomimetik a agonistů

katecholaminů. Aby bylo zabráněno vychytávání radiojódu štítnou žlázou a tím došlo ke snížení její radiační zátěže, musí pacient přijímat tablety jódu p.o. po dobu 24 - 48 hodin před plánovanou aplikací radiofarmaka a 10 - 15 dní po terapii (Giammarile et al., 2008, s. 1041). Dále je pacientovi podáváno 120 - 150 mg chloristanu draselného p. o. První dávka je pacientovi aplikována 2 dny před terapií a v tomto postupu se pokračuje 8 - 21 dní po terapii (Kaltsas et al., 2004, s. 21). Biersack et al. (2007, s. 456) doporučují podání 100 mg chloristanu draselného v časovém rozmezí jednoho dne před terapií a nejméně čtrnácti dní po terapii. Pro snížení radiační zátěže močového měchýře se doporučuje přijímat velké množství tekutin po dokončení terapie (IAEA, 2006, s. 467). Pacient musí být řádně poučen, verbální i písemnou formou, o celém zákroku. Tyto informace jsou shrnuty v informovaném souhlasu, který musí pacient před započetím zákroku podepsat (Giammarile et al., 2008, s. 1041).

^{131}I-MIBG je na pracoviště přivezeno zmrazené. Poté dochází k rozmrazování ve vodní lázni o teplotě maximálně 50°C po dobu 45 minut (Giammarile et al., 2008, s. 1045). Radiofarmakum musí být po celou dobu v olověném stínění. Radiofarmakum se v infuzní láhvi, popř. velké stříkačce ředí 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy (Cook et al., 2006, s. 756) dle doporučení výrobce (Giammarile et al., 2008, s. 1043). Poté dochází k nitrožilní aplikaci infuzní pumpou odstíněnou olovem (Táborská, 2011, s. 334). Pacientovi je tímto způsobem aplikována dávka 3,7 až 11,2 GBq. Délka aplikace kolísá v rozmezí 45 minut a 4 hodin (Giammarile et al., 2008, s. 1043 a 1044). Pomalá aplikace radiofarmaka zabraňuje uvolňování noradrenalinu z presynaptických granulí a tím předchází vzniku hypertenzní krize (Biersack et al., 2007, s. 457). I přes tato preventivní opatření musí být v průběhu aplikace sledovány vitální funkce pacienta a v případě vzniku nestabilní hypertenze je nutné snížit rychlost nebo dočasně zastavit aplikaci ^{131}I-MIBG. Po dokončení aplikace musí být intravenózní linka znovu propláchnuta fyziologickým roztokem nebo 5% glukózou (Giammarile et al., 2008, s. 1043).

Poterapeutické sledování

Legislativa většiny států vyžaduje po aplikaci ^{131}I-MIBG hospitalizaci ve stíněných pokojích s vlastním sociálním zařízením (Giammarile et al., 2008, s. 1040). Dle Biersacka et al., (2007, s. 457) je většina tumorů viditelná po 24 hodinách od aplikace radiofarmaka, proto se v tuto dobu provádí celotělová scintigrafie, obvykle doplněná i SPECT nebo SPECT/CT (Táborská, 2011, s. 333). V některých případech je poterapeutický sken prováděn

48 a 72 hodin po aplikaci z důvodu snížení aktivity v játrech a zlepšení kontrastu nádorových lézí (Biersack et al., 2007, s. 457). Propuštění pacienta do domácí péče závisí v České republice na hodnotě dávkového ekvivalentu, který musí být nižší než 12 µSv/hod/1m (Táborská, 2011, s. 333). I po propuštění je pacient sledován. Po dobu osmi týdnů musí alespoň jednou týdně absolvovat odběr krve ke zjištění hodnot krevního obrazu, po čtyřech a osmi týdnech jsou z odebrané moči a séra pacienta zjišťovány hodnoty markerů korelující míru terapeutické odpovědi (IAEA, 2006, s. 468). Ženám ve fertilním věku je doporučeno vyhnout se otěhotnění po dobu čtyř měsíců po terapii. Mužům je doporučeno před terapií zvážit kryokonzervaci spermií (Giammarile et al., 2008, s. 1044). Dle Táborské (2011, s. 334) by měl být časový rozestup mezi dvěma léčebnými aplikacemi ^{131}I-MIBG minimálně 3 měsíce.

ZÁVĚR

Terapie otevřenými zářiči je nedílnou součástí oboru nukleární medicína, není jí však věnována tak velká pozornost, jako dominantním diagnostickým metodám. V návaznosti na tuto skutečnost se cílem přehledové bakalářské práce stalo dohledání relevantních informací, týkajících se tohoto tématu, jejich smysluplné uspořádání a předložení v ucelené formě. Nukleárně medicínských terapeutických postupů existuje velká spousta, s ohledem na rozsah práce však byla má pozornost zaměřena na následující indikace: paliativní analgetickou terapii kostních metastáz, radionuklidovou synovektomii a nukleárně medicínské metody léčby neuroendokrinních tumorů. Práce byla rozčleněna dle dílčích cílů na tři hlavní kapitoly.

První kapitola navazuje na cíl č. 1, jež zní: Předložit poznatky o paliativní analgetické terapii kostních metastáz. Kostní metastázy jsou velmi častou komplikací pokročilého nádorového onemocnění, a přestože bývají zřídka příčinou smrti, negativně ovlivňují život pacienta ať již bolestivostí, tak možným vznikem kostních událostí (Biersack et al., 2007, s. 433). Bakalářská práce předkládá algoritmus řešení této indikace, zabývá se základy patofyziologie procesu, stanovením diagnózy a samotnou léčbou. Zde je pozornost zaměřena převážně na terapii radionuklidy a seznamuje čtenáře s kritérii výběru pacienta a vhodného radiofarmaka. Z analýzy publikovaných zdrojů je zřejmé, že malý počet méně bolestivých kostních metastáz je častěji léčen podáním ^{89}Sr-chloridu a ^{32}P-ortofosfátu v zemích, kde je toto radiofarmakum stále používáno v klinické praxi. Rozsáhlý metastatický rozsev s malou dřeňovou rezervou je léčen radiofarmaky ^{186}Re-HEDP a ^{153}Sm-EDTMP (IAEA, 2007, s. 41). Dále kapitola obsahuje informace o nově schváleném radiofarmaku Xofigo®, což je první zářič α používaný ke klinickým účelům. Po výběru radiofarmaka se bakalářská práce zaměřuje na průběh samotného zákroku, který zahrnuje sdělení základních informací o terapii, poučení pacienta následované podepsáním informovaného souhlasu, množství a formu aplikace radiofarmaka a dodržování poterapeutických omezení. V závěru kapitoly jsou zmíněny alternativy léčby bolesti způsobené kostními metastázami, konkrétně farmakoterapie analgetiky, bisfosfonáty a přípravkem Denosumab, či zevní radioterapie, a jejich případný vztah k radionuklidové terapii.

Druhá kapitola v rámci dosažení cíle předložila poznatky o léčbě kloubních výpotků pomocí otevřených zářičů. Kapitola obsahuje informace o patologickém procesu, jež vede k nadměrné tvorbě synoviální tekutiny a principu působení radiofarmaka na patologicky

změněnou synovii. Zde je kladen důraz na velikost koloidních částic, jež jsou nosičem radionuklidu. Velikost takovýchto částic by se měla pohybovat v rozmezí 2-10 µm (Schneider, Farahati a Reiners, 2005, 2S). Jako alternativa radiosynoviortézy je uvedena chirurgická ablace synovie, která s sebou však nese spoustu rizik v souvislosti s anestézií a dlouhotrvající rehabilitaci (Eary a Brenner, 2007, s. 22). Dále jsou uvedeny indikace k provedení zákroku a případy, kdy je radiosynoviortéza kontraindikována. Výběr radiofarmaka a jeho terapeutické aktivity je prováděn v závislosti na velikosti léčeného kloubu a fyzikálních charakteristikách použitého radionuklidu (Elgazzar, 2006, s. 533). Součástí kapitoly je předložení informací o přípravě pacienta před zákrokem, samotným provedením zákroku, poterapeutických omezeních, sledování terapeutické odpovědi a vedlejších účinků a případnému opakování zákroku při nedostatečném efektu léčby.

Třetí kapitola předkládá poznatky o radionuklidové terapii neuroendokrinních tumorů. Neuroendokrinní tumory jsou velmi různorodou skupinou nádorů, lišící se širokou škálou úrovní diferenciace, schopností produkovat hormony a z toho vyplývajících klinických projevů. Společným znakem je pouze přítomnost pěti typů somatostatinových receptorů na povrchu lézí (Sedláčková, 2011, s. 350). Inoperabilní neuroendokrinní neoplázie grade G1 a G2 s prokázanou přítomností somatostatinového receptoru subtypu 2 mohou být léčeny pomocí peptido-receptorové radionuklidové terapie (Zaknun et al., 2013, s. 805; Cook et al., 2006, s. 751). Nádory vycházející z neurální lišty, jako karcionoidy, maligní feochoromocytomy a paragangliomy, neuroblastomy a medulární karcinomy štítné žlázy jsou léčeny radiofarmarmakem ^{131}I-MIBG, což je značený analog noradrenalinu (IAEA, 2006, s. 464). Schéma předkládání poznatků o těchto terapeutických metodách je následující: metody výběru vhodného pacienta a kontraindikace provedení zákroku, výběr radiofarmaka, příprava pacienta před terapií, samotný průběh zákroku a poterapeutická dispenzarizace.

Metoda tvorby práce založená na analýze publikovaných validních informací se v závislosti k naplnění cílů práce osvědčila. Její nevýhodou jsou nutné aktualizace ve vztahu ke zkušenostem klinické praxe a nově publikovaným poznatkům. Bakalářská práce by mohla rozšířit informovanost radiologických asistentů o této problematice a připravit je na event. působení ve zdravotnických zařízeních, převážně v zahraničí, kde se terapie otevřenými zářiči provádí ve větší míře. Mimo to by také mohla být prostředkem k ucelení informací o terapeutických metodách nukleární medicíny pro studenty oboru radiologický asistent.

SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

Paliativní analgetická terapie kostních metastáz

BIERSACK, Hans-Jürgen, et al. Clinical Nuclear Medicine. 1. vydání. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. s. 548. ISBN 978-3-540-28025-5.

BODEI, Lisa, Marnix LAM, Carlo CHIESA, Glenn FLUX, Boudewijn BRANS, Arturo CHITI, Francesco GIAMMARILE. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal Of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 10, s. 1934-1940. [cit. 2014-12-19]. Dostupné z: 10.1007/s00259-008-0841-y.

COOK, Gary J.R. et al., Clinical Nuclear Medicine. 4. vydání. London: Hodder Arnold, 2006. s. 896. ISBN 0-340-812397.

DOLEŽAL, Jiří. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz Samariem-153-EDTMP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. *Česká urologie*. 2008, roč. 12, č. 1, s. 21-30. ISSN 1211-8729.

DOLEŽAL, Jiří, Milan VOŠMIK, Jiří PETERA a Jaroslav VIŽĎA. Léčba bolesti ionizujícím zářením u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami. *Onkologie*. 2010, roč. 4, č. 3, s. 172-176. ISSN 1802-4475.

DOLEŽAL, Jiří. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz ^{186}Rheniem-HEDP. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 1, s. 34-39. ISSN 1802-4475.

DOLEŽAL, Tomáš, Marek HAKL, Jiří KOZÁK, Miloslav KRŠIAK, Jan LEJČKO, Bohumil SKÁLA, Ondřej SLÁMA, Pavel ŠEVČÍK a Jiří VORLÍČEK. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. *Remedia* [online]. 2009, roč. 8, č. 6, s. 445-450. [cit. 2015-1-21]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2009/6-2009/Metodicke-pokyny-pro-farmakoterapii-nadorove-bolesti/e-a7-ad-NO.magarticle.aspx

FÍNEK, Jindřich. Postavení denosumabu v léčbě kostních metastáz. *Onkologie*. 2013a, roč. 7, č. 1, s. 22-23. ISSN 1802-4475.

FÍNEK, Jindřich. XOFIGO® (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Klinická onkologie*. 2013b, roč. 26, č. 6, s. 440-441. ISSN 0862-495X.

JURGA, Ľudovít M. Súčasné možnosti liečby kostných metastáz. *Onkológia*. 2007, roč. 2, č. 3, s. 169-175. ISSN 1336-8176.

KATOLICKÁ, Jana. Kostní metastázy u urologických nádorů. *Urologie pro praxi*. 2013, roč. 14, č. 2, s. 52-55. ISSN: 1213-1768.

KINDLOVÁ, Eva. Radium-223 dichlorid (Xofigo) – v managementu léčby metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014, roč. 8, č. 1, s. 24-26. ISSN 1802-4475.

KLENER, Pavel. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klinická onkologie*. 2004, roč. 17, č. 1, s. 29-32. ISSN 0862-495X.

KOLÁŘ, Jaromír. Metastázy do skeletu. *Referátový výběr z radiodiagnostiky* [online]. 2005, Roč. 51, č. 6, nestr. [cit. 2014-12-9]. ISSN 1214-5068. Dostupné z: http://www.nlk.cz/publikace-nlk/referatove-vybery/radiodiagnostika/2005/metastazy-do-skeletu

KORANDA, Pavel et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2014. 204 s. ISBN 978-80-244-4031-6.

KUPKA, Karel, KUBINYI, Jozef, ŠÁMAL, Martin et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Příbram: nakladatelství P3K, 2007. 185 s. ISBN 978-80-903584-9-2.

IAEA. Criteria for Palliation of Bone Metastases – Clinical Applications. 1. vydání. Vienna: IAEA, 2007. 55 s. ISBN 92-0-104507-7.

LAM, M. G. E. H., J. M. H. de KLERK, P. P. VAN RIJK a B. A. ZONNENBERG. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2007, roč. 7, č. 4, s. 381-397. ISSN 1871-5206.

LEŠTIANSKÝ, Boris, Marek HAKL a Radovan HŘIB. Analgetická léčba nádorové bolesti. *Urologie pro praxi*. 2009, roč. 10, č. 2, s. 91-92. ISSN 1213-1768.

LEWINGTON, Val J. Bone-seeking radionuclides for therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005, roč. 46, suppl. 1, 38S-47S. ISSN 0161-5505.

MECHL, Zdeněk a Rom KOSTŘICA. Bisfosfonáty v léčbě metastatického kostního postižení. *Onkologie*. 2009, roč. 3, č. 2, s. 106-110. ISSN 1802-4475.

MUKHERJI, Deborah, Imane El DIKA, Sally TEMRAZ, Mohammed HAIDAR a Ali SHAMSEDDINE. Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer - role of radium-223. *Therapeutics & Clinical Risk Management* [online]. 2014, roč. 10, s. 373-380. [cit 2015-01-24]. ISSN 1176-6336. Dostupné z: 10.2147/TCRM.S45667.

PAULÍKOVÁ, Simona, Jiří PETERA a Adam PAULÍK. Metastatické postižení kostí. *Postgraduální medicína* [online]. 2011, roč. 13, č. 7, s. 753-759. [cit. 2014-12-10]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/metastaticke-postizeni-kosti-461279

POCHOP, Lukáš. Kostní nádorová bolest a možnosti její léčby. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 1, s. 9-11. ISSN 1802-4475.

PORŠOVÁ, Martina, Jaroslav PORŠ, Ivan KOLOMBO, Richard PABIŠTA. Současná léčba kostních metastáz. *Urologie pro praxi* [online]. 2007, roč. 8, č. 6, s. 216-222. [cit. 2015-1-4]. ISSN 1803-5299. Dostupné z: http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2007/06/04.pdf

SHIRLEY, Matt, Paul L. MCCORMACK. Radium-223 Dichloride: A Review of Its Use in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer with Symptomatic Bone Metastases. *Drugs*. 2014, roč. 74, č. 5, s. 579-586. ISSN 0012-6667.

SILBERSTEIN, Edward B., John R. BUSCOMBE, Alexander McEWAN a Andrew T. TAYLOR Jr. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases version 3.0. *Society of nuclear medicine procedure guidelines manual* [online]. 2003, s. 147-153. [cit. 2015-1-21]. Dostupné z: http://interactive.snm.org/docs/pg_ch25_0403.pdf.

SMITH, Howard S. Painful osseous metastases. *Pain Physician*. 2011, roč. 14, č. 4, s. E373-E403. ISSN 2150-1149.

VACHALOVSKÝ, Vít. Kostní metastázy u karcinomu prostaty, současná doporučení pro podávání bisfosfonátů. *Urologie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 6, s. 340-344. ISSN 1213-1768.

VUONG, W, O. SARTOR a S. K. PAL. Radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian Journal Of Andrology* [online]. 2014, roč. 16, č. 3, s. 348-353. [cit. 2015-1-24]. ISSN 1745-7262. Dostupné z: 10.4103/1008-682X.127812.

Léčba kloubních výpotků pomocí otevřených zářičů

BAUM, Richard P. Therapeutic Nuclear Medicine. 1. vydání. New York: Springer-Verlag Berlin Hedelberg, 2014. s. 951. ISBN 978-3-540-36718-5.

BIERSACK, Hans-Jürgen, et al. Clinical Nuclear Medicine. 1. vydání. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. s. 548. ISBN 978-3-540-28025-5.

CLUNIE, G., M. FISCHER. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *European Journal Of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* [online]. 2003, roč. 30, č. 3, s. BP 12-16. [cit. 2015-1-26]. ISSN 1619-7089. Dostupné z: http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy_1.pdf

EARY, Janet F. a Winfried BRENNER. Nuclear medicine therapy. 1. vydání. CRC Press, 2007, s. 216. ISBN 978-0-8247-2876-2.

ELGAZZAR, Abdelhamid H. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. 2. vydání. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006. s. 566. ISBN 3-540-23992-8.

IAEA. International Atomic Energy Agency: Nuclear medicine resources manual. Vienna: IAEA. 2006. 532 s. ISBN 92-0-107504-9.

KAMPEN, W. U., M. VOTH, J. PINKERT a A. KRAUSE. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology* [online]. 2007, roč. 46, č. 1, s. 16-24. [cit. 2015-1-27]. Dostupné z: 10.1093/rheumatology/kel352.

KLETT, R., U. LANGE, H. HAAS, M. VOTH a J. PINKERT. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology* [online]. 2007, roč. 46, č. 10, s. 1531-1537. [cit. 2015-1-26]. Dostupné z: 10.1093/rheumatology/kem155.

KORANDA, Pavel et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2014. 204 s. ISBN 978-80-244-4031-6.

KUPKA, Karel, KUBINYI, Jozef, ŠÁMAL, Martin et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Příbram: nakladatelství P3K, 2007. 185 s. ISBN 978-80-903584-9-2.

RODRIGUEZ MERCHAN, E. C., M. QUINTANA, H. De la CORTE-RODRIGUEZ a J. COYA. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007, roč. 13, suppl. 3, s. 32-37. ISSN 1351-8216.

SCHNEIDER, Peter, Jamshid FARAHATI a Christoph REINERS. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005, roč. 46 suppl. 1, s. 48S-54S. ISSN 0161-5505.

ZUDERMAN, Lidiya, Knut LIEPE, Klaus ZÖPHEL, Michael ANDREEFF, Joerg KOTZERKE a Wolfgang LUBOLDT. Radiosynoviorthesis (RSO): influencing factors and therapy monitoring. *Annals of nuclear medicine*, 2008, roč. 22, č. 9, s. 735-741. ISSN 0914-7187.

Nukleárně medicínské možnosti terapie neuroendokrinních tumorů

BIERSACK, Hans-Jürgen, et al. Clinical Nuclear Medicine. 1. vydání. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. s. 548. ISBN 978-3-540-28025-5.

BOMBARDIERI, Emilio, Francesco GIAMMARILE, Cumali AKTOLUN, Richard P. BAUM, Angelika BISCHOF DELALOYE, Lorenzo MAFFIOLI, Roy MONCAYO, Luc MORTELMANS, Giovanna PEPE, Sven N. RESKE, Maria R. CASTELLANI a Arturo CHITI. ^{131}I/^{123}I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010, roč. 37, č. 12, s. 2436-2446.

CIHLO, Jaroslav, Milan LÁZNÍČEK. Radioaktivně značené peptidy v diagnostice a terapii nádorů. *Česká a slovenská farmacie*. 2008, roč. 57, č. 2, s. 70-77. ISSN: 1210-7816.

COOK, Gary J.R. et al., Clinical Nuclear Medicine. 4. vydání. London: Hodder Arnold, 2006. s. 896. ISBN 0-340-812397.

DRUCE, Maralyn R., Val LEWINGTON a Ashley B. GROSSMAN. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: principles and application. *Neuroendocrinology* [online]. 2010, roč. 91, č. 1, s. 1-15. [cit. 2015-02-06]. Dostupné z: 10.1159/000227808.

FORRER, Flavio, Roelf VALKEMA, Dik J. KWEKKEBOOM, Marion de JONG a Eric P. KRENNING. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2007, roč. 21, č. 1, s. 111-129. [cit. 2015-2-9]. Dostupné z: 10.1016/j.beem.2007.01.007.

GIAMMARILE, Francesco, Arturo CHITI, Michael LASSMANN, Boudewijn BRANS a Glenn FLUX. EANM procedure guidelines for ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 5, s. 1039-1047. [cit. 2015-2-10]. Dostupné z: 10.1007/s00259-008-0715-3.

GULENCHYN, K. Y., X., YAO, S. L. ASA, S. SINGH a C. LAW. Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review. *Clinical Oncology* [online]. 2012, roč. 24, č. 4, s. 294-308 [cit. 2015-2-6]. Dostupné z: 10.1016/j.clon.2011.12.003.

IAEA. International Atomic Energy Agency: Nuclear medicine resources manual. Vienna: IAEA. 2006. 532 s. ISBN 92-0-107504-9.

KALTSAS, Gregory, Andrea ROCKALL, Dimitrios PAPADOGIAS, Rodney REZNEK a Ashley B. GROSSMAN. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *European Journal of Endocrinology*. 2004, roč. 151, č. 1, s. 15-27. ISSN: 0804-4643.

KORANDA, Pavel et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2014. 204 s. ISBN 978-80-244-4031-6.

KUPKA, Karel, KUBINYI, Jozef, ŠÁMAL, Martin et al. Nukleární medicína. 1. vydání. Příbram: nakladatelství P3K, 2007. 185 s. ISBN 978-80-903584-9-2.

KWEKKEBOOM, Dik J., Eric P. KRENNING, Rachida LEBTAHI, Paul KOMMINOTH, Beata KOS-KUDŁA, Wouter W. de HERDER, Ursula PLÖCKINGER a účastníci Mallorca Consensus Conference. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* [online]. 2009, roč. 90, č. 2, s. 220-226. [cit. 2015-02-12]. Dostupné z: 10.1159/000225951.

LEE, Jong Lyul, Chang Sik YU, Misung KIM, Seung-Mo HONG, Seok-Byung LIM a Jin Cheon KIM. Prognostic impact of diagnosing colorectal neuroendocrine carcinoma using the World Health Organization 2010 classification. *Surgery* [online]. 2014, roč. 155, č. 4, s. 650-658. [cit. 2015-02-07]. Dostupné z: 10.1016/j.surg.2013.11.012.

LOUTHAN, Oldřich. Neuroendokrinní nádory žaludku. *Onkologie*. 2012, roč. 6, č. 6, s. 313-314. ISSN: 1802-4475.

MAHDAVI, Nouri Mohamadreza. Developmental trends in targeted radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. Iranian Journal of Nuclear Medicine. 2009, roč. 17, č. 2, s. 6-11. ISSN: 1681-2824.

SEDLÁČKOVÁ, Eva. Neuroendokrinní nádory. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 6, s. 350-354. ISSN: 1802-4475.

SKOURA, Evangelia, Maria PAPACHRISTOU a Ioannis E. DATSERIS. The Role of Nuclear Medicine in Imaging and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Hospital Chronicles*. 2012, roč. 7, č. 2, s. 81-90. ISSN: 1790-7306.

TÁBORSKÁ, Kateřina. Funkční zobrazení a léčba neuroendokrinních tumorů pomocí metajodbenzylguanidinu. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 6, s. 333-335. ISSN: 1802-4475.

TEUNISSEN, Jaap J. M., Dik J. KWEKKEBOOM, R. VALKEMA a Eric P. KRENNING. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* [online]. 2011, roč. 18, suppl. 1, s. S27-S51. [cit. 2015-02-09]. Dostupné z: 10.1530/ERC-10-0282.

VÍTEK, Pavel, Jana STRENKOVÁ, Eva SEDLÁČKOVÁ, Jaroslava BARKMANOVÁ, Jan MUŽÍK a Oldřich LOUTHAN. Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat. *Klinická onkologie*. 2013, roč. 26, č. 4, s. 271-280. ISSN: 0862-495X.

VAN ESSEN, Martijn, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncologica* [online]. 2007, roč. 46, č. 6, s. 723-734. [cit. 2015-03-01]. Dostupné z: 10.1080/02841860701441848.

VAN VLIET, Esther I., Jaap J. M. TEUNISSEN, Boen L. R. KAM, Marion de JONG, Eric P. KRENNING a Dik J. KWEKKEBOOM. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology* [online]. 2012, roč. 97, č. 1, s. 74-85. [cit. 2015-02-06]. Dostupné z: 10.1159/000335018.

ZAKNUN, John J., et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2013, roč. 40, č. 5, s. 800-816. [cit. 2015-02-05]. Dostupné z: 10.1007/s00259-012-2330-6.

SEZNAM ZKRATEK

Zkratka	Význam
α	alfa
β	beta
γ	gama
µm	mikrometr
^{32}P	Fosfor
^{64}Cu	Měď
^{68}Ga	Galium
^{89}Sr	Stroncium
^{89}SrCl	Stroncium chlorid, Metastron®
^{90}Y	Yttrium
^{99}mTc	Technecium
^{99m}Tc-MDP	Techneciem značená kyselina medronová
^{111}In-DTPA-oktreotid	Indium - (^{111}In) - pentetreotid, OctreoScan®
^{153}Sm	Samarium
^{153}Sm-EDTMP	Samarium-pentanatrium-lexidronamát, samarium lexidronam, Quadramet®
^{165}Dy	Dysprosium
^{169}Er	Erbium
^{177}Lu	Lutécium
^{186}Re	Rhenium
^{186}Re-HEDP	Rhenium-etidronát disodný, Re-bone®
^{198}Au	Zlato
^{213}Bi	Bismut
ALSYMPCA	Alfaradin v léčbě symptomatické rakoviny prostaty, klinická studie *ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer, clinical study*
BF	bisfosfonáty
CT	Počítačová tomografie
CRP	C-reaktivní protein
ČR	Česká republika

DTPA	diethylen triamin pentaacetát
DOPA	dihydroxy fenyl alanin
DOTATATE	DOTA-oktreotát
DOTATOC	DOTA-oktreotid
EANM	Evropská asociace nukleární medicíny
	European Association of Nuclear Medicine
EDTMP	Etylen-diamino-tetrametylen-fosfonát
ENETS	Evropská společnost pro neuroendokrinní nádory
	European Neuroendocrine Tumor Society
et al.	a kol.
GBq	gigabecquerel, jednotka aktivity
GEP	gastro-entero-pankreatické nádory
Gy	gray, jednotka absorbované dávky
HEDP	1,1-hydroxy-etylidin difosfonát
HTP	hydroxytryptofan
kBq	kilobecquerel, jednotka aktivity
keV	kiloelektronvolt, jednotka energie
i. v.	intravenózně
	intravenous
MANEC	Smíšený adenoneuroendokrinní karcinom
	Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma
MBq	megabecquerel, jednotka aktivity
MDP	Kyselina medronová, acidum medronicum
MEEC	Smíšený exokrinně-endokrinní karcinom
	Mixed Exocrine-Endocrine Carcinoma
MeV	megaelektronvolt, jednotka energie
MIBG	metajodobenzylguanidin
MR	Magnetická rezonance
NEC	Neuroendokrinní karcinom
	Neuroendocrine Carcinoma
NEN	Neuroendokrinní neoplázie
	Neuroendocrine Neoplasms

NET	Neuroendokrinní tumor *Neuroendocrine Tumor*
PDEC	Špatně diferencovaný neuroendokrinní karcinom *Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma*
PET	Pozitronová emisní tomografie
p.o.	ústy *per os*
PRRNT	Peptido-receptorová radionuklidová terapie *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*
SRS	Somatostatinová receptorová scintigrafie, OctreoScan
sstr 1-5	Somatostatinový receptor, subtyp 1-5 *Somatostatin Receptor, subtype 1-5*
Sv	Sievert, jednotka ekvivalentní dávky ionizujícího záření
USA	Spojené státy americké
UZ	Ultrazvuk
WDEC	Dobře diferencovaný neuroendokrinní karcinom *Well-Differentiated Endocrine Carcinoma*
WDET	Dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor *Well-Differentiated Endocrine Tumor*
WHO	Světová zdravotnická organizace *World Health Organization*

SEZNAM TABULEK, PŘÍLOH

Tabulky:

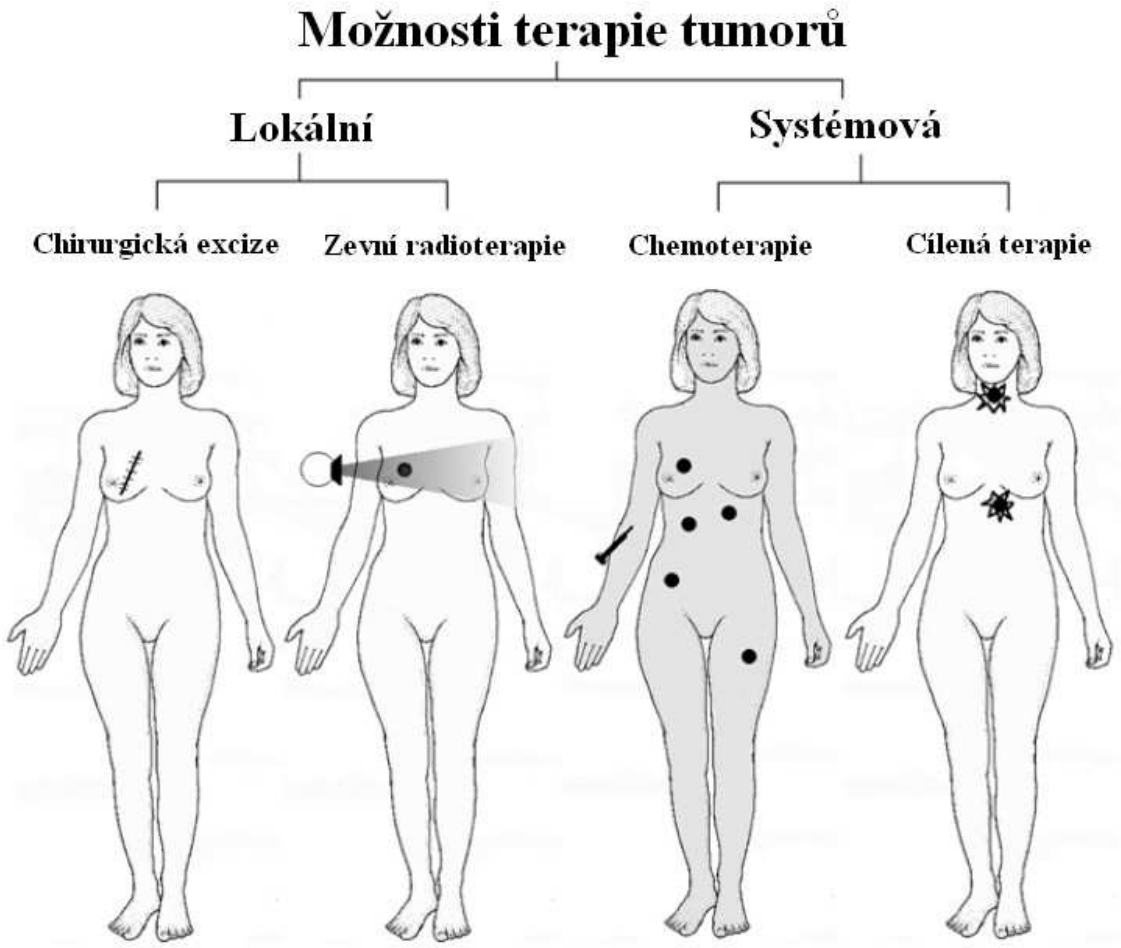
Tabulka 1 - Radiofarmaka užívaná v léčbě kostní bolesti. 13
Tabulka 2 - Analgetický žebříček WHO. 188
Tabulka 3 - Radionuklidy používané k radiační synovektomii a jejich fyzikální charakteristiky. 233
Tabulka 4 - WHO klasifikace neuroendokrinních neoplázií včetně předešlých definic. 277
Tabulka 5 - Fyzikální charakteristiky radionuklidů užívaných k PPRNT. 30
Tabulka 6 - Terapeutické režimy PRRNT. 333

Přílohy:

Obrázek 1 - Rozcestník metod nádorové terapie.. 52
Obrázek 2 - Korelace biodistribuce radiofarmak ^{99m}Tc-HDP a ^{186}Re-HEDP v kostních metastázách hormonálně refrakterního karcinomu prostaty.. 53
Obrázek 3 - Rentgenový snímek zachycující kontrolu intraartikulární lokalizace jehly a distribuci malého množství aplikovaného kontrastního média před započetím radionuklidové terapie synovitidy interfalangeálního kloubu ruky. 54
Obrázek 4 - Rozdílnost vychytávání radiofarmak [^{111}In - DTPA0]oktreotidu a [^{177}Lu - DOTA0,Tyr3]oktreotátu v karcinoidu střeva a jeho jaterních metastázách.. 55
Obrázek 5 - Terapie neuroblastomu radiofarmakem ^{131}I-MIBG. 56

PŘÍLOHY

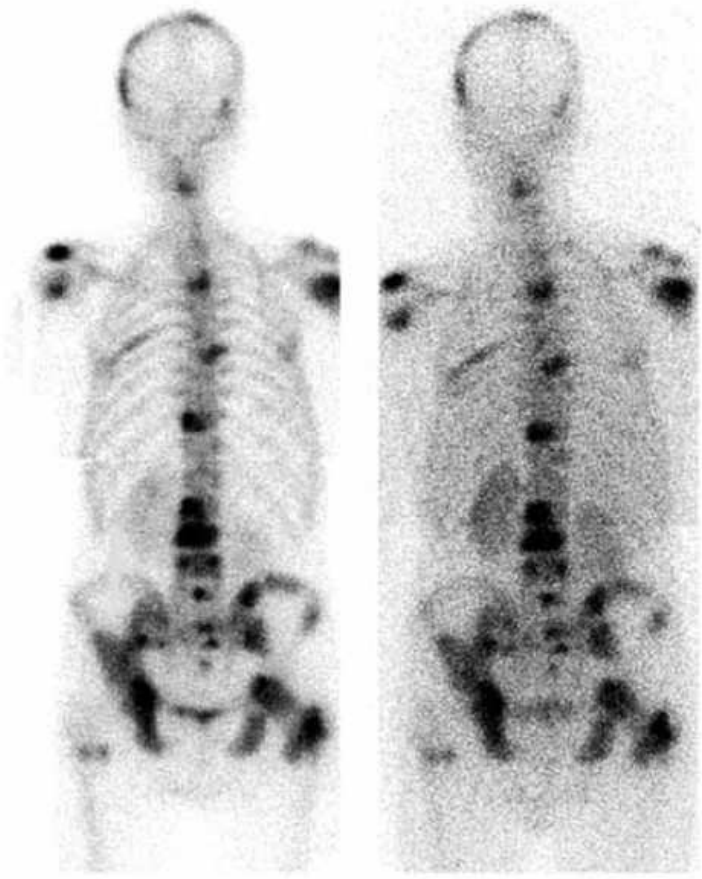
Příloha 1



Obrázek 1 - Rozcestník metod nádorové terapie. Nukleární medicína využívá metody cílené terapie v léčbě primárních nádorů a metastatického postižení.

Zdroj: Elgazzar, 2006, s. 522.

Příloha 2



Obrázek 2 - Korelace biodistribuce radiofarmak ^{99m}Tc-HDP a ^{186}Re-HEDP v kostních metastázách hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Scintigrafie skeletu byla provedena 3 hodiny po aplikaci 600 MBq ^{99m}Tc-HDP (vlevo) a 24 hodin po aplikaci 1295 MBq ^{186}Re-HEDP (vpravo).

Zdroj: Lam et al., 2007, s. 387.

Příloha 3

Obrázek 3 – Rentgenový snímek zachycující kontrolu intraartikulární lokalizace jehly a distribuci malého množství aplikovaného kontrastního média před započetím radionuklidové terapie synovitidy interfalangeálního kloubu ruky.

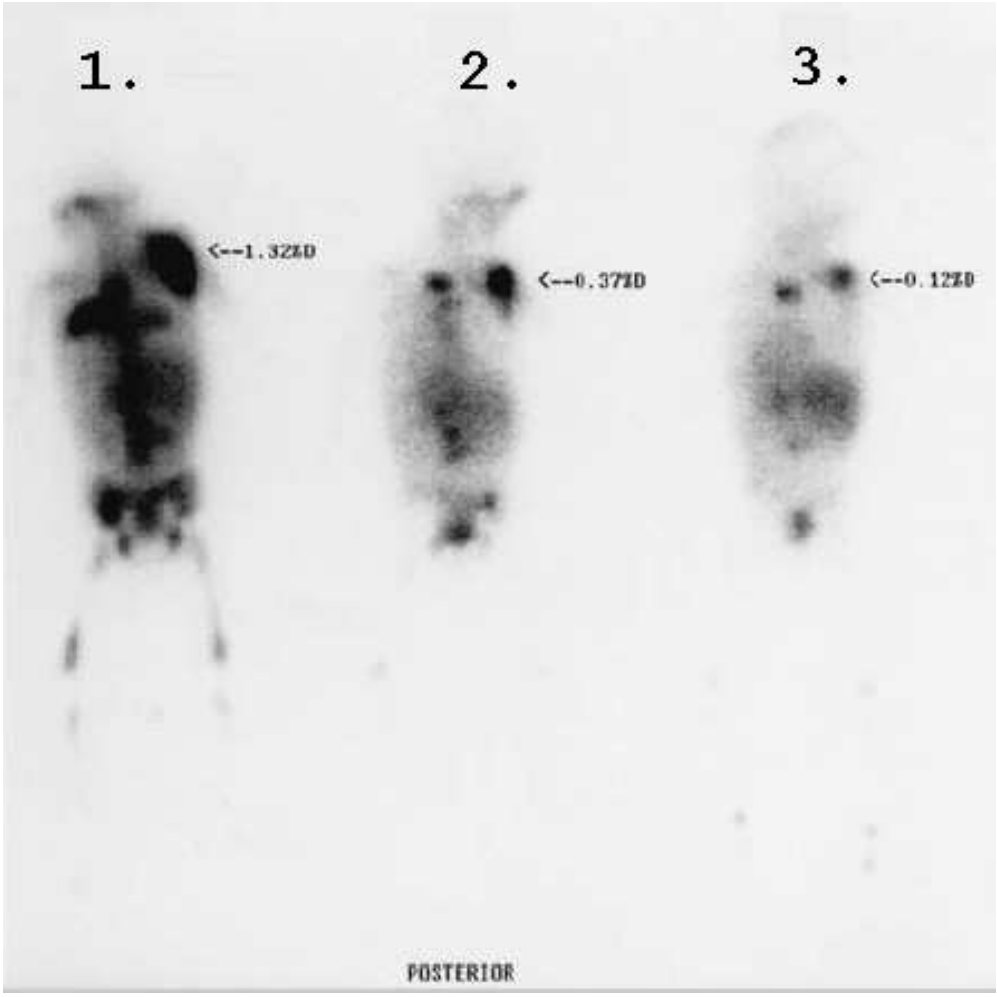
Zdroj: Schneider, Farahati a Reiners, 2005, s. 4S.

Příloha 4

Obrázek 4 – Rozdílnost vychytávání radiofarmak [^{111}In - DTPA0] oktreotidu a [^{177}Lu - DOTA0,Tyr3] oktreotátu v karcinoidu střeva a jeho jaterních metastázách. Scintigrafie provedená 24 hodin po aplikaci 200 MBq [^{111}In - DTPA0] oktreotidu (vlevo) neodhalila patologické ložisko, přestože je viditelné na CT (uprostřed). Scintigrafie provedená 24 hodin po aplikaci 7,4 GBq [^{177}Lu - DOTA0,Tyr3] oktreotátu (vpravo) ložisko zobrazila.

Zdroj: van Essen et al., 2007, s. 726.

Příloha 5



Obrázek 5 – Případ: Dvouletý chlapec s diagnostikovaným tumorem lokalizovaným v pravé lopatce. Bylo zjištěno, že se jedná o metastázy neuroblastomu. Diagnostická scintigrafie ^{131}I-MIBG zobrazila rozsáhlé metastatické postižení kostí, kostní dřeně a lymfatických uzlin (levý scintigram). Nicméně lokalizace primárního tumoru zůstala skryta. Pacient byl léčen radiofarmakem ^{131}I-MIBG ve třech cyklech. Podle následujících kontrolních scintigramů (uprostřed a vpravo) je zřetelný výrazný ústup onemocnění. Pacient byl posléze léčen tzv. „postoperační“ chemoterapií, a to i přesto, že nedošlo k odstranění primárního tumoru.

Zdroj: Cook et al., 2007, s. 761.