

PROBLEMATIKA DOZIMETRIE V CÍLENÉ RADIONUKLIDOVÉ TERAPII

*Identifikace aktuálních dostupných forem
cílené radionuklidové terapie v ČR s ohledem
na evropský vývoj, přehled literatury či
existujících doporučení a postupů*

Praha, 2017

Dokument byl vypracován na základě Smlouvy o
dílo č. 17/04/0326

Autoři: Solný P., Prchalová D., Kráčmerová T.,
Hartmanová M., Janke R.

Obsah

ÚVOD.....	4
1. ZÁKLADNÍ PRINCIPY CÍLENÉ TERAPIE OTEVŘENÝMI RADIONUKLIDOVÝMI ZÁŘIČI A DOZIMETRIE	5
1.1 DOZIMETRIE.....	5
1.2 STANOVENÍ DÁVEK	5
2. METODY RADIONUKLIDOVÉ TERAPIE A ZÁKLADNÍ PRINCIPY DOZIMETRIE	7
2.1. ¹³¹ I NAI LÉČBA BENIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	7
2.1.1. Úvod	7
2.1.2. Efektivita a výsledky léčby.....	7
2.1.3. Zobrazování.....	8
2.1.4. Dozimetrie neléčených tkání.....	8
2.1.5. Dozimetrie cílové tkáně	8
2.1.6. Dose-effect.....	8
2.1.7. Plánování terapie	9
2.1.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum.....	9
2.1.9. Literatura.....	9
2.2. ¹³¹ I NAI LÉČBA DIFERENCOVANÝCH KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	12
2.2.1. Úvod	12
2.2.2. Efektivita a výsledky léčby.....	12
2.2.3. Zobrazování.....	13
2.2.4. Dozimetrie neléčených tkání.....	13
2.2.5. Dozimetrie cílové tkáně	13
2.2.6. Dose-effect.....	13
2.2.7. Plánování terapie	14
2.2.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum.....	14
2.2.9. Literatura.....	14
2.3. ⁹⁰ Y LÉČBA NON-HODGKINOVA LYMFOMU (ZEVALIN®)	16
2.3.1. Úvod	16
2.3.2. Efektivita a výsledky léčby.....	16
2.3.3. Zobrazování.....	16
2.3.4. Dozimetrie neléčených tkání.....	17
2.3.5. Dozimetrie cílové tkáně	17
2.3.6. Dose-effect.....	17
2.3.7. Plánování terapie	17
2.3.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum.....	18
2.3.9. Literatura.....	18
2.4. ⁹⁰ Y LÉČBA HEPATOCELUÁRNÍCH TUMORŮ.....	20
2.4.1. Úvod	20
2.4.2. Efektivita a výsledky léčby.....	20
2.4.3. Zobrazování.....	20
2.4.4. Dozimetrie neléčených tkání.....	21
2.4.5. Dozimetrie cílové tkáně	21
2.4.6. Dose-effect.....	21
2.4.7. Plánování terapie	21
2.4.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum.....	22
2.4.9. Literatura.....	22
2.5. ¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROBLASTOMŮ.....	24
2.5.1. Úvod	24
2.5.2. Efektivita a výsledky léčby.....	24
2.5.3. Zobrazování.....	25
2.5.4. Dozimetrie neléčených tkání.....	25
2.5.5. Celotělová dozimetrie.....	25
2.5.6. Dozimetrie cílové tkáně	25

2.5.7	<i>Dose-effect</i>	26
2.5.8	<i>Plánování terapie</i>	26
2.5.9	<i>Problematika k dalšímu zvážení a výzkum</i>	26
2.5.10	<i>Literatura</i>	26
2.6	¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ U DOSPĚLÝCH.....	28
2.6.1	<i>Úvod</i>	28
2.6.2	<i>Efektivita a výsledky léčby</i>	28
2.6.3	<i>Zobrazování</i>	29
2.6.4	<i>Dozimetrie neléčených tkání</i>	29
2.6.5	<i>Celotělová dozimetrie</i>	29
2.6.6	<i>Dozimetrie cílové tkáně</i>	30
2.6.7	<i>Dose-effect</i>	30
2.6.8	<i>Plánování terapie</i>	30
2.6.9	<i>Problematika k dalšímu zvážení a výzkum</i>	30
2.6.10	<i>Literatura</i>	30
2.7	¹⁷⁷ LU ZNAČENÉ RADIOPEPTIDY LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH ONEMOCNĚNÍ DOSPĚLÝCH.....	32
2.7.1	<i>Úvod</i>	32
2.7.2	<i>Efektivita a výsledky léčby</i>	32
2.7.3	<i>Zobrazování</i>	32
2.7.4	<i>Dozimetrie neléčených tkání</i>	32
2.7.5	<i>Dozimetrie cílové tkáně</i>	32
2.7.6	<i>Dose-effect</i>	33
2.7.7	<i>Plánování terapie</i>	33
2.7.8	<i>Literatura</i>	34
2.8	RADIOSYNOVEKTOMIE.....	35
2.8.1	<i>Úvod</i>	35
2.8.2	<i>Efektivita a výsledky léčby</i>	35
2.8.3	<i>Aplikace a zobrazování</i>	36
2.8.4	<i>Dozimetrie</i>	36
2.8.5	<i>Dose-effect</i>	37
2.8.6	<i>Plánování terapie</i>	37
2.8.7	<i>Problematika k dalšímu zvážení a výzkum</i>	37
2.8.8	<i>Literatura</i>	37
2.9	LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ	39
2.9.1	<i>Úvod</i>	39
2.9.2	<i>Samarium-153 lexidronát</i>	39
2.9.3	<i>Stroncium-89 MetastronTM pro léčbu kostních metastáz</i>	41
2.9.4	<i>Fosfor-32 pro léčbu kostních metastáz</i>	41
2.9.5	<i>Literatura</i>	42
2.10	²²³ RA LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY.....	44
2.10.1	<i>Úvod</i>	44
2.10.2	<i>Efektivita a výsledky léčby</i>	44
2.10.3	<i>Zobrazování</i>	44
2.10.4	<i>Dozimetrie neléčených tkání</i>	45
2.10.5	<i>Dozimetrie cílové tkáně</i>	45
2.10.6	<i>Dose-effect</i>	45
2.10.7	<i>Plánování terapie</i>	45
2.10.8	<i>Problematika k dalšímu zvážení a výzkum</i>	45
2.10.9	<i>Literatura</i>	46
3.	ODHAD FINANČNÍCH A PERSONÁLNÍCH NÁKLADŮ PRO UVAŽOVANÉ METODY... 47	
3.1	¹³¹ I NAI LÉČBA BENIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	48
3.2	¹³¹ I NAI LÉČBA KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	49
3.3	⁹⁰ Y LÉČBA NON-HODGKINOVA LYMFOMU (ZEVALIN®)	50
3.4	⁹⁰ Y LÉČBA HEPATOCELUÁRNÍCH TUMORŮ.....	51
3.5	¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROBLASTOMŮ.....	52
3.6	¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ U DOSPĚLÝCH.....	52
3.7	¹⁷⁷ LU ZNAČENÉ RADIOPEPTIDY LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH ONEMOCNĚNÍ DOSPĚLÝCH.....	53
3.8	RADIOSYNOVEKTOMIE.....	54
3.9	LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ	54

3.10	²²³ Ra LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY.....	54
4.	NÁVRH POUŽITELNÝCH METOD APLIKOVATELNÝCH V ČR.....	55
4.1.	¹³¹ I NAI LÉČBA BENIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	55
4.2	¹³¹ I NAI LÉČBA KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	55
4.3	⁹⁰ Y LÉČBA NON-HODGKINOVA LYMFOMU (ZEVALIN®)	55
4.4	⁹⁰ Y LÉČBA HEPATOCELUÁRNÍCH TUMORŮ.....	55
4.5	¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROBLASTOMŮ.....	55
4.6	¹³¹ I MIBG LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH TUMORŮ U DOSPĚLÝCH.....	56
4.7	¹⁷⁷ Lu ZNAČENÉ RADIOPEPTIDY LÉČBA NEUROENDOKRINNÍCH ONEMOCNĚNÍ DOSPĚLÝCH.....	56
4.8	RADIOSYNOVEKTOMIE	56
4.9	LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ	56
4.10	²²³ Ra léčba kostních metastáz kastročně rezistentního karcinomu prostaty	56
ZÁVĚR.....	57

Úvod

Cílem této studie je uvést základní poznatky a nejdůležitější studie týkající se dozimetrie při cílené terapii otevřenými radionuklidovými zářiči. Mnohé z těchto poznatků vznikají na základě nepříliš rozsáhlých studií zahrnujících desítky, maximálně stovky pacientů. V zahraničí na těchto studiích pracují rozsáhlé vědecké týmy, ale i ty se potýkají s malým povědomím a nejednoznačným zájmem o tuto problematiku. Vzhledem k nedostatku podpory pro dozimetrické studie a dosavadnímu ponechání terapie v nukleární medicíně na "druhé" koleji nejsou mnohdy k dispozici relevantní rozsáhlejší dozimetricky orientované studie ani v zahraničí. Pozornost je v současnosti upjata spíše směrem k nově zaváděným terapiím a současným nejrozšířenějším postupům nemusí být věnována dostatečná pozornost. Bohužel dochází k opakovanému zaměňování termínu dávky ve smyslu absorbované dávky (dose) D [Gy] a aktivity (activity, radiopharmaceutical dose, dose, administered dose atp.) A [MBq] i v renomovaných časopisech. V důsledku těchto záměn není jednoduché se v této problematice snadno orientovat. Nezasvěcený čtenář může snadno podlehnout dojmu, že dávka (dose) se cíleně plánuje pro jednotlivé pacienty, byť jednotky jsou např. v mCi/kg a podobně. Dalším problémem je obecné označení terapie otevřeným radionuklidovými zářiči (ORZ) jako celku. Nejčastější je označení (Targeted) Radionuclide Therapy (TRT) - cílená radionuklidová terapie, dále Molecular Radiotherapy - molekulární radioterapie (MRT), Nuclear Medicine Therapy (NMT) a jiné. Vzhledem k široké škále používaných nosičů (od iontů přes jednoduché sloučeniny po peptidy a značené protilátky) by bylo vhodné zavést termín *cílená terapie otevřenými radionuklidovými zářiči* (Unsealed Sources Targeted Radionuclide Therapy).

Zatímco v externí fotonové, elektronové a protonové terapii je vyžadováno provedení plánování a verifikace ozařovacích plánů, existují doporučení pro stanovení dávky v bodě a dané hloubce, pro nukleární medicínu nejsou často oficiálně požadavky na absorbovanou dávku dané vůbec. Nutno podotknout, že požadavky na provádění dozimetrie byly v podstatě formulovány jasně už v direktivě 97/43 EURATOM (článek 2 - Definice, poslední bod, článek 4 - Optimalizace: odstavec 1 (b), 2 (b)). Tyto požadavky však zůstaly vzhledem k nejasnostem kolem postupů provedení dozimetrie opomíjeny.

V nové direktivě 59/2013 EURATOM zůstávají požadavky tj. definice 51:

"výrazem „radioterapeutický“ výraz vztahující se k radioterapii, včetně nukleární medicíny pro terapeutické účely;" a článek 56: "U všech lékařských ozáření pacientů pro radioterapeutické účely musí být ozáření cílových objemů jednotlivě plánováno a jejich dosažení odpovídajícím způsobem ověřeno, přičemž je nutno vzít v úvahu, že dávky pro objemy a tkáň, které nejsou cílové, musí být tak nízké, jak je to při zamýšleném radioterapeutickém účel ozáření rozumně dosažitelné" prakticky stejné jako dříve. Významným rozdílem je však požadavek na provedení plánování léčby.

1. Základní principy cílené terapie otevřenými radionuklidovými zářiči a dozimetrie

Cílená terapie otevřenými radionuklidovými zářiči využívá k ničení nádorových buněk uměle vyráběné radionuklidy, které jsou vázány na vhodný transportér. Úkolem je doručit do léčené tkáně, prostřednictvím dostatečně akumulovaného terapeutického radiofarmaka, dávku dostatečnou pro její zničení, přičemž ostatní tkáně budou poškozeny jen tak, aby nebyla ohrožena jejich funkčnost. Většinou jsou využívány radionuklidy emitující záření beta minus, to deponuje svou energii na vzdálenostech řádově jednotek milimetrů. V současnosti se začaly používat i zářiče alfa, které deponují řádově vyšší energii na řádově kratší dráze než záření beta z běžně dostupných radionuklidů.

Aplikace mohou být perorální, intravenózní, intraarteriální (stent zavedený až do tumoru), přímo do tumoru, do dutin či pouzder kloubů. V případě perorálního a intravenózního podání je požadována dostatečná selektivita použitého radiofarmaka, což také minimalizuje možné vedlejší účinky. Od čtyřicátých let minulého století byl nejvýznamnějším používaným radiofarmakem $^{131}\text{I NaI}$, který díky extrémně účinnému mechanismu akumulace radiojódů ve tkáních štítné žlázy a diferencovaných karcinomech štítné žlázy ovládl pole radionuklidové terapie. Ačkoliv radiojódová terapie zůstane vždy jednou z nejfrekventovanějších v oboru nukleární medicíny, dochází k značnému rozvoji používání dalších radiofarmak zejména těch se složitější molekulou nosiče. Jedná se zejména o značené peptidy (např.: TOC, TATE, PSMA) či značené protilátky (např.: ibritumomab, tositumomab).

1.1 Dozimetrie

V souvislosti vývojem metod nukleární medicíny se po několika desetiletích přesouvá opět pozornost k požadavkům na plánování a verifikaci prováděné terapie. I při současné úrovni vědy a techniky se jedná o nezanedbatelnou výzvu zejména z důvodů, že se díky zanedbatelnému počtu výskytu nežádoucích účinků při radiojódové terapii přistoupilo k podávání fixních aktivit, které neohrozí většinu pacientů. Situaci komplikuje také fakt, že biokinetika stejného radiofarmaka je u každého pacienta jiná. Doba potřebná pro sledování léčeného pacienta (pro stanovení úspěchu či neúspěchu léčby) po terapii může být i několik let (v případě léčby radiojódem).

Principiálně je možné provádět diagnostická (před-terapeutická) měření či dozimetrii například s malým množstvím léčebné látky pro in-vivo stanovení biokinetiky. Analýzou získaných dat je možné s použitím metod vnitřní dozimetrie vyvinutých skupinou MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee) při americké společnosti nukleární medicíny provést odhad požadované terapeutické aktivity. Následná měření po podání terapie umožní ověřit správnost předchozího odhadu.

U některých terapií ovšem nelze provést diagnostická měření, proto se provádí dozimetrické měření první terapeutické aplikace a ostatní terapie jsou na základě té první upraveny.

1.2 Stanovení dávek

Základem stanovení absorbované dávky při terapii otevřenými radionuklidovými zářiči je individuální zjištění biokinetiky radiofarmaka v oblastech zájmu. K tomuto účelu je využíváno tzv. kvantitativní zobrazování (image-based dosimetry), to znamená zajištění monitorování biokinetických procesů pomocí adekvátních přístrojů - obvykle gama kamer, SPECT, SPECT/CT či PET/CT, celotělovým měřením retence radiofarmaka v těle a případnými odběry krve pro stanovení dávky v krvi. Důležitá je jednak rychlost akumulace

radiofarmaka v cílové tkáni (uptake) a následně jeho vylučování (clearance). Pro použité přístroje je pak nezbytné stanovit kalibrační koeficienty pro přepočtení měřené veličiny na aktivitu radiofarmaka. Následně je možné postupovat podle MIRD formalismu, případně využít některé nově dostupné softwarové řešení např.: HERMES. Většina pracovišť, které se dozimetrií zabývají, však mají různé formy vlastních postupů či software, který si obvykle chrání jako vlastní *know-how*.

2. Metody radionuklidové terapie a základní principy dozimetrie

Komplexnost použití cílené terapie otevřenými radionuklidovými zářiči je umocněna celkovým množstvím zavedených či testovaných postupů a druhů léčby. V jednotlivých sekcích jsou zahrnuty ty terapie, které se podle znalostí autorů provádějí nebo mohou provádět v České republice. V jednotlivých sekcích je stručný úvod k dané terapii spolu s aktuálním stavem znalostí z hlediska možnosti zobrazování a kvantifikace získaných dat. Je zmíněno, zda jsou k dispozici doporučení na provádění dozimetrických měření a existuje-li vztah mezi výsledkem léčby a absorbovanou dávkou (dose-effect) a jsou-li známy některé další problémy, kterými je potřeba se zabírat.

2.1. ^{131}I NaI léčba benigních onemocnění štítné žlázy

2.1.1. Úvod

Perorální podávání radiojodu (^{131}I) se rutinně provádí již od roku 1941. Úplně první úspěšné podání ve smyslu zamýšlené a úspěšné léčby je spjato se jménem doktora Saula Hertze [19, 9], který provedl léčbu hypertyreózy u své pacientky (Elisabeth D.) aplikací ^{130}I . Použití ^{130}I jako první formy radiojodu souvisí s jeho kratším poločasem přeměny a s jeho vyšší produkcí na tehdy používaných cyklotronech. ^{131}I se podstatně rozšířil až po válce, kdy bylo možné využívat radiojód separovaný z jaderných reaktorů. Historie začátků léčby radiojodem je komplikována začátkem 2. světové války a problematickými vztahy S. Hertze s kolegy, kteří si část jeho práce přivlastnili [9].

Hypertyreózou jsou postiženy až 2 % dospělé populace, větší výskyt je pozorován u žen. Samotná hypertyreóza je způsobena nadměrnou produkcí hormonů trijódtyroninu (T3) a tyroxinu (T4) štítné žlázy. Štítná žláza uvolňuje tyto hormony dále do těla v nadměrné míře a způsobuje zdravotní komplikace. Příznaky jsou závislé na zdravotním stavu a věku pacienta. Typickým projevem je celkové zrychlení funkce organismu, průjmy, úbytek hmotnosti i při vyšším kalorickém příjmu a další [24]. Obvyklé indikace k léčbě radiojodem zahrnují Gravesovu chorobu (autoimunitní hypertyroidismus), solitární hyperfunkční uzol (autonomní adenom) a strumu s vícečetnými uzly. Struma může být toxická (aktivní produkce zvýšeného množství hormonů) a netoxická (nedochází k produkci hormonů štítné žlázy). Metoda první volby je chirurgický výkon (totální či částečná tyroidektomie) či podávání supresivního množství tyreostatik, což může vést ke zpomalení růstu uzlů. Diagnostikou a postupy z pohledu endokrinologie se zabývají např. doporučení ETA (European Thyroid Association) [2] a ATA (American Thyroid Association). Radiojódová terapie je indikována ke zmenšení strumy či ablaci zejména u inoperabilních pacientů. Pro postup léčby benigních onemocnění štítné žlázy pomocí radiojodu existují doporučení European Association of Nuclear Medicine (EANM) [21] a Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMIM) [20].

2.1.2. Efektivita a výsledky léčby

Cílem radiojódové terapie u benigních onemocnění štítné žlázy je dosáhnout u pacienta potlačení hyperfunkce tkáně či uzlů štítné žlázy. To znamená navodit u pacienta eutyreózu (normální stabilní stav, kdy jsou hladiny produkovaných hormonů štítné žlázy v normě), či hypotyreózu (nedostatečná produkce hormonů štítné žlázy), která je snadno kompenzována podáváním hormonů L-thyroxinu. V případě netoxické strumy s četnými uzly je cílem léčby dosáhnout zmenšení objemu tkáně a tím snížení útlaku dalších tkání v oblasti krku. V případě rozsáhlejších inoperabilních strum je nutné při podání vyšší aktivity pacienta sledovat a v případě potřeby zajistit průchodnost dýchacích cest (riziko vzniku otoku po podání terapie). Úspěšnost léčby (potlačení hyperfunkce, zmenšení objemu léčené tkáně, ústup subjektivních i objektivních problémů) dosahuje až 80 % bez ohledu na podanou aktivitu. Pokud je

provedeno dozimetrické stanovení terapeutické aktivity, úspěšnost léčby může přesahovat až 95 % [21, 20, 5, 11].

2.1.3. Zobrazování

Ke snímání rozložení radiofarmaka po diagnostice či po terapii je možné použít standardní gamakameru s kolimátory pro vysoké energie (HE). Výhodou je použití silnějšího 5/8 palcového krystalu oproti běžnému 1/2 palcovému krystalu (vyšší senzitivita při diagnostice, zkrácení akvizičního času) [8]. Je také možné použít pinhole kolimátor. Standardně postačuje provedení statické akvizice zájmové oblasti (krku), přičemž je nutné minimalizovat její vzdálenost od detektoru. Při opakovaných statických akvizicích by měla být poloha pacienta vůči detektoru vždy stejná. Stanovení objemu strumy, či léčené tkáně je možné provést ultrazvukovým vyšetřením. Alternativně je také používáno scintigrafické vyšetření pomocí ^{99m}Tc -pertechnát nebo PET/CT s ^{124}I [18].

Během poterapeutického snímání je v některých případech nutná korekce získaných dat na mrtvou dobu systému (velká akumulace v zobrazované tkáni - řádově stovky MBq). Ověření objemu akumulující tkáně či odlišení horkých a studených lézí je možné provést po terapii pomocí kvantitativního SPECT/CT [4].

2.1.4. Dozimetrie neléčených tkání

Vzhledem k aplikovaným terapeutickým aktivitám (řádově stovky MBq) a vysoké akumulaci podané aktivity ve tkáni štítné žlázy (obvykle i více než 50 %), nehrozí významné ozáření jakékoliv další tkáně [20]. Z tohoto důvodu není pravděpodobně nutné se dozimetrií dalších tkání zabývat.

2.1.5. Dozimetrie cílové tkáně

Častější je podávání fixních terapeutických aktivit bez podrobnějšího měření/snímání pacienta. Částečně jsou však podané aktivity stanovovány na základě různých kritérií a postupy se mohou na jednotlivých pracovištích lišit:

- Stanovení objemu tkáně štítné žlázy a stanovení akumulace radiojódů za 24 h (případně pouze na základě akumulace za 24 h nebo pouze na základě známého objemu tkáně).
- Stanovení objemu tkáně štítné žlázy, akumulace radiojódů v tkáni štítné žlázy a individuální stanovení efektivního poločasu eliminace radiojódů z tkáně štítné žlázy (použití alespoň 2 hodnot, obvykle získaných 24 h a 120 h po diagnostické aplikaci radiojódů). V tomto případě je obvykle používána Quimby-Marinelliho rovnice [14]. Ačkoli může být technicky komplikované provádět vyšetření pacienta až týden po diagnostické aplikaci, je k dispozici doporučení „*EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease*” vydané EANM Dosimetry Committee. Toto doporučení se zabývá postupy a provedením dozimetrie během diagnostiky a plánování terapie při léčbě benigních onemocnění štítné žlázy v čteně varianty provedení dozimetrie v krátkém (do 48h po aplikaci) a dlouhém horizontu (až 120 h po aplikaci) po podání diagnostiky. [21, 8, 5]

2.1.6. Dose-effect

V souhrnné publikaci (Salvatori a Luster, 2010) je uvedeno, že částečné či časově omezené remise (kontrola po 1 roce) je často dosaženo i bez dozimetrie. Při delším sledování pacientů, u kterých byla léčba plánována a absorbovaná dávka stanovena, byly dlouhodobé výsledky lepší než ve skupině pacientů, kterým byla podána fixní aktivita. Nevýhodou je, že výsledek léčby může být ovlivněn předchozím či následovným podáváním tyreosupresních látek či hormonů štítné žlázy. Cílové skupiny, které mohou z provádění dozimetrie profitovat,

mohou být starší pacienti, u kterých je žádoucí rychlá odezva na léčbu (navýšení aktivity), případně mladší pacient, kdy je možné na základě dozimetrie případně podanou aktivitu snížit. [18]

Gravesova-Basedowova choroba

Úspěšnost léčby výrazně závisí na cílové absorbované dávce v léčené tkáni. V případě optimalizace se podávají takové terapeutické aktivity, aby bylo dosaženo 300 Gy (tyreoeliminační či tyreoablační aktivita). Ve skupině pacientů, u kterých byla absorbovaná dávka 300 Gy, byly patrné lepší výsledky terapie oproti skupinám s dávkami 100 Gy a 200 Gy [16]. Zároveň bylo prokázáno, že snaha o doručení absorbované dávky 150 Gy pro dosažení eutyreózy (tzv. funkčně orientovaná radiojódová terapie) má nevyhovující dlouhodobé výsledky [7]. Z těchto důvodů je doporučeno plánování terapeutické aktivity nutné pro dosažení tyreoablační dávky (200 Gy – 300 Gy) [12].

Toxický adenom

V případě dosažení dávky 300 Gy až 400 Gy v hyperfunkčním uzlu byla prokázána vysoká úspěšnost léčby (vyšší než 90 %). V případě takovéto terapie je tato absorbovaná dávka dostatečně vysoká, aby eliminovala hyperfunkci daného uzlu [17].

Uzlová struma (polynodózní toxická struma)

V případě vícečetných hyperaktivních uzlů bylo prokázáno, že úspěšnost léčby dosahuje až 90 % při plánování léčby pomocí stanovení akumulace ^{99m}Tc -pertechnátem. V tomto případě se plánované dávky pohybovaly mezi 150 Gy a 300 Gy [7, 6]. Na druhou stranu došlo k vysokému výskytu hypofunkce zbývající tkáně štítné žlázy, byla-li absorbovaná dávka vyšší než 150 Gy. Je tedy možné, že stejně dobrého výsledku léčby by se dosáhlo, pokud by byla absorbovaná dávka mírně nižší (120 Gy) [11]. V případě netoxické zvětšené strumy byly dávky dosahující až 300 Gy z hlediska jejího zmenšení lepší [22].

2.1.7. Plánování terapie

Stanovení terapeutické aktivity pro dosažení konkrétní plánované absorbované dávky je možné. Existují a jsou dostupná EANM doporučení a dostupné jsou také studie zabývající se léčbou pacientů včetně provedení dozimetrických měření a stanovení dávek [21]. Hmotnost cílové tkáně se dá obvykle stanovit pomocí sonografického vyšetření. Plánování terapie z hlediska stanovení požadované aktivity pro konkrétní absorbovanou dávku vyžaduje minimálně stanovit akumulaci z diagnostické aplikace ^{131}I . Podaná diagnostická aktivita by neměla přesahovat 10 MBq z důvodů možnosti vyvolání tzv. stunning efektu (snížení akumulace radiojódu během terapie v důsledku "předzáření" buněk během diagnostiky) [8]. Následně je možné provádět měření podle různých publikovaných postupů od stanovení množství radiojódu během jediného či více měření v odstupu až pěti dnů od aplikace. Možnost částečně individualizovaného plánování léčby byla ověřena za použití středního poločasu eliminace radiojódu a individuálních hodnot akumulace [12].

2.1.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

V současnosti je možné provádět stanovení aktivity v léčené tkáni štítné žlázy scintilační sondou či gamakamerou. Běžně jsou již dostupná zařízení SPECT/CT, která umožňují provedení 3D dozimetrie [4]. Otázkou zůstává, zda by přesnější stanovení provedení dozimetrie vedlo k dalšímu zlepšení výsledků terapie.

Další výzvou je provedení přesnějších studií pro stanovení individuální kinetiky, případně zkoumání možnosti použití rhTSH (recombinant human TSH) před terapií [3].

2.1.9. Literatura

- [1] BACHMANN, J. et al. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun.* June 2009, 30, 6, s. 466-471. doi: 10.1097/MNM.0b013e32832b5ccc.

- [2] BIONDI, B. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* September 2015, 4, 3, s. 149-163. ISSN 2235-0640. doi: 10.1159/000438750. Dostupné z: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000438750>
- [3] COHEN, O. et al. Low dose recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of large, multinodular goiters in elderly patients. *European Journal of Endocrinology.* February 2006, 154, 2, s. 243-252. doi: 10.1530/eje.1.02094.
- [4] DEWARAJA, Y. et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *Journal of Nuclear Medicine.* 2013, 54.
- [5] DIETLEIN, M. et al. Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5). *Nuklearmedizin.* 2015.
- [6] DUNKELMANN, S. et al. Results of a TcTUs-optimized radioiodine therapy of multifocal and disseminated functional thyroid autonomy. *Nuklearmedizin.* 1999, 38, 5, s. 131-139. ISSN 0029-5566.
- [7] DUNKELMANN, S. et al. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin.* 2005, 44, 6, s. 238-242.
- [8] HÄNSCHEID, H. et al. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* April 2013, 40, 7, s. 1126. doi: 10.1007/s00259-013-2387-x.
- [9] HERTZ, B. *Thyroid Cancer - Advances in Diagnosis and Therapy*, Dr. Saul Hertz (1905-1950) Discovers the Medical Uses of Radioactive Iodine: The First Targeted Cancer Therapy. InTech, 2016. doi: 10.5772/64609. ISBN 978-953-51-2589-1.
- [10] HIMANKA, E. - LARSSON, L.-G. Estimation of thyroid volume. *Acta Radiologica.* 1955, 43, 2. ISSN 0001-6926. doi: 10.3109/00016925509172754.
- [11] KAHRAMAN, D. et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* February 2012, 76, 2, s. 297-303. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x.
- [12] KOBE, C. et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? *Nuclear Medicine Communications.* March 2010, 31, 3, s. 201-205. doi: 10.1097/MNM.0b013e328333d303.
- [13] MANDERS, J. - CORSTENS, F. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* August 2002, 29, 2, s. 466-470. doi: 10.1007/s00259-002-0876-4.
- [14] MARINELLI, L. _ QUIMBY, E. _ HINE, G. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther.* February 1948, 59, 2, s. 260-281.
- [15] ORSINI, F. et al. Personalization of radioiodine treatment for Graves' disease: a prospective, randomized study with a novel method for calculating the optimal ¹³¹I activity based on target reduction of thyroid mass. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* December 2012, 56, 6, s. 496-502.
- [16] REINHARDT, M. et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* September 2002, 29, 9, s. 1118-1124. doi: 10.1007/s00259-002-0877-3.
- [17] REINHARDT, M. et al. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients according to thyroid uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate: applicability to unifocal thyroid autonomy? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* May 2006, 33, 5, s. 608-612. doi: 10.1007/s00259-005-0051-9.

- [18] SALVATORI, M. - LUSTER, M. Radioiodine therapy dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. April 2010, 37, 4, s. 821-828. doi: 10.1007/s00259-010-1398-0.
- [19] SAWIN, C. - DV, B. Radioiodine and the Treatment of Hyperthyroidism: The Early History. *Thyroid*. 1997, 7, 2, s. 163-176. doi: 10.1089/thy.1997.7.163.
- [20] SILBERSTEIN, E. B. et al. The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine*. July 2012, 53, s. 1633-1651.
- [21] STOKKEL, M. P. M. et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, 37, s. 2218-2228. doi:10.1007/s00259-010-1536-8.
- [22] STRIGARI, L. et al. A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Medical Physics*. September 2008, 35, 9, s. 3903-3910. doi: 10.1118/1.2964089.
- [23] ISSELT, J. et al. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. April 2003, 30, 4, s. 525-531. doi: 10.1007/s00259-002-1101-1.
- [24] ZAMRAZIL, V. – ČEŘOVSKÁ, J. *Jod a štítná žláza: optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. 1. Mladá fronta a. s., 2014. ISBN 978-80-204-3302-2.

2.2. ¹³¹I NaI léčba diferencovaných karcinomů štítné žlázy

2.2.1. Úvod

Perorální podávání radiojódů (¹³¹I) pro léčbu karcinomu štítné žlázy se rutinně provádí již od roku čtyřicátých let 20. století. V podstatě se jednalo o logický krok po evidentních úspěších dosažených při léčbě pacientů s benigním onemocněním štítné žlázy. Historicky se jedná o jednu z nejúspěšnějších terapií maligního onemocnění s použitím ionizujícího záření vůbec, pětileté přežití dosahuje až 90 % [18], záleží však na histologickém typu nádoru [8, 21].

Léčbu radiojódem je možné použít pouze u papilárního a folikulárního typu onemocnění. V těchto případech jsou maligní buňky schopny akumulovat jód avšak akumulární schopnost je vždy nižší než u tkáně štítné žlázy. Snížená schopnost akumulovat radiojód souvisí s nižší produkcí NIS proteinu, který je zodpovědný za vázání jódu z krve [22]. Incidence karcinomu štítné žlázy není vysoká, z celkového počtu malignit tvoří asi 1-2 % u mužů a 2-5 % u žen (pro folikulární a papilární formu) avšak incidence výskytu roste a další růst (až o 100 případů za rok) se očekává do roku 2030 [4]. Celkový počet nových případů je v české republice asi 3-6 na 100 tisíc obyvatel za rok. [8]

Léčebný postup je zahájen chirurgickým odstraněním pokud možno celé štítné žlázy (totální tyroidektomie) s následným podáním radiojódové terapie obvykle v hypotyreóze (vysazení hormonů štítné žlázy) během 6-9 týdnů po operaci. Následuje tzv. supresní léčba podáváním hormonů štítné žlázy prostřednictvím tablet. Má také vliv na potencionální další růst štítné žlázy či tumoru. Standardní celoživotní endokrinologické sledování spočívající v sonografickém vyšetření, zjištění hladin tyreoglobulinu, případně provedení podrobnějších diagnostických vyšetření (v případě potřeby i za hospitalizace na oddělení NM)[21, 8].

Provedení či neprovedení léčby závisí na závažnosti (stagingu) onemocnění a některých dalších faktorech [20]. Podání vlastní radiojódové terapie je v současnosti předmětem sporů zejména u takzvaně nízkorizikových pacientů, u kterých je zjištěn mikrokarcinom. Zatímco starší literatura naznačovala, že podání tzv. tyreoliminační aktivity (3 700 MBq) vede k dlouhodobějším lepším výsledkům i u nízkorizikových pacientů, dochází v současnosti k omezování podání léčby radiojódem / snižování podaných aktivit z důvodů snížení radiační zátěže. Diskuse o těchto postupech probíhá zejména na mezinárodních konferencích jako EANM a konferencích tyreo-onkologických společností.

2.2.2. Efektivita a výsledky léčby

Cílem radiojódové terapie karcinomu štítné žlázy u pacienta, který je léčen poprvé, je dosáhnout ablace pooperačních zbytků tkáně štítné žlázy a devitalizace metastatických uzlin. Následnou hypotyreózu (nedostatečná produkce hormonů štítné žlázy) je nutné kompenzovat doživotním podáváním hormonů L-thyroxinu. Efekt léčby je obvykle hodnocen na základě hladiny tyreoglobulinu (tgI) případně spolu s celotělovou scintigrafií 6 až 12 měsíců (ideálně) po léčbě. Úspěšnost ablací zbytků štítné žlázy může dosahovat až 90 %. [18]

Cílem radiojódové terapie při opakovaných léčbách je:

- devitalizace zbylých uzlin, které vzhledem k nižší akumulární schopnosti vůči zbytkům štítné žlázy nebyly při podání první terapie zničeny,
- devitalizace metastáz, které vzhledem k nižší akumulární schopnosti vůči zbytkům štítné žlázy či uzlinám nebyly při podání předchozí terapie zničeny,
- zpomalení progresu nemoci u pacientů s vícečetnými ložisky v kostech a plicích.

V případě diseminovaného onemocnění až 85 % pacientů přežívá déle než 10 let [11].

2.2.3. Zobrazování

Kvantitativní zobrazování distribuce radiojódů po terapeutickém podání je možná a byla předmětem více studií. Ke snímání rozložení radiofarmaka po diagnostice či po terapii je možné použít standardní gamakameru s kolimátory pro vysoké energie (HE). Je možné použít silnějšího 5/8 palcového krystalu oproti běžnému 1/2 palcovému krystalu. Obvykle je prováděno planární zobrazování (celotělové či jednotlivé statiky v oblastech zájmu), které může být doplněno SPECT/CT vyšetřením. Tyto kombinace mohou být prováděny i při diagnostice nebo při následné terapii. Provedení SPECT/CT je doporučeno pro přesnější kvantifikaci [2]. Pro poterapeutické vyšetření / kvantifikaci jsou nezbytné paralelní kolimátory pro vysoké energie, aby se minimalizoval vliv záření pronikajícího septy kolimátoru. Akvizice je obvykle prováděna s korekcí na rozptýlené záření. Při akvizicích krátce po terapii je navíc potřeba zvážit provedení korekce na mrtvou dobu (závisí na intenzitě záření, použité gama kameře) [2]. Zároveň je možné provádět zobrazování a kvantifikaci pomocí PET/CT, je-li k dispozici $^{124}\text{I NaI}$ [17].

2.2.4. Dozimetrie neléčených tkání

Kvantitativní zobrazování umožňuje provádění dozimetrických měření i pro zdravé tkáně. Radiojód se z těla se vylučuje močí a stolicí a vyplavuje se slinnými žlázami. Při terapii je proto doporučován zvýšený příjem tekutin a cucání kyselých bonbónů. Při opakované léčbě zejména metastazujícího onemocnění, kdy jsou podávány vysoké aktivity, se doporučuje stanovit dávku v červené kostní dřeni [11, 9]. Doporučení EANM indikují stanovení dávky v červené kostní dřeni z celotělové dozimetrie a dozimetrie krve [9], a s omezující podmínkou 2 Gy při použití této metodiky [1]. V případě, že je pacient postižen difuzním rozšířením metastáz v plicích, je možný výskyt pneumonitidy a fibrózy plic. Pro tento případ byla navržena metoda založená na omezující podmínce maximální celotělové aktivity 48 po terapii 2,96 GBq. Při dodržení této podmínky by neměla být zdravá tkáň plic výrazně postižena. [19]

Nežádoucí vedlejší účinky reakce tkáně slinných žláz jsou dlouhodobě pozorovány, ale neberou se jako terapii limitující. Typickým projevem je suchost v ústech, problémy se sliněním a může se vyskytnout přechodná ztráta chuti. Tyto potíže jsou zřídka pozorovány při ablační terapii (terapii zbytku štítné žlázy) [7]. Proto v současnosti neexistuje limit na absorbovanou dávku ve slinných žlázách, a to i přesto, že jsou nežádoucí účinky pozorovány i pro nižší dávky než jsou limity používané v externí radioterapii [10].

2.2.5. Dozimetrie cílové tkáně

Obvyklé je podávání fixních terapeutických aktivit bez podrobnějšího měření/snímkování pacienta během diagnostiky. Nejčastější je podání aktivity 3,7 GBq pro ablači zbytku tkáně štítné žlázy (nelze-li předpokládat výskyt metastáz) a 7,4 GBq pro terapii metastáz.

Většina dostupných studií vychází z dozimetrie založené na planárních snímcích a dávky ve zbytcích tkáně štítné žlázy, uzlinách a metastázách se pohybují v širokém rozmezí 10 Gy až 1000 Gy. [21, 3, 16, 12]

Problematické je zejména stanovení objemu léčené tkáně, což může způsobit velkou chybu stanovení dávky. [21]

2.2.6. Dose-effect

Ověření závislosti výsledků terapie na absorbované dávce ve zbytcích tkáně štítné žlázy, uzlinách či metastázách bylo provedeno v rámci několika studií. Jedná se o studie v jednotlivých centrech léčby karcinomu štítné žlázy. Metodika není zcela totožná. Například dávka nutná pro zničení zbytků tkáně štítné žlázy byla stanovena na vyšší než 49 Gy [3], 90 Gy [23], a 300 Gy [12].

Pro léčbu metastáz a uzlin byly stanoveny minimální požadované dávky na 40 Gy [23], a 80 Gy [12]. Tyto rozptyly mohou být způsobeny i dalšími faktory jako je například dostatečná hormonální substituce po léčbě, staging nemoci a jinými.

2.2.7. Plánování terapie

Stanovení terapeutické aktivity pro dosažení konkrétní plánované absorbované dávky je možné. Avšak požadovaná dávka pro konkrétní léčbu není přesně známá. Obecně se uznává požadavek na minimální dávku 300 Gy ve zbytcích tkáně štítné žlázy a 80 Gy v uzlinách či metastázách [3, 12]. Rozptyly absorbovaných dávek, při kterých byla léčba úspěšná (bez rekurence řádově v jednotkách let) je však značná (viz. 2.2.6 Dose-effect). Léčba v Evropě proto stále probíhá podáním fixních aktivit mezi 1,11 GBq a 7,4 GBq v závislosti na stadiu onemocnění a dalších klinických faktorech. V případě léčby metastáz či opakované terapie zaměřenou na léčbu metastáz je možné provést diagnosticky celotělovou dozimetrii a/či dozimetrii krve pro stanovení maximální aktivity netoxické pro kostní dřeň. [9, 23]

Dozimetrii je možné provést i pomocí menších jednohlavých gamakamer, včetně plánování [21].

2.2.8. Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Neproblematičtější je stanovení hmotnosti léčené tkáně. Velikost této tkáně je často obtížně stanovitelná, protože objemy jsou malé. To může v praxi vyžadovat dobře proměřit partial volume effect („efekt částečného objemu“, kdy se při SPECT jeví malá léze o stejné aktivitě jako velká léze méně intenzivní), a přesně stanovit požadavky na kvantifikaci u jednotlivých lézí. [15] Pomocí se stanovením hmotnosti lézí může například PET/CT [9, 23].

Aktuální trend je léčba při tzv. umělé stimulaci, kdy nedochází k vysazení hormonů štítné žlázy na 4 týdny, ale pacient dostane injekčně rhTSH (rekombinantní lidský thyreotropinový hormon), který navozuje hypotyreózu (vyšší akumulace radiojódů). Avšak biokinetika radiojódů při stimulaci rhTSH je jiná [5], než když má pacient vysazené hormony. S tímto faktem je nezbytné počítat při případném plánování léčby.

Pro zavedení individualizované léčby a případné plánování jsou potřeba multicentrické studie s ekvivalentními postupy případně rozsáhlejší data se stanovenými dávkami u více pacientů.

Mohlo by být také vhodné zabývat se tzv. stunning efektem, kdy v důsledku podání diagnostické aktivity ^{131}I dochází k poklesu akumulací schopnosti tkáně štítné žlázy při následné terapii [16]. Tento efekt však nemá jednoznačně přijímané vysvětlení a zcela jistě potřebuje být dále studován, což bez provádění dozimetrie nelze [13].

2.2.9. Literatura

- [1] BENUA, R. et al. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*. January 1962, 87, s. 171-182.
- [2] DEWARAJA, Y. et al. MIRDO pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ^{131}I SPECT in dosimetry applications. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013, 54.
- [3] FLUX, G. et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. February 2010, 37, 2, s. 270-275.
- [4] GERYK, E. et al. Očekávané počty karcinomů štítné žlázy ve světě. *Onkologie*. 2011, 5, 6, s. 340-343.
- [5] HANSCHKEID, H. et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *Journal of Nuclear Medicine*. April 2006, 47, 4, s. 648-654.

- [6] JENTZEN, W. et al. ^{124}I PET Assessment of Response of Bone Metastases to Initial Radioiodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. October 2006, 57, 10, s. 1499-1504.
- [7] JEONG, S. et al. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid*. May 2013, 23, 5, s. 609-616.
- [8] KORANDA, P. - MYSLIVEČEK, M. - HUŠÁK, V. *Nukleární medicína v endokrinologii a terapie otevřenými zářiči*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2002. ISBN: 80-244-0415-x.
- [9] LASSMANN, M. et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, 35, s. 1405-1412.
- [10] LIU, B. et al. Iodine kinetics and dosimetry in the salivary glands during repeated courses of radioiodine therapy for thyroid cancer. *Medical Physics*. October 2011, 38, 10, s. 5412-5419.
- [11] LUSTER, M. et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, 35.

2.3 ⁹⁰Y léčba Non-Hodgkinova lymfomu (Zevalin®)

2.3.1 Úvod

⁹⁰Y-Zevalin slouží k léčbě dospělých pacientů s non-Hodgkinským lymfomem (NHL). Speciálně pro případy rituximab-relabujících nebo -refrakterních NHL z CD-20 pozitivních B-buněk, který tvoří téměř čtvrtinu všech non-Hodgkinských lymfomů.

Průběh onemocnění je charakterizován reakcí na již prvotní způsob léčby (obvykle chemoterapie). Dlouhodobé přežití je pozorováno i u pacientů po ozáření externími svazky, ovšem chemoterapií je nemoc nevyléčitelná. Výhoda je ve spojení chemoterapie s imunoterapií, a to s pomocí anti-CD20 monoklonálních protilátek rituximabu. Radioimunoterapie představuje další možnost léčby, která umožňuje ozáření diseminovaného onemocnění. Momentálně jsou pro léčbu folikulárního NHL používána radiofarmaka, jako jsou jod-131-tositumomab (¹³¹I-T, Bexxar®; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA) a yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y-IT, Zevalin®; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany). Pacienti jsou řazeni dle počtu rizikových faktorů jako: věk, Ann Arbor klasifikace, hladiny hemoglobinu, počtu uzlin a hladiny LD v séru do tří skupin, a to na nízký (0-1 faktor), střední (2 faktory) a vysoký (>3 faktory) stupeň klasifikace onemocnění s pravděpodobností 10letého přežití 70,7 %, 50,9 % a 35,5 % pro jednotlivé stupně.

U léčby ⁹⁰Y-Zevalinem se objevuje poškození u cílových i sousedních buněk, což je následek jevu zvaného crossfire nebo Bystander efekt. Terapie tedy mohou být účinné i v případě špatně prokrvených nádorů nebo u nádorů s výraznou heterogenitou rozložení antigenů.

2.3.2 Efektivita a výsledky léčby

Ze sledování dlouhodobé účinnosti počáteční fáze I/II studie Gordon et al., 2004 na 33 pacientech, mělo 65 % pacientů folikulární lymfom a celkově 85 % z této skupiny pozitivně reagovalo na léčbu (57 % kompletní odezva, 27 % částečná odezva). Střední doba progresu u všech pacientů byla 9,3 měsíců. U pacientů, u kterých nebyla odezva na léčbu pozorována (13 pacientů) byla střední doba přežití 28,3 měsíce a u pacientů s kompletní odezvou (8 pacientů) 45,0 měsíců. Z čehož je patrná možnost využití ⁹⁰Y-Zevalinu pro dosažení dlouhodobé remise. Celkově delší doba remise vyšší než 3 roky byla pozorována u 24 % pacientů a u 14 % pacientů přesáhla remise 5 let. [5]

V jiné studii Witzig et al., 2002 byla hodnocena léčba ⁹⁰Y-Zevalinem u 54 pacientů s rituximab-refrakterním folikulárním lymfomem, kteří absolvovali v mediánu 4 předchozí terapie. Výrazné onemocnění bylo pozorováno u 74 % pacientů. Celková míra pozitivní odezvy na léčbu byla pozorována v 74 %, z toho 15 % s kompletní odezvou na léčbu. Střední doba remise byla 6,8 měsíců. [13]

Ve studii Emmanouilides et al., 2006 zabývající se porovnáním léčby pomocí ⁹⁰Y bylo pozorováno 63 pacientů po prvním relapsu a 148 pacientů po více než 2 relapsech. Pacienti po prvním relapsu měli vyšší celkovou míru odezvy na léčbu (86 % vs. 72 %). [3]

2.3.3 Zobrazování

Pro stanovení absorbovaných dávek lze využít scintigrafické zobrazení na gama kameře. Jelikož je ⁹⁰Y čistý beta zářič, je možné pomocí gama kamery detekovat pouze brzdné záření. Pro lepší váhování obrazu a zakreslení obrazu je doporučováno vždy využít CT. S novými přístroji SPECT/CT a využití licenčních programů výrobců (a programů třetích stran) je možné provést absolutní kvantifikaci v lézích. Vhodnější variantou se ovšem jeví využití TOF PET/CT, s kterým je možné dosáhnout lepší kvality snímků a zároveň je vždy provedeno plnohodnotné CT.

Pro stanovení dávky v rizikových a cílových lézích je doporučeno provést minimálně 2 celotělové snímky, a to den po provedení terapie a poté nejpozději 7 dní po terapii. Pokud to

provoz umožňuje (a pacient je v dojezdové vzdálenosti) je doporučováno provést alespoň 5 měření. [12]

2.3.4 Dozimetrie neléčených tkání

Největší absorbovanou dávkou obdrží při terapii slezina a játra, proto je doporučováno tyto orgány sledovat. Ostatní orgány radiofarmakum prakticky neakumulují. I po provedení diagnostického měření, je aplikovaná aktivita vypočítána dle hmotnosti pacienta [12]. Limitující je dávka 20 Gy ve slezině, játrech, plicích, ledvinách a 3 Gy v červené kostní dřeni. V některých publikacích je diskutována možnost eskalace dávek, např. až na 30 Gy v ledvinách (viz. 2.7177Lu značené radiopeptidy léčba neuroendokrinních onemocnění dospělých).

Dávka v červené kostní dřeni je hodnocena z krevních vzorků, které jsou odebrány ve stejnou dobu, jako je provedeno vyšetření zobrazovací modalitou. Hodnoty se pohybují v průměru okolo 1 Gy [2]. Průměrný efektivní poločas ⁹⁰Y-Zevalinu v krvi je 27 h. [2] Močí je vyloučeno v průměru kolem 7,3 ± 3,2 % během 7denní hospitalizace [4]. Žádný z pacientů dle Bischof Delaloye et al., 2009 neměl stupeň anémie vyšší než 3¹. Stupeň neutropenie 3 a 4² je pozorován u přibližně u třetiny pacientů a stupeň 3 a 4 trombocytopenie³ je pozorován u více jak poloviny pacientů.

2.3.5 Dozimetrie cílové tkáně

Pro stanovení terapeutické dávky v nádoru, případně v metastázách je základem kvantitativní zobrazení pomocí gama kamery nebo PET/CT, jak je zmíněno v 2.3.3 Zobrazování. Následné výpočty absorbované dávky se provádí dle MIRD metodiky.

Absorbovaná dávka v nádoru se v průměru pohybuje kolem 30 Gy. [11] Výsledky prvních studií ukazují na nepotvrzenou korelaci mezi absorbovanou dávkou a terapeutickou odpovědí. [10]

2.3.6 Dose-effect

Z EANM doporučení [9] i článků [4, 12] není potřeba provádět plánování terapie, jelikož nebyla dokázána korelace mezi absorbovanou dávkou a terapeutickou odpovědí.

2.3.7 Plánování terapie

Před samotným zahájením terapie je nutné provést kontrolu krevního obrazu. Pacienti mají zvýšené riziko hematologické toxicity. Celou terapii může ovlivnit i předchozí nebo probíhající chemoterapie (hlavně probíhající) nebo externí ozařování ovlivňující aktivní kostní dřeň. Dále je nutné provést alespoň 3 měsíce před terapií biopsii kostní dřene. Biopsií nesmí být prokázána infiltrace nádorem více jak 25 %. Dalším kritériem je předpokládaná doba přežití vyšší než 3 měsíce, u pacienta s dobou přežití kratší než 3-4 týdny není pravděpodobné, že by byla léčba prospěšná. Stejně tak pacienti s rychlou progresí nejsou k terapii indikováni.

Postup léčby zahrnuje 2 aplikace infuze 250 mg/m² rituximabu 8 dní před aplikací a v den aplikace. Premedikace je doporučena pro zlepšení biodistribuce radionuklidu a snížení vazby k normálním CD-20 B-buňkám cirkulujícím v krvi, nebo přítomným v kostní dřeni nebo slezině.[7]

Ovšem před samotnou terapií se provádí kontrola biodistribuce a biologické čistoty pomocí ¹¹¹In-ibritumomab (180-185 MBq aplikace během 10 min). Jsou provedeny minimálně 2 snímky pomocí SPECT.[12]

¹ 3. stupeň anémie – obsah hemoglobinu 80-65 g/l

² Stupně neutropenie: 3. stupeň: neutrofilů v rozmezí 0,5-1,0.10⁹/l

4. stupeň: neutrofilů v rozmezí <0,5.10⁹/l

³ Stupně trombocytopenie: 3. stupeň: trombocyty v rozmezí 10 - 50.10⁹/l

4. stupeň: trombocyty v rozmezí <10.10⁹/l

Terapie je prováděna 7. den po diagnostické akvizici. Aplikuje se 15 MBq/kg (podmínkou je hodnota trombocytů nad $150 \cdot 10^9/l$) a maximální aplikovaná aktivita je 1 200 MBq. Pacientům s hodnotami trombocytů $100-149 \cdot 10^9/l$ by měla být aplikovaná aktivita snížena na 11 MBq/kg. [9] Z důvodu prokázané myelotoxicity byla stanovena výše uvedená maximální aktivita 1 200 MBq.

V počáteční fázi studie I/II Knox et al., 1996 byl 18 pacientům s recidivujícím B-cell NHL aplikován ^{90}Y -Zevalin o aktivitě mezi 500 MBq a 1 850 MBq. U dávek do 1,5 GBq nebyla pozorována myeloablativní toxicita, nicméně u 2 pacientů bylo nutná transplantace kmenových buněk kostní dřeně. Zároveň byla prokázána vyšší akumulace v místech lézí při aplikaci většího množství rituximabu (2,5 mg/kg, zobrazení 92 % známých lokací lézí). [6]

Byla provedena také studie nasazení radioimunoterapie pomocí ^{90}Y -Zevalinu jako prvoléčby. V pilotní studii zahrnující 10 pacientů došlo k úplné odezvě na léčbu u 100 % pacientů. [8] V další studii Carella, AM et al., 2008 zjistili v 93 % částečnou odezvu a v 73 % kompletní odezvu z celkových 15 pacientů s folikulárním NHL grade 1-2.

2.3.8 Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Jelikož je již napsané EANM doporučení [9], tak se jedinou možností ke zvážení jeví změna onkologických postupů, a to zařazení této léčby jako prvotní volby.

2.3.9 Literatura

- [1] CARELLA, A. - NATI, S. - ORCIONI, G. F. ^{90}Y ibritumomab tiuxetan as initial treatment for follicular lymphoma (ZEUS Protocol). *In Blood*, s. 3061, 2008. ASH Annual Meeting.
- [2] DELALOYE, A. B. et al. Dosimetry of ^{90}Y -Ibritumomab Tiuxetan as Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results from the International Phase 3 First-Line Indolent Trial. *Journal of Nuclear Medicine*. November 2009, 50, 11, s. 1837_1843. doi: 10.2967/jnumed.109.067587.
- [3] EMMANOUILIDES, C. et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. April 2006, 47, 4, s. 629-636. doi:10.1080/10428190500376076.
- [4] ERWIN, W. et al. Target organ dose range-based, high-activity Zevalin-inclusive non-myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation: a stratified approach. *J Nucl Med*. March 2016, 57, 2, s. 1453.
- [5] GORDON, L. et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: Long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood*. June 2004, 103, 12, s. 4429_4431. doi: 10.1182/blood-2003-11-3883.
- [6] KNOX, S. et al. Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research*. March 1996, 2, 3, s. 457_470.
- [7] LEHNERT, M. - LUDWIG, H. - ZOJER, N. Update on the rational use of ^{90}Y ibritumomab tiuxetan in the treatment of follicular lymphoma. *Onco Targets Ther*. 2009, 2.
- [8] SWEETENHAM, J. W. et al. Efficacy and safety of yttrium 90 (^{90}Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) therapy with rituximab maintenance in patients with untreated low-grade follicular lymphoma. *In Blood*, 104, s. 2633, 2004. ASH Annual Meeting.
- [9] TENNVALL, J. et al. *EANM procedure guideline of radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin)*, October 2006.
- [10] WAGNER, H. J. et al. Administration Guidelines for Radioimmunotherapy of NonHodgkins Lymphoma with ^{90}Y -Labeled Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Journal of Nuclear Medicine*. February 2002, 43, 2, s. 267-272.
- [11] WISEMAN, G. et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkins lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. June-August 2001, 39, 1-2, s. 181-194.
- [12] WISEMAN, G. et al. Radiation Dosimetry Results for Zevalin Radioimmunotherapy of Rituximab-Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*. February 2002, 94, 4, s. 1349-1357.

- [13] WITZIG, T. et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. August 2002, 20, 15, s. 3262_3269. doi: 10.1200/JCO.2002.11.017.

2.4 ⁹⁰Y léčba hepatocelulárních tumorů

2.4.1 Úvod

Jedná se o terapii jaterních neoplazií (HCC), která využívá brachyterapeutického efektu (tzn. vysoká absorbovaná dávka v bezprostředním okolí mikročástic, která způsobí radiální nekrózu nádorové tkáně). Cílem je dosažení nekrózy tkáně a oddálení progresu. Mikrosféry ⁹⁰Y jsou do nádorové tkáně aplikovány intraarteriální cestou, technikou intervenční radiologie.

Terapie slouží k léčbě pacientů s HCC nebo sekundárními nádorovými onemocněními jater u metastatického postižení kolorektálním karcinomem a neuroendokrinními tumory. Léčba je vhodná pro pacienty s makrovaskulární invazí. Komerčně dostupné jsou pryskyřičné mikrosféry (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Australia) a skleněné mikrosféry (TheraSphere®, Nordion, Canada), značené ⁹⁰Y. Pro malé nádory do 150 ml je výhodnější využívat skleněné mikrosféry pro jejich vysokou specifickou aktivitu a malý počet částic. [8]

2.4.2 Efektivita a výsledky léčby

Zkušenosti získané v posledních letech, prokázaly, že hepatocelulární karcinom je velmi radiosenzitivní, jak je i zjevné u externí terapie. Externí terapie je však omezena maximální dosažitelnou dávkou 35-40 Gy v celém objemu jater. [20]

Mikročástice jsou oproti normální tkáni jater absorbovány do nádoru v poměru 3:1 až 20:1, s přednostní akumulací po obvodu uzlin (dávka více než 500 Gy). [14] Během 2 týdnů po aplikaci dochází k doručení 95 % absorbované dávky.

Z animálních modelů je zjevné, že dochází k poškození endoteliálních buněk stěvních mikrocirkulace, z čehož vyplývá, že endoteliální buňky mohou představovat hlavní cíl záření a nekróza kmenových epiteliálních buněk může mít jako sekundární účinek toxicitu GIT. Zmenšení nádoru se vyskytuje téměř bez výjimky. Medián odezvy zmenšení nádoru je 6,6 měsíce a 1,2 měsíce pro dosažení nekrózy tumoru. [15, 13, 16]. Částečná odezva byla hlášena u 42,2 % pacientů (změna velikosti) a 70 % (nekróza) [11]. Progrese onemocnění je většinou důsledkem nových lézí (intra/extra-hepatálních) nebo regenerátů, jelikož pravděpodobnost ozáření vzdálenějších nádorových uzlů je minimální. Střední doba přežití se u pacientů prodlužuje na 12,8 měsíců [17].

2.4.3 Zobrazování

Pro stanovení předpokládaných absorbovaných dávek lze využít scintigrafické zobrazení na gama kameře. To je umožněno pomocí aplikace ^{99m}Tc-MAA (popsáno v 2.4.7 Plánování terapie). Lze použít gamakameru s kolimátorem pro nízké energie. Pro terapeutické zobrazení ⁹⁰Y, se jeví vhodnější TOF PET/CT. [12]

Terapeutické zobrazování je možné také pomocí brzděného záření pomocí SPECT. Snímky mají ovšem nízkou kvalitu, která může vést k nekvalitní kvantifikaci biodistribuce mikrosfér. Souvisejícím problémem je také možnost absolutní kvantifikace. Lze například použít licenční software, který automaticky provede přepočítání cps/Bq a provede také potřebné korekce, kterými jsou korekce na rozptyl, zeslabení a citlivost systému. Ve většině zahraničních center, která se aplikací mikrosfér zabývají, se obvykle používá PET.

Při použití PET/CT a velké koncentrace aktivity v těle lze provést kvalitní snímky ⁹⁰Y s 3D analýzou na voxel-levelu. Lhommel et al., 2010 deklaruje použití TOF PET/CT, které představuje přesnou dozimetrickou metodu, jako mnohem výhodnější. Mimo jiné je patrnější korelace mezi absorbovanou dávkou a odpovědí nádoru na léčbu. Obdobné výsledky byly získány také pomocí klasického PET/CT (bez možnosti TOF). Na druhou stranu například z publikace Wondergem et al., 2013 plyne různorodost distribuce aktivity ^{99m}Tc-MAA a ⁹⁰Y kvůli odlišnému prostorovému rozlišení PET a SPECT. Byly zjištěny rozdílné pozice místa aplikace (polohy katetru). Stejný problém popsali autoři ve studiích Knesaurek et al., 2010;

Ulrich et al., 2013 a Chiesa et al., 2014. Na druhou stranu i přes rozdíly, byl prokázán význam plánování léčby u pryskyřičných mikrosfér [2, 1]. Ve studii Strigari et al., 2010 uvedli, že SPECT snímky břicha po aplikaci ^{99m}Tc -MAA jsou dostačující pro prediktivní plánování pryskyřičných sfér, a to u více než 80 % pacientů. Ve studii Flamen et al., 2008 prokázali korelaci u všech případů.

Pro ověření terapeutického účinku (*follow-up*) je doporučeno provést kontrolu po 4 týdnech od aplikace PET/CT pomocí ^{18}F -FDG a to opakovat i za 3 a 6 měsíců od terapeutické aplikace. [5]

2.4.4 Dozimetrie neléčených tkání

V případě cirhózy jater, která ovlivňuje výsledky terapie ^{90}Y a která snižuje funkční rezervu tkáně (možnost selhání jater), panuje všeobecná shoda omezit dávku funkčnímu parenchymu na 50 Gy [17]. Kromě rizika jaterního selhání se po 4-8 týdnech po aplikaci u pacientů bez cirhózy jater může projevit jako nález obstrukce sinusoidů, mírného ascitu a středně zvýšené hodnoty obstrukčních enzymů GGT⁴ a ALP⁵.

Pokud existuje extra-hepatální průtokový zkrat, zvyšuje se pravděpodobnost vzniku toxicit, jako jsou pneumonitida, gastrické/duodenální vředy nebo zánět žlučníku. Plicní průtokový zkrat je pozorovaný hlavně u pacientů s HCC. Proto je nutné provést kvantifikaci aktivity doručené do plic. Postižení GITu se vyskytuje do 5 % a může být redukována při pečlivé kvantifikaci ^{99m}Tc -MAA SPECT. U 25 % pacientů dochází k poklesu lymfocytů. [3]

Počet těchto nežádoucích účinků klesá u pacientů s provedeným podrobným plánováním a se správnou selekcí typu onemocnění.

2.4.5 Dozimetrie cílové tkáně

Pokud je dodržena maximální dávka na lalok (menší než 70 Gy u pryskyřičných mikrosfér), je možné dosáhnout terapeutické dávky i více než 205 Gy na tumor. U metastatického onemocnění je dostačující průměrná dávka v celém objemu metastázy >100 Gy. [4]

2.4.6 Dose-effect

Ve studii Cremonesi et al., 2014 je popsáno, že se jedná se o první terapii v nukleární medicíně, u které byla potvrzena závislost efekt-absorbovaná dávka. Ovšem chybí jednoznačné minimální kritérium pro odezvu tumoru na léčbu. [4]

2.4.7 Plánování terapie

Aby bylo možné předpovědět akumulaci ^{90}Y mikrosfér, provádí se 1-2 týdny před terapií scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MAA (makroagregovaný albumin). Nejprve je provedena jaterní CT angiografie a následně je pomalu aplikována aktivita ^{99m}Tc -MAA (120-180 MBq v 5 ml fyziologického roztoku). Díky tomu je zaznamenána přesná poloha katetru, která je použita i pro léčebnou aplikaci. [5]

Simulace se provádí kvůli posouzení průtokového zkratu do plic a do GITu (hepatopulmonární průtokový zkrat), pro posouzení poměru dávek v tumoru/zdravé tkáni jater a pro vyhodnocení dozimetrie pro individuální plánování terapie. ^{99m}Tc -MAA a ^{90}Y mikrosféry mají stejnou intra-hepatickou distribuci, podobnou velikost a hustotu. Liší se pouze počet aplikovaných částic. U ^{90}Y lze očekávat vyšší embolizační efekt v jaterním arteriálním oběhu. Další nejistoty mohou nastat v různém umístění hrotu mikrokatetru a také se mohou měnit průtoky krve. V Cremonesi, a další, 2014 je také diskutován problém korelace ^{99m}Tc -MAA SPECT a pryskyřičných sfér ^{90}Y SPECT, což u skleněných sfér není sledováno, a to z důvodů menšího počtu (tzn. menšího rozdílu) částic aplikovaných ^{90}Y a

⁴ GGT – enzym gama-glutamyltransferáza

⁵ ALP – enzym alkalická fosfatáza

^{99m}Tc-MAA. Většina neshod u skleněných sfér plyne z odlišné polohy katetru u terapeutické aplikace. Dle Knesaurek et al., 2010 existuje i přímá korelace mezi ^{99m}Tc-MAA a skutečnou depozicí mikrosfér (Spearmanova korelace 0,45-0,82). Do 1 hodiny od aplikace je proveden SPECT/CT, whole-body a planární snímky. K posouzení plicního shuntu je využit WB a planární snímek. Objem nádoru a nenádorové tkáně a jejich poměr je vhodnější hodnotit nejen ze snímků SPECT/CT, ale také dle ostatních dostupných metod – CT, MRI, FDG-PET/CT).

Aktivita je upravena pomocí modelu pro objem nádoru a nenádorové tkáně a diferenciální distribuce částic (T/NT poměr) – tyto údaje jsou odvozené z ^{99m}Tc-MAA. Kontrolní snímek by měl proběhnout 6 hodin po terapeutické aplikaci.

Pro pryskyřičné sféry je výrobcem doporučen semi-empirický vztah (3-kompartmentový model) pro množství aktivity, který zahrnuje plochu těla a nádorovou masu. Model je možné aplikovat pro plíce, nádor a nenádorovou oblast jater. Dávka pro netumorový objem pod 70 Gy a 50 Gy pro lalok a celá játra.

Pro skleněné sféry je doporučené množství aktivity založeno na 2-kompartmentovém modelu – plíce a oblast jater, s cílem dodat dávku 80-150 Gy do objemu jater. U kolorektálního karcinomu metastáz v játrech lze pomocí celkové glykolýzy léze velmi dobře plánovat terapeutickou dávku. [6]

2.4.8 Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Většina pracovišť plánuje na základě empirických vzorců, ale rámcově chybí plánování pomocí naměřených patientských dat. Tím není zaručena minimální dávka na metastázy a primární tumor. Lze diskutovat aplikování modelů z externí radioterapie (DVH, NTCP, TCP) [3]. Je také potřeba zjistit korelaci mezi některými toxicitami. Individuální plánování je ovšem proveditelné.

2.4.9 Literatura

- [1] AHMADZADEHFAR, H. et al. The significance of ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for ⁹⁰Y-microsphere selective internal radiation treatment. *Journal of Nuclear Medicine*. August 2010, 51, 8, s. 1206-1212. doi:10.2967/jnumed.109.074559.
- [2] CREMONESI, M. et al. The predictive power of ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT on lesion response cannot be invalidated for all kind of lesions and all kind of ⁹⁰Y microspheres by a barely visual evaluation of the uptake and a RECIST response evaluation of colorectal metastases treated. *Frontiers in Oncology*. August 2014, 4, s. 210.
- [3] CREMONESI, M. et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Frontiers in Oncology*. 2014, 4, s. 210. doi: 10.3389/fonc.2014.00210.
- [4] D'ARIENZO, M. et al. Absorbed dose to lesion and clinical outcome after liver radioembolization with ⁹⁰Y microspheres: a case report of PET-based dosimetry. *Annals of Nuclear Medicine*. August 2013, 27, 7, s. 676-680. doi: 10.1007/s12149-013-0726-4.
- [5] FIDELMAN, N. et al. Radioembolization with ⁹⁰Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: final report of a prospective pilot study. *J Gastrointest Oncol*. December 2016, 7, 6, s. 860-874.
- [6] FLAMEN, P. et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Physics in Medicine and Biology*. November 2008, 53, 22, s. 6591-6603. doi: 10.1088/0031-9155/53/22/019.
- [7] GIAMMARILE, F. et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. July 2011, 38, 7, s. 1393-1406. doi: 10.1007/s00259-011-1812-2.

- [8] GNESIN, S. et al. Partition Model-Based ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with ^{90Y} TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med.* November 2016, 57, 11, s. 1672_1678. doi: 10.2967/jnumed.116.173104.
- [9] GUERRIERO, F. et al. Brachytherapy of Liver Lesions with ^{90Y}-Microspheres: Comparing Previsional and Post-Therapy Dosimetry. *Radiotherapy and Oncology.* 2014, 111, 1, s. 754. doi: 10.1016/S0167-8140(15)32048-X.
- [10] KNESAUREK, K. et al. Quantitative comparison of yttrium-90 (^{90Y})-microspheres and technetium-99m (^{99m}Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning ^{90Y} therapy of liver cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment.* June 2010, 9, 3, s. 253-262. doi: 10.1177/153303461000900304.
- [11] KULIK, L. et al. Safety and e_cacy of ^{90Y} radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* January 2008, 47, 1, s. 71-81.
- [12] LHOMMEL, R. et al. Feasibility of ^{90Y} TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* August 2010, 37, 9, s. 1654-1662. doi: 10.1007/s00259-010-1470-9.
- [13] RIAZ, A. et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology.* 2009, 49, 4. doi: 10.1002/hep.22747.
- [14] RIAZ, A. et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* January 2011, 79, 1, s. 163-171. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.062.
- [15] SALEM, R. et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* January 2010, 138, 1, s. 52-64. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.006.
- [16] SANGRO, B. et al. Radioembolization using ^{90Y}-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* November 2006, 66, 3, s. 792-800. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.065.
- [17] SANGRO, B. et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* September 2011, 54, 3, s. 868-878. doi: 10.1002/hep.24451.
- [18] STRIGARI, L. et al. E_cacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90Y} SIR spheres: radiobiological considerations. *Journal of Nuclear Medicine.* September 2010, 51, 9, s. 1377-1385. doi: 10.2967/jnumed.110.075861.
- [19] ULRICH, G. et al. Predictive value of intratumoral ^{99m}Tc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with ^{90Y}-microspheres. *Journal of Nuclear Medicine.* April 2013, 54, 4, s. 516_522. doi: 10.2967/jnumed.112.112508.
- [20] WIGG, A. _ PALUMBO, K. _ WIGG, D. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: systematic review of radiobiology and modeling projections indicate reconsideration of its use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* April 2010, 25, 4, s. 664-671. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06126.x.
- [21] WONDERGEM, M. et al. ^{99m}Tc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90Y} resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* August 2013, 54, 8, s. 1294-1301. doi: 10.2967/jnumed.112.117614.

2.5 ¹³¹I mIBG léčba neuroblastomů

2.5.1 Úvod

Neuroblastom je nejčastější extrakraniální solidní nádor u dětí, patří do skupiny primitivních neuroektodermových tumorů, vyskytuje se v asi 7 % případů všech dětských nádorů [2]. V ČR je ročně diagnostikováno 25-30 dětí s neuroblastomem, v 50 % je onemocnění diagnostikováno do 2 let věku dítěte, v 90 % do 10 let dítěte. U 70 % nemocných jsou v době diagnózy detekovatelná metastatická ložiska [4]. Neuroblastomové buňky vychází ze sympatického nervového systému, proto většina nádorových buněk obsahuje noradrenalinové transportéry a díky tomu je 90 % neuroblastomů schopno vychytávat analog noradrenalinu - metaiodobenzylguanidin (mIBG). Tato látka byla syntetizována D. M. Wielandem v r. 1980 jako farmakum vhodné pro zobrazení normální a abnormální tkáně dřene nadledvin. Metaiodobenzylguanidin značený ¹²³I nebo ¹³¹I je využíván jako diagnostické radiofarmakum, ¹³¹I značený mIBG jako terapeutické.

K cílené radionuklidové terapii ¹³¹I-mIBG jsou diagnostikováni dětské pacienti s neuroblastomem, u kterých došlo k recidivě, nebo mají pokročilé onemocnění, u kterého selhaly ostatní léčebné metody (zejména chemoterapie). Léčba mIBG byla podávána zpočátku jako paliativní, díky pozitivnímu efektu a zlepšení celkové kvality života u řady nemocných byla následně ¹³¹I-mIBG terapie zařazena jako léčba první volby u dětí s inoperabilním neuroblastomem vysokého rizika. V posledních letech je snaha zařadit aplikaci vysokých aktivit ¹³¹I-mIBG do časnějších fází léčby jakožto kurativní terapii. Do současnosti však nebyl přijat jednotný postup.

2.5.2 Efektivita a výsledky léčby

Účinnost léčby se obvykle udává v procentech pacientů, kteří na léčbu reagovali úplným vymizením nemoci nebo zmenšením rozsahu nemoci.

Studie z posledních let udávají odezvu onemocnění na ¹³¹I-mIBG terapii 20-50 % [3]. V zatím největší klinické studii fáze II se 164 pacienty, kteří byli aplikováni dle tělesné hmotnosti 444 MBq/kg nebo 666 MBq/kg byla celková odezva (overall response rate) 36 % a dalších 34 % pacientů vykazovalo stabilní onemocnění (stable disease) [3]. Studie George et al. z roku 2016 zahrnující 25 pacientů, kterým byly podány většinou opakovaně minimálně 2 terapeutické aktivity tak, aby celotělová dávka při jedné terapii byla 2 Gy, prokázala dokonce 58% odezvu a dalších 30 % pacientů mělo stabilní onemocnění (takže uspokojivá odezva na terapii byla u 88 % pacientů).

V minulosti nejčastější podávání fixních terapeutických aktivit by mělo být na základě těchto poznatků omezeno. Výše fixních aktivit je totiž nastavena tak, aby terapii mohl absolvovat i ten nejcitlivější pacient, což ovšem vede k nedostatečnému terapeutickému účinku u většiny ostatních takto léčených pacientů [7]. Oproti tomu individualizované stanovení aplikovaných terapeutických aktivit na základě provedení dozimetrie umožňuje podání co nejvyšší aktivity konkrétnímu pacientovi při minimalizaci hematologické toxicity.

Slibně se jeví zejména frakcionovaná terapie s dozimetrickým zajištěním podpořená současným podáním radiosenzibilizátorů (např. Topotecan) a následnou autologní transplantací krvetvorných buněk.

Jako limitující faktor ¹³¹I-mIBG terapie by měla být používána celotělová absorbovaná dávka - maximálně 2 Gy [6]. Buckley et. al porovnávali metody, jak co nejpřesněji odhadnout aktivitu nutnou pro dosažení této hodnoty. Při fixním podání 7,4 GBq byla předepsaná dávka dosažena s přesností ± 10 % v 19 % případů. Když byla použita předterapeutická diagnostická studie, předepsaná dávka se od dosažené dávky lišila o ± 10 % ve 24 % případů. Při stanovení aktivity na základě hmotnosti pacienta se celotělová absorbovaná dávka lišila od předepsané o ± 10 % u 25 % případů. Nejlépe absorbovanou celotělovou dávkou předpověděli na základě

dozimetrických dat z předchozí mIBG terapie, v 70 % případů se skutečná dosažená dávka lišila od předepsané ± 10 % [2].

2.5.3 Zobrazování

Pro stanovování absorbovaných dávek lze využít scintigrafické zobrazení na gama kameře. Pro zobrazení ^{131}I se využívá gama záření o 364 keV, proto musí být kamera vybavena paralelními kolimátory pro vysoké energie (HE). Lze použít standardní detektor s 3/8" (9,5 mm) tlustým krystalem, pro lepší účinnost detekce i 5/8" (15,9 mm) tlustý krystal. Pro poterapeutické zobrazení se jeví lepší tenčí krystal, protože pak lze zahájit snímání dříve po aplikaci (nižší mrtvá doba než u silnějšího krystalu). Pro stanovení absorbované dávky lze použít statických obrazů nebo SPECT obrazů. Cílem zobrazení při dozimetrických aplikacích je absolutní kvantifikace, tj. měření aktivity v cílovém objemu v absolutních jednotkách (Bq). Studie udávají přesnost ^{131}I kvantitativního SPECT zobrazení 10-15 % pro většinu orgánů důležitých při radionuklidových terapiích. Pro menší cílové objemy s průměrem menším než 2-3x systémové prostorové rozlišení (typicky nádory) je chyba při kvantifikaci až 30 %.

U nasnímaných dat je nutné provést několik korekcí – obvykle korekci na rozptyl a zeslabení záření, mrtvou dobu a efekt částečného objemu [5]. Provedení SPECT vyšetření u malých dětí je však obvykle obtížně realizovatelné a to obvykle v celkové anestezii.

2.5.4 Dozimetrie neléčených tkání

Při mIBG terapii je za kritický orgán považována červená kostní dřev s maximální akceptovatelnou absorbovanou dávkou 2,5 Gy. V důsledku tohoto limitu pro kostní dřev je maximální povolená dávka pro krev 2 Gy [10]. ^{131}I -mIBG terapie je značně hematotoxická/myeloablativní. Při eskalaci aplikovaných aktivit vedoucích k 2 Gy celotělové absorbované dávky dochází k rozvinutí neutropenie a trombocytopenie, proto je při ^{131}I -mIBG terapii nutné provádět celotělovou dozimetrii a vhodné je i zařazení následné autologní transplantace krvetvorných buněk jako součást léčby.

2.5.5 Celotělová dozimetrie

Pro stanovení celotělové absorbované dávky po podání terapeutické aktivity ^{131}I -mIBG je nutné provést sérii dozimetrických měření, z nich získat průběh aktivity v těle pacienta, následně spočítat kumulovanou aktivitu a pomocí MIRD formalismu celotělovou dávkou. V prvním přiblížení se celotělová dávka počítá pro homogenní rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Měření aktivity v těle pacienta je obvykle realizováno buď stíněnou NaI(Tl) sondou nebo kompenzovaným Geiger-Müllerovým počítačem v dostatečné vzdálenosti od pacienta.

Při stanovování celotělové dávky při předterapeutické dozimetrické studii lze využít i zobrazení pomocí gama kamery.

2.5.6 Dozimetrie cílové tkáně

Pro stanovení absorbované dávky v nádoru, příp. metastázách je základem kvantitativní SPECT zobrazení gama kamerou. Je potřeba provést minimálně 3 SPECT (případně SPECT/CT) ve 24 hodinových intervalech po prvním skenu. V případě poterapeutické dozimetrie musí být nasnímaná data opravena na rozptyl (metoda tří energetických oken), atenuaci, mrtvou dobu kamery případně při malých lézích je nutné provést korekci na efekt částečného objemu. Takto zkorigovaná a rekonstruovaná data lze použít pro absolutní kvantifikaci, k čemuž je potřeba znát příslušný kalibrační faktor – faktor, který převádí rekonstruované SPECT impulzy na aktivitu v těle pacienta (cps/MBq). Následné výpočty absorbované dávky se provádí dle MIRD metodiky.

Výsledky prvních studií ukazují, že absorbovaná dávka na tumor je tím větší, čím větší je podaná aktivita. Neexistuje však vztah mezi celotělovou absorbovanou dávkou a absorbovanou dávkou v tumoru, což lze očekávat, protože velikost tumoru se značně liší a celotělová absorbovaná dávka závisí ve velké míře na funkci ledvin [2].

2.5.7 Dose-effect

Základem hodnocení výsledku léčby by mělo být porovnání absorbované dávky v nádoru s účinkem terapie, tedy zda došlo k vymizení nádoru a metastáz, a délka celkového přežití. Stále chybí klinické multicentrické studie, které by toto hodnotily [3, 7, 6].

2.5.8 Plánování terapie

Léčbu pacientů s neuroblastomem pomocí ^{131}I -mIBG je nejvhodnější plánovat do dvou po sobě jdoucích frakcí tak, aby při každé aplikaci bylo dosaženo optimálně celotělové dávky 2 Gy, celkem z obou frakcí 4 Gy. Klinická dosažitelnost tohoto plánu však může narážet na akutně zhoršený stav pacienta před druhou aplikací, čímž může být aplikovaná aktivita při druhé frakci snížena.

2.5.9 Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Zcela chybí porovnání výsledků léčby neuroblastomu se zařazením nebo bez zařazení ^{131}I -mIBG terapie. Multicentrická randomizovaná klinická studie fáze II - VERITAS - prováděná společností SIOPEN (International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma), která by srovnávala účinnost léčby s a bez ^{131}I -mIBG, je plánována již od r. 2013, nedošlo však stále k jejímu spuštění.

2.5.10 Literatura

- [1] BUCKLEY, S. et al. Dosimetry for fractionated (131)I-mIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: preliminary results. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. February 2007, 22, 1, s. 105-112. doi: 10.1089/cbr.2007.301.
- [2] BUCKLEY, S. et al. Whole-Body Dosimetry for Individualized Treatment Planning of 131I-MIBG Radionuclide Therapy for Neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine*. September 2009, 50, 9, s. 1518-1524. doi: 10.2967/jnumed.109.064469.
- [3] CHIESA, C. et al. Dosimetry in 131I-mIBG therapy: moving toward personalized medicine. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. June 2013, 57, 2, s. 161-170.
- [4] CIRMANOVÁ, V. Stratifikace terapie neuroblastomu. *Medical Tribune*. February 2011, 2.
- [5] DEWARAJA, Y. et al. MIRDO pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative 131I SPECT in dosimetry applications. *Journal of Nuclear Medicine*. December 2013, 54, 12, s. 2182-2188. doi: 10.2967/jnumed.113.122390.
- [6] GAZE, M. et al. Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I metaiodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. April 2005, 20, 2, s. 195-199. doi: 10.1089/cbr.2005.20.195.
- [7] GEORGE, S. et al. Individualised 131I-mIBG Therapy in the Management of Refractory and Relapsed Neuroblastoma. *Nucl Med Commun*. May 2016, 37, 5. doi:10.1097/MNM.0000000000000470.
- [8] LASHFORD, L. et al. Phase I/II study of I-131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *Journal of Clinical Oncology*. December 1992, 10, 12, s. 1889-1896.
- [9] MATTHAY, K. et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. *J Nucl Med*. November 2001, 42, 11, s. 1713-1721.
- [10] WAFELMAN, A. R. et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *European Journal of Nuclear Medicine*. June 1994, 21, 6, s. 545-599. doi: 10.1007/BF00173043.

- [11] WIELAND, D. et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Medicine*. April 1980, 21, 4, s. 349-353.

2.6 ¹³¹I mIBG léčba neuroendokrinních tumorů u dospělých

2.6.1 Úvod

Neuroendokrinní nádory (NET) jsou poměrně vzácným onemocněním. Může se jednat o benigní i maligní nádory vycházející buněk neuroendokrinního systému. Nejčastějším NET u dospělých pacientů je karcinoid, feochromocytom, paragangliom a medulární karcinom štítné žlázy. NET jsou obvykle lokalizovány v gastrointestinálním systému a často produkují hormonální působky, které mohou významně ovlivnit kvalitu života pacienta.

Karcinoid vychází z enterochromafiniích nebo Kulchitskyho buněk, které se nachází v epitelu. Incidence je 0,1 - 0,14 na 100 000. Nádory jsou hormonálně aktivní, vylučují vasoaktivní peptidy, které způsobují tzv. karcinoidový syndrom (flushing - zčervenání, průjmky, bronchospasmus a fibrózu endokardu)[8].

Feochromocytom (FEO) vychází z chromafinních buněk dřeň nadledvin, incidence je kolem 0,1 - 0,8 na 100 000. FEO vylučují katecholaminy, které v 80 % případů způsobují hypertenzi [8].

Paragangliom (PGL) vychází z chromafinních buněk sympatického nervového systému mimo dřeň nadledvin, vylučuje katecholaminy způsobující hypertenzi [8].

Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) vychází z parafolikulárních C buněk, tvoří 3 % všech karcinomů štítné žlázy. Třetina nádorů je dědičná, může být spojena s MEN IIA nebo MEN IIB syndromem. Způsobuje nárůst hladiny kalcitoninu [8].

¹³¹I-mIBG terapie je podávána pacientům s NET, u nichž je prokázána akumulace metaiodobenzylguanidinu (mIBG) a u kterých není možné radikální chirurgické odstranění nebo radiofrekvenční ablace nádoru, což je obvykle v kombinaci s hormonální terapií metoda první volby léčby. Dále se hodí pro pacienty, pro které není vhodná PRRT (peptidová receptorová radionuklidová terapie, v ČR není zatím dostupná), zejména pro pacienty s renální insuficiencí, což je absolutní kontraindikací k podání PRRT [8]. V současných doporučeních pro léčbu ¹³¹I-mIBG jsou tedy k terapii idnikovány: inoperabilní feochromocytom, inoperabilní paragangliom, inoperabilní karcinoid a metastatický nebo rekurentní medulární karcinom štítné žlázy [8, 4].

Častými vedlejšími účinky léčby je zvracení a zvýšení krevního tlaku ihned po aplikaci, myelotoxicita (úbytek počtu krvetvorných buněk) je častá u pacientů s metastázami v kostní dřeni a při vysokých aplikovaných aktivitách. Při nedostatečné blokaci štítné žlázy může dojít k přechodné hypothyreoze. Sekundární malignity se objevují v období 5 let po ¹³¹I-mIBG terapii u méně než 4 % pacientů [8].

2.6.2 Efektivita a výsledky léčby

Aplikovaná aktivita je obvykle předepisována buď jako fixní nebo na základě hmotnosti pacienta [4]. Cytotoxický efekt ¹³¹I-mIBG se projevuje zpomalením růstu nádoru už 12 dní po aplikaci. Klinický přínos terapie nastává už po první aplikaci, výhodné je ale aplikace opakovat [8].

Karcinoid

Pokud nádor vychytává mIBG, dochází po terapii k redukci symptomů onemocnění o 50-75 %.

Studie z roku 2004 provedená na 98 pacientech s karcinoidem vykázala symptomatickou odezvu na léčbu u 74 % pacientů, hormonální odezvu u 53 % pacientů a radiografickou odezvu u 77 % pacientů. Celkové 5ti leté přežití bylo 22 %, pacienti se symptomatickou odezvou měli delší přežití (5,76 let versus 2,09 roku) naopak radiografická odezva tumoru neodpovídala prodloužení délky života. Ukázalo se, že pacienti, kterým bylo aplikováno více než 14,8 GBq měli delší přežití než ti, kteří dostali menší aktivitu (4,69 let vs. 1,86 roku). Současné podání chemoterapie nebo octreotidu nemělo vliv na zlepšení přežití [5].

Feochromocytom a paragangliom

V současné době je ^{131}I -mIBG terapie vhodnou podpůrnou léčbou k chirurgickému odstranění nádoru. Používají se jednorázové nebo opakované aplikace (celková aplikovaná aktivita během všech terapií 7,4-60 GBq), přičemž odezva na léčbu je dle odborných studií mezi 30 % a 47 % pro morfologickou odezvu a 75-90 % pro symptomatickou odezvu, při vyšších aplikovaných aktivitách se odezva zdá být výraznější. Běžně se pro zahájení léčby používají aktivity kolem 15 GBq. V případě metastatického onemocnění má léčba ^{131}I -mIBG lepší odezvu ve srovnání s paliativní chemoterapií [8].

Prospektivní studie II fáze ukázala, že aplikace vysokých aktivit ^{131}I -mIBG (444 MBq/kg, celkem maximálně 18,5-29,6 GBq) přináší maximální terapeutický účinek při minimalizaci rizika plicní toxicity. Celkové 5ti leté přežití bylo 64 %. [2]

Medulární karcinom štítné žlázy

^{131}I -mIBG terapie se při inoperabilním metastatickém onemocnění používá jako paliativní. Aplikuje se 7,4-11,1 GBq v 3-6 měsíčních intervalech. Objektivní odezva je kolem 30 %. Minimálně u 50 % pacientů dojde ke zlepšení symptomatickému (k poklesu produkce hormonů), což má velký dopad na zlepšení kvality života [8].

2.6.3 Zobrazování

Pro stanovování absorbovaných dávek lze využít scintigrafické zobrazení na gama kameře. Pro zobrazení ^{131}I se využívá gama záření o 364 keV, proto musí být kamera vybavena paralelními kolimátory pro vysoké energie (HE). Lze použít standardní detektor s 3/8" (9,5 mm) tlustým krystalem, pro lepší účinnost detekce i 5/8" (15,9 mm) tlustý krystal. Pro poterapeutické zobrazení se jeví lepší tenčí krystal, protože pak lze zahájit snímání dříve po aplikaci (nižší mrtvá doba než u silnějšího krystalu). Pro stanovení absorbované dávky lze použít statických obrazů nebo SPECT obrazů. Cílem zobrazení při dozimetrických aplikacích je absolutní kvantifikace, tj. měření aktivity v cílovém objemu v absolutních jednotkách (Bq). Studie udávají přesnost ^{131}I kvantitativního SPECT zobrazení 10-15 % pro většinu orgánů důležitých při radionuklidových terapiích. Pro menší cílové objemy s průměrem menším než 2-3x systémové prostorové rozlišení (typicky nádory) je chyba při kvantifikaci až 30 %. U nasnímaných dat je nutné provést několik korekcí – obvykle korekci na rozptyl a zeslabení záření, mrtvou dobu a efekt částečného objemu [1].

2.6.4 Dozimetrie neléčených tkání

^{131}I -mIBG se vylučuje močí, absorbovaná dávka na močový měchýř tedy může být potenciálně limitujícím faktorem [8]. Dále při vysokých aplikovaných aktivitách může dojít k překročení maximální akceptovatelné absorbované dávky na kostní dřev 2,5 Gy, proto je vhodné dozimetrické zajištění terapie tak, aby celotělová absorbovaná dávka nepřekročila 2 Gy, podobně jako při ^{131}I -mIBG terapii neuroblastomu u dětí.

2.6.5 Celotělová dozimetrie

Při léčbě dětských neuroblastomů se osvědčil léčebný program navržený Gaze a spol. složený ze 2 po sobě jdoucích aplikací, první aktivita je spočítaná na základě hmotnosti pacienta (444 MBq/kg) a druhá tak, aby v součtu obě aplikace dodaly celotělovou absorbovanou dávku 4 Gy. U NET dospělých je možné použít obdobný přístup, tzn. omezit terapii celotělovou absorbovanou dávkou, která znamená vysoké riziko hematologické a nehematologické toxicity. Aktivita nutná k doručení předepsané celotělové dávky se u každého pacienta liší. Konzistentní je jen v případě, že se jedná o několik aplikací stejnému pacientovi, což ospravedlňuje frakcionovanou terapii. V případě, že nejsou k dispozici dozimetrická data (např. předterapeutická měření), lze použít rovnici pro výpočet první aplikované terapeutické aktivity pro pacienta s NET jako funkci jeho hmotnosti. [4]

$$(D_{WB}/A)_{NET} = 4,44m_p^{-0,921}$$

Pro stanovení celotělové absorbované dávky po podání terapeutické aktivity ^{131}I -mIBG je nutné provést sérii dozimetrických měření, z nich získat průběh aktivity v těle pacienta, následně spočítat kumulovanou aktivitu a pomocí MIRD formalismu celotělovou dávku. V prvním přiblížení se celotělová dávka počítá pro homogenní rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Měření aktivity v těle pacienta je obvykle realizováno buď stíněnou NaI(Tl) sondou nebo kompenzovaným Geiger-Müllerovým počítačem v dostatečné vzdálenosti od pacienta. Při stanovování celotělové dávky při předterapeutické dozimetrické studii lze využít i zobrazení pomocí gama kamery.

2.6.6 Dozimetrie cílové tkáně

Principiálně se dozimetrie léze provádí stejně, jako bylo popsáno u ^{131}I -mIBG terapie neuroblastomu dětí.

Sudbrock et al. prezentovali studii, ve které provedli dozimetrii u 21 pacientů po terapii ^{131}I -mIBG. Jednalo se o 14 dětí s neuroblastomem, 2 dospělé s neuroblastomem, 4 dospělé s feochromocytomem a 1 pacient s paragangliomem. U všech použili stejný aplikační protokol tzv. „*German Neuroblastoma Protocol NB2004*“, tedy 444 MBq/kg s maximální podanou aktivitou 11 GBq (limit pro pracoviště). U všech pacientů provedli celotělovou dozimetrii na základě měření na scintilační sondě ve vzdálenosti 4,5 m od pacienta. Dále stanovili absorbované dávky ve vybraných lézích u většiny pacientů na základě celotělových scintigrafií a SPECT/CT vyšetření pro určení velikosti léze. Celotělové dávky se pohybovaly pro děti 1,8-2,9 Gy (střední dávka 0,31 Gy/GBq), pro dospělé 1-1,8 Gy (střední dávka 0,14 Gy/GBq). Dle autorů je pro celotělovou dozimetrii zapotřebí minimálně 20 měření na scintilační sondě a pro výpočet absorbované dávky v lézi je nutné použít minimálně 4 celotělové scintigramy s korekcí na mrtvou dobu, lépe ale stejný počet SPECT/CT zobrazení pro třidimenzionální kvantifikaci cílového objemu (VOI) [7].

2.6.7 Dose-effect

Matthay et al. prokázali, že absorbovaná dávka na tumor koreluje s léčebnou odezvou. Vyšší pravděpodobnost léčebné odezvy byla u pacientů s absorbovanou dávkou v tumoru větší než 10 Gy [8, 3].

2.6.8 Plánování terapie

U léčby neuroendokrinních nádorů dospělých nejsou k dispozici vyzkoušené léčebné protokoly, nicméně lze použít obdobný přístup jako u léčby neuroblastomu u dětí [4].

2.6.9 Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Jsou zkoumány možnosti výroby high-specific-activity (no-carrier-added) ^{131}I -mIBG [8]. Chybí porovnání výsledků léčby neuroendokrinních nádorů se zařazením nebo bez zařazení ^{131}I -mIBG terapie. Studií, kde jsou srovnávány délky přežití pacientů v závislosti na absorbované dávce v nádoru a dalších dozimetrických datech, není mnoho.

2.6.10 Literatura

- [1] DEWARAJA, Y. et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ^{131}I SPECT in dosimetry applications. *Journal of Nuclear Medicine*. December 2013, 54, 12, s. 2182-2188. doi: 10.2967/jnumed.113.122390.
- [2] GONIAS, S. et al. Phase II Study of High-Dose [^{131}I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*. September 2009, 27, 25, s. 4162-4168. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3496.
- [3] MATTHAY, K. et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (^{131}I)I-MIBG. *Journal of Nuclear Medicine*. November 2001, 42, 11, s. 1713_1721.

- [4] MÍNGUEZ, P. et al. Dosimetric results in treatments of neuroblastoma and neuroendocrine tumors with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with implications for the activity to administer. *Medical Physics*. July 2015, 42, 7, s. 3969-3978. doi: 10.1118/1.4921807.
- [5] SAFFORD, S. et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer*. November 2004, 101, 9, s. 1987_1993. doi: 10.1002/cncr.20592.
- [6] SISSON, J. et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *Journal of Nuclear Medicine*. February 1984, 25, 2, s. 197-206.
- [7] SUDBROCK, F. et al. Dosimetry for ¹³¹I-MIBG therapies in metastatic neuroblastoma, phaeochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. July 2010, 37, 7, s. 1279-1290. doi: 10.1007/s00259-010-1391-7.
- [8] VÖÖ, S. - BUCERIUS, J. - MOTTAGHY, F. I-¹³¹-MIBG therapies. *Methods*. November 2011, 55, 3, s. 238-245. doi: 10.1016/j.ymeth.2011.10.006.

2.7 ¹⁷⁷Lu značené radiopeptidy léčba neuroendokrinních onemocnění dospělých

2.7.1 Úvod

Jedná se o poměrně novou léčbu neuroendokrinních nádorů (NET). Léčba s využitím vazby peptidů ¹⁷⁷Lu-(DOTA0,Tyr3)-octreotate na příslušné receptory je určena pro NET s nízkým (<2 %) nebo středně těžkým (2-20 %) proliferačním indexem Ki67. Díky diagnostické scintigrafii lze vybrat vhodné pacienty s nádory pozitivními pro přítomnost somatostatinových receptorů (např. v minulosti ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreOScan), další viz. 2.7.7 Plánování terapie) pro následnou ¹⁷⁷Lu-octreotate radionuklidovou terapii. Pacienti s akumulací radiofarmaka v tumoru gradu 3 nebo 4 dle Krenningovi škály (vyšší akumulace než normální tkáň jater) jsou vhodní k terapii ¹⁷⁷Lu. Škála se rozděluje na nižší akumulaci (grade 1), rovnocennou akumulaci (grade 2) nebo větší (grade 3) než je akumulace normální tkáně jater. Je také možné porovnávat míru akumulace v tumoru k akumulaci ve slezině nebo ledvinách (grade 4). [6]

Podle standardních protokolů se vypočítá maximální tolerovaná absorbovaná dávka na ledviny, která by neměla překročit 27 Gy. Pro plánování terapie se používá běžně dostupných dozimetrických metod, a to planárního snímku pro stanovení residenčního času. Hmotnost ledvin je vypočítána z výpočetní tomografie (CT). Kromě hodnocení zátěže ledvin jsou hodnoceny také krevní markery a hematologické testy.

2.7.2 Efektivita a výsledky léčby

Dle autorů Kwekkeboom et al., 2008 jsou výsledky přežití pacientů z celkového počtu 500 pacientů následující: 30 % kompletní nebo částečná remise, částečná odpověď byla v 16 % případů. Medián přežití u pacientů bez progresu byl 40 měsíců a medián celkového přežití byl 46 měsíců od začátku léčby a 128 měsíců od diagnózy. [7]

Mezi vedlejšími účinky se objevila nevolnost, která byla pozorována ve 30 % léčebných cyklů, zvracení u 10 % pacientů během 24 h po terapii a bolesti břicha u 10 %. Hematologická toxicita byla mírná, proto ji není potřeba kontrolovat jako limitující parametr terapie. [2]

2.7.3 Zobrazování

Pro stanovení absorbovaných dávek lze využít scintigrafické zobrazení na gama kameře. Pro lepší váhování obrazu a zakreslení obrazu je doporučováno vždy využít CT, a to převážně pro zpřesnění hmotnosti ledvin. S novými přístroji SPECT/CT a využitím licenčních programů výrobce (i jiných než výrobce) je možné provést absolutní kvantifikaci v lézích.

Pro plánování terapie je využita detekční soustava SPECT nebo PET dle použitého diagnostického radiofarmaka (^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu).

Diagnostické CT s kontrastem je prováděno před 1. terapií, 3. a 5. cyklem a po 3 a 6 měsících po ukončení terapie.

2.7.4 Dozimetrie neléčených tkání

Mezi dva orgány, které je během terapie nutné sledovat, patří ledviny a kostní dřev. Ledviny jsou dávkou limitujícím orgánem, jelikož se do jejich kůry ukládají radionuklidy značené peptidy, což vede k vysoké absorbované dávce. To by mohlo vést u některých pacientů k trvalé nefrotoxicitě. Současným podáním aminokyselin lze snížit renální akumulaci, tedy i absorbovanou dávku v ledvinách. Dávku v kostní dřevě lze hodnotit z krevních vzorků nebo pomocí celotělového měření. [9]

2.7.5 Dozimetrie cílové tkáně

Pro stanovení poterapeutické dávky v nádoru je základem kvantitativní zobrazení pomocí gama kamery, jak je zmíněno v 2.7.3 Zobrazování. Je doporučováno provést kompletní

dozimetrické měření pro první aplikaci a jednu z posledních aplikací, tzn. 3. nebo 5. terapii. Pro kompletní dozimetrii jsou provedeny celotělové snímky (WB) v časovém rozmezí 0,5h, 24h, 96h a 168h od aplikace. Pro ostatní cykly je dostačující provést WB snímky v časových intervalech 24h a 96h od aplikace. Kromě WB scintigrafie je vhodné provést dvojité SPECT/CT snímky, a to 24h, 96h a 128h po aplikaci.

2.7.6 Dose-effect

Dozimetrie není prováděna u nádorové tkáně a to z toho důvodu, že doposud nebyl prokázán vztah mezi absorbovanou dávkou a odpovědí nádoru. U nádorů je problematická jejich velikost – dochází k partial-volume effect. Na základě znalostí vlastních systémů je nutné zvolit velikost tumorů (na základě CT), u kterých je vhodné počítat absorbovanou dávkou. Obecně se dávka může pohybovat okolo 20 Gy (až do 200 Gy) během první terapie, ideální dávka je minimálně okolo 40 Gy. [3]

2.7.7 Plánování terapie

Mezistupněm mezi ^{111}In -DTPA-octreotide (OctreOScan) a PET radiofarmaky je $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-TOC (jiným názvem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd), který se jeví jako mnohem vhodnější radiofarmakum než ^{111}In . Výsledný scintigrafický snímek má vyšší četnost, vyšetření je spojeno s nižší radiační zátěží u pacientů a díky kratšímu poločasu přeměny je možné zkrátit vyšetřovací protokol do 24h oproti 48h sledování.

V poslední době (cca od roku 2010) je diskutován význam radiofarmaka pro PET/CT a to ^{68}Ga -somatostatinu (^{68}Ga -DOTA-SST). Z již dostupných studií je patrná výhodnost tohoto radiofarmaka, jelikož je patrná velká korelace mezi SUVmax a imunohistochemickým skórem využívaným pro kvantitativní hodnocení hustoty somatostatinu. Jedná se o aplikaci 100 MBq. Pro potřebnou dozimetrii je provedena 45 min dynamika pomocí PET v oblasti trupu, který je zahájen zároveň s aplikací. [9] Metoda je senzitivnější než ^{111}In -DTPA, a to převážně v detekci plicních a kostních lézí NET. [1]

Nejnovějším trendem v diagnostice neuroendokrinních nádorů je použití radiofarmaka ^{64}Cu -DOTATATE. Ze studie Johnbeck et al., 2016 vyplývají výhody použití ^{64}Cu v detekci lézí místo ^{68}Ga -DOTATOC. Navíc z delšího poločasu ^{64}Cu plyne i jeho dlouhodobější využití při plánování dozimetrie, tj. až 24h. [4]

U pacientů podstupující terapii jsou plánovány celkem tři až čtyři frakce (uvádí se i více než šest frakcí, počet frakcí je omezen absorbovanou dávkou ve zdravé tkáni) o průměrné aktivitě 7,4 GBq na frakci v závislosti na vypočítané dávce na ledviny. Interval mezi jednotlivými frakcemi je 6 až 10 týdnů. Dle protokolu se vypočítá maximální tolerovaná absorbovaná dávka pro ledviny, která by neměla překročit 27-29 Gy (ze všech cyklů dohromady; [5, 2]). Limit plyne z konvenční externí terapie, který je LD_5^6

23 Gy. U externí terapie dochází k mnohem nižším dávkovým příkonům, takže lze diskutovat maximální absorbovanou dávku v ledvinách. Tuto dávku by bylo možné navýšit. Další sledovanou maximální dávkou je dávka v kostní dřeni, a to 2 Gy.

Dávka doručená do nádoru se postupně snižuje. Vzhledem k tomu, že NET jsou obecně považovány za relativně radiorezistentní, tak první dva cykly významně přispívají k absorbované dávce v tumoru. Z toho je patrné, že je i vhodnější založit terapii pouze na dvou cyklech s vyšší podanou aktivitou, hlavně pro pacienty s mnohem rychleji rostoucími metastázami. [2]

⁶ LD_5 = Lethal Dose má za následek pravděpodobnost 5% vzniku závažného pozdního poškození ledvin v rozmezí 5 let.

2.7.8 Literatura

- [1] BUCHMANN, I. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-Dotatoc PET and ¹¹¹In-Dtpaoc (Octreoscan) SPECT in Patients With Neuroendocrine Tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. October 2007, 34, 10, s. 1617-1626. doi: 10.1007/s00259-007-0450-1.
- [2] GARKAVIJ, M. et al. ¹⁷⁷Lu-[DOTA⁰,Tyr³] Octreotate Therapy in Patients With Disseminated Neuroendocrine Tumors: Analysis of Dosimetry With Impact on Future Therapeutic Strategy. *Cancer*. February 2010, 116, 4, s. 1084-1092. doi: 10.1002/cncr.24796.
- [3] ILAN, E. et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine*. February 2015, 56, 2, s. 177-182. doi: 10.2967/jnumed.114.148437.
- [4] JOHNBECK, C. et al. Head-to-head comparison of ⁶⁴Cu-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. May 2016, 57, 2, s. 151.
- [5] KONIJNENBERG, M. et al. Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in peptide receptor radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. January 2007, 48, 1, s. 134-142.
- [6] KWEKKEBOOM, D. et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of Clinical Oncology*. April 2005, 23, 12, s. 2754-2762. doi: 10.1200/JCO.2005.08.066.
- [7] KWEKKEBOOM, D. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of Clinical Oncology*. May 2008, 26, 13, s. 2124-2130. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2553.
- [8] SANDSTRÖM, M. et al. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. October 2013, 54, 10, s. 1755_1759. doi:10.2967/jnumed.113.120600.
- [9] SANDSTRÖM, M. et al. Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotate Treatment. *Journal of Nuclear Medicine*. January 2013, 54, 1, s. 33-41. doi: 10.2967/jnumed.112.107524.
- [10] SJÖGREEN, K. - LJUNGBERG, M. - STRAND, S. An activity quantification method based on registration of CT and whole-body scintillation camera images, with application to ¹³¹I. *Journal of Nuclear Medicine*. July 2002, 43, 7, s. 972-982.

2.8 Radiosynovektomie

2.8.1 Úvod

Radiosynovektomie nebo-li radiační synoviortéza či synoviolýza představuje alternativu chirurgicky případně chemicky prováděné synovektomie. Jedná se o zákroky, při kterých je zničena zánětlivě změněná kloubní výstelka – synovium. Tyto výkony jsou prováděny u pacientů, kde i přes konvenční léčbu přetrvávají známky zánětu kloubů (bolestivost) zejména v případě postižení jednoho či menšího počtu kloubů [6]. Jedná se o dobře zavedenou možnost lokální léčby chronických zánětů kloubní výstelky. Výhodou provádění radiosynovektomie proti chirurgické synovektomii je možnost současné léčby více kloubů zároveň nebo opakování léčby v kratším intervalu, nižší invazivita, absence pooperačních vedlejších účinků týkající se hlavně kloubní ztuhlosti a tím tedy udávaná zlepšená kvalita života. Rovněž ekonomické hledisko je zejména u pacientů s hemofilii nezanedbatelné. [17, 12].

Nejčastějšími indikacemi k provádění radiační synovektomie jsou: revmatoidní artritida, hemofilická synovitida či recidivující hemartros, méně často osteoartróza, chronický kloubní výpotek (i u pacientů po endoprotézách kloubů), spondylartropatie (reaktivní či psoriatická artritida), pigmentová vilonodulární synovitida, případně ankylozující spondylitida a blíže neurčená artritida [17, 4, 3].

Principem metody je přísně intraartikulární aplikace radiofarmak. Nosičem patřičného zářiče jsou v tomto případě drobné částičky (0,05-2 μm) koloidní suspenze, čímž je zajištěno, že radionuklidy zůstávají v synoviu, nejsou transportovány cévami a nezpůsobují tak ozáření dalších orgánů. Díky selektivnímu ozáření synoviální výstelky dochází k nekróze buněk a snížení zánětem podporované proliferace buněk. Synoviální membrána je nahrazena vazivem, které nereaguje na imunitní podněty, nedochází tak ke znovu objevení zánětlivého procesu a je zajištěna dlouhodobá remise [12, 3]. Cílem léčby je zlepšení hybnosti, snížení bolestivosti, diskomfortu a krvácení do kloubu.

Částice radiofarmaka vyzařující beta záření jsou po intraartikulární aplikaci fagocytovány a dostávají se do synoviální membrány. Energie užívaných beta zářičů určuje vzdálenost, kterou jsou elektrony schopny pronikat okolními tkáněmi. Ta je nízká, a proto jsou ostatní struktury ušetřeny (ve srovnání s gama zářením v případě zevního ozáření). [12] Rozhodující je proto správná volba použitého radionuklidu podle velikosti kloubů, které chceme léčit. Dolet emitovaných elektronů by měl být srovnatelný s tloušťkou synoviální membrány v příslušném kloubu [17, 5]. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je v Evropě schváleno podávání těchto radiofarmak: ^{90}Y silikát či citrát, ^{169}Er citrát a ^{186}Re sulfid [9, 17, 2].

Existují i další radionuklidy používané v minulosti jako ^{32}P -chrom-fosfát, ^{198}Au , ^{165}Dy -makroagregát hydroxidu železa, ^{166}Ho -makroagregát hydroxidu železa, ^{188}Re -mikrosféry, ^{153}Sm - vzhledem k nepříznivým farmakokinetickým vlastnostem již nejsou uváděny v doporučeních [15] Nově je zkoušen ^{177}Lu -značený hydroxyapatit. [4, 15, 16, 14]

2.8.2 Efektivita a výsledky léčby

Účinnost provedené léčby se odvíjí od závažnosti synovitidy, pokročilosti artrózy a u pacientů s revmatoidní artritidou od úrovně systémové zánětlivé odpovědi [12]. Pro zhodnocení efektu prováděné léčby je rozhodující posouzení klinických symptomů po provedení terapie. Hodnotí se klinické symptomy jako bolet (VAS), funkční schopnost, citlivost a otok kloubu, celkové hodnocení pacientem a lékařem. Pacienti léčení v časnějších stádiích onemocnění mají vyšší naději na zlepšení stavu [6]. Zajímavé je, že účinnost radiosynovektomie se zdá být do jisté míry nezávislá na faktorech jako: indikace k léčbě, velikost kloubu, podaný radiokoloid a pohybuje se v rozmezí 40-90 % [15]. Nicméně publikované studie se liší v podávaných aktivitách, v době následného sledování pacientů i v hodnocení úspěšnosti léčby, což neumožňuje zjednodušený náhled na danou problematiku.

Nejlepší výsledky jsou uváděny u hemofilické artritidy, kde u 90 % pacientů je popisováno významné snížení četnosti krvácivých komplikací v kloubu. Terapie je dobře tolerována s nízkým počtem nežádoucích účinků [12]. Některé práce uvádějí účinnost léčby zvláště pro každý použitý radiokoloid – pro Yttrium-90 při léčbě kolenních kloubů došlo ke zlepšení v rozmezí 40-100 % pacientů. Při dvouletém sledování léčených RSO byl téměř kompletní ústup otoku u 38 % pacientů a úleva od bolesti u 88 % pacientů a úprava hybnosti u 71 % případů. Pro Rhenium-186, užívaného pro léčbu kloubů střední velikosti, jsou dobré až vynikající výsledky udávány u 60-80 % případů pro ruce, lokty, ramena, kotníky a kyčle a dobré až velmi dobré výsledky byly dokumentovány u 83 % loketních kloubů. Pro Erbium-169 při léčbě drobných kloubů byly dobré až velmi dobré výsledky zaznamenány u 54,6 % ve studii zahrnující 1261 kloubů na prstech. Selhání léčby bylo v některých studiích publikováno u 20 % pacientů [3].

Bohužel počet vyšetřovaných pacientů ve studiích dosahuje několika stovek a hodnotící kritéria stejně jako dlouhodobé sledování se liší studie od studie [5, 12, 3]. Problémem většiny publikací je absence zlatého standartu pro hodnocení kloubní odpovědi, při nedostatku objektivních a srovnatelných parametrů.

2.8.3 Aplikace a zobrazování

Před instalací radiofarmaka do postiženého kloubu je vhodné provedení některých zobrazovacích vyšetření. K posouzení strukturálních změn se užívá prostého rentgenového snímku, případně MRI. Zvláště důležité je vyloučení postižení chrupavky nosných kloubů, léčba pomocí RSO by v takovém případě neměla smysl. Dalšími zobrazovacími vyšetřeními jsou ultrasonografie a scintigrafie. Ultrasonografie slouží k posouzení přítomnosti Bakerovy cysty v kolenním kloubu, která je kontraindikací k provádění radiosynovektomie. V některých případech se ultrazvuk doplňuje i u léčby ramenního kloubu. 3-fázová kostní scintigrafie (^{99m}Tc MDP/HDP/HEDP), případně ^{99m}Tc -HIG scintigrafie přinese informace o polyartikulárním postižení kloubů a umožní posoudit intenzitu zánětu [4, 3].

Aplikace radiofarmaka do kloubů kromě kolenních by se měla provádět pod sonografickou případně radiografickou kontrolou. Po aplikaci je nutná imobilizace kloubu na 48 hodin. [4, 3, 15]

Ověření správné intraartikulární lokalizace podaného radiofarmaka a případné posouzení extravazace extraartikulárně či retence RF v kanálu vpichu se provádí pomocí detekce brzdného záření pocházející z naaplikovaných beta zářičů [15, 16]. Pro běžné zobrazení postačí planární snímek, lépe v kombinaci se SPECT/CT. Dle studie Barbera et al. 2016 je však pro přesnější detekci extraartikulární lokalizace podaného RF vhodnější použití PET/CT. Je několik studií zabývajících se vztahem mezi zobrazenou distribucí RF a výsledným klinickým efektem. U pacientů, kde byla potvrzena lokalizace radiokoloidu extraartikulárně neměla léčba žádný efekt. U ostatních pacientů bylo zjištěno, že ačkoliv se předpokládalo, že rovnoměrné rozložení RF v kloubu je spojeno s lepším klinickým efektem, nemá homogenost distribuce RF v kloubu vliv na výsledný klinický výstup [1].

2.8.4 Dozimetrie

Dozimetrie založená na zobrazování

Tento typ dozimetrie se neprovádí vzhledem k nedostatku dostatečné emise fotonů u většiny používaných radionuklidů. Teoreticky by byla možnost provedení dozimetrie touto formou u studií s aplikací ^{177}Lu -hydroxyapatitu, kde je vyzařováno i malé množství záření gama. Statické zobrazení je vzhledem k poločasů Lu-177 (6,65 dne) možné provádět ještě měsíc po instalaci radionuklidu do kloubu [16].

Biologická dozimetrie

Studie založená na hodnocení dozimetrie z krevních vzorků na základě počtu dicentrických chromozomů byla provedena na malém počtu pacientů po aplikaci ^{186}Re a ^{169}Er

a neprokázala významnou dávku pro celotělové ozáření. V případě úniku Y-90 z kolenního kloubu byla na základě biologických metod stanovena celotělová dávka 130 mGy. Byla prokázána bezpečnost prováděné terapie [11].

Určení dávky metodou Monte Carlo

Absorbovanou dávku v synovii lze určit využitím metody Monte Carlo. Existují matematické modely kloubů umožňující výpočet S-faktorů pro používané radionuklidy a jednotlivé klouby. Profily absorbovaných dávek mohou být rovněž stanoveny, ale vzhledem k velké variabilitě anatomických parametrů kloubů mezi pacienty přesné určení dávky nemůže být provedeno, pokud kloub nebyl zobrazen pomocí MRI. [1, 7, 19]

2.8.5 Dose-effect

Absorbovaná dávka byla na základě Monte Carlo simulace vypočtena na 0,01-2 Gy na jednotku aplikované aktivity (MBq), což při běžně aplikovaných aktivitách vede k dávkám až 100 Gy [15]. Hodnota 100 Gy je uváděna jako dávka vyvolávající srovnatelný terapeutický účinek s chirurgickou synovektomií. [3, 2]. Přímé ověření se zdá být technicky neproveditelné.

2.8.6 Plánování terapie

Možnosti plánování léčby dosud nebyly zjišťovány. Ve studii, kterou provedl Sabel et al. 2017 u 34 pacientů s hemofilickou artropatií byl sledován vztah mezi metabolickou aktivitou v kloubu ve fázi blood poolu při vyšetření 3-fázovou kostní scintigrafií (^{99m}Tc-MDP) a odezvou na léčbu RSO. Ve studii nebyla nalezena významná korelace mezi výše uvedenými parametry [16, 14].

2.8.7 Problematika k dalšímu zvážení a výzkum

Radiosynovektomie má jistě potenciál konkurovat chirurgické synovektomii, jelikož představuje levnější, méně invazivní zákrok a možnost současné léčby většího počtu kloubů najednou či v krátkém časovém rozmezí. Bohužel ale neexistuje spolehlivá možnost, jak předpovědět účinnost prováděné terapie. Sledování individuálních absorbovaných dávek bylo možné, ale náročné. Vyžadovalo by to pravděpodobně získat informace o anatomických poměrech v kloubu (charakter synoviální membrány) pomocí MRI, MC individuální modelování, případně posouzení distribuce aplikovaného radiokoloidu nejlépe s využitím PET/CT. Otázkou zůstává, zda by se v těchto případech nedalo využít PET/MRI.

2.8.8 Literatura

- [1] BARBER, T. W. et al. Correlation of clinical outcomes with bremsstrahlung and Y-90 PET/CT imaging findings following Y-90 radiosynoviorthesis: a prospective study. *EJNMMI Res.* 2016, 6. doi: 10.1186/s13550-016-0201-z.
- [2] BOWRING, C. _ KEELING, D. Absorbed radiation dose in radiation synovectomy. *British Journal of Radiology.* October 1978, 51, 610, s. 836-837. doi:10.1259/0007-1285-51-610-836.
- [3] DAS, B. Role of radiosynovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis and hemophilic arthropaties. *Biomed Imaging Interv J.* 2007, 3, 4, s. 45. doi: 10.2349/biij.3.4.e45.
- [4] EANM. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. *European Journal of Nuclear Medicine.* 2003, 3, s. 12-16.
- [5] FISCHER, M. - MÖDDER, G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nuclear Medicine Communications.* September 2002, 23, 9, s. 829-831.
- [6] JAHANGIER, Z. et al. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: A prospective study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* July 2001, 19, 4, s. 417-424.

- [7] JOHNSON, L. S. et al. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. *European Journal of Nuclear Medicine*. September 1995, 22, 9. doi: 10.1007/BF00808408.
- [8] KAHAN, A. et al. 169 Erbium-citrate after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis affected finger joints. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004, 22, 6, s. 722-726.
- [9] KAMPEN, W. et al. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90 Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology (Oxford)*. January 2007, 46, 1, s. 16-24.
- [10] KLETT, R. et al. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. October 2007, 46, 10, s. 1531-1537.
- [11] KLETT, R. et al. Biological dosimetry after radiosynoviorthesis with rhenium-186 sulphide and erbium-169 citrate. *Nuklearmedizin*. 2012, 51, 1. doi: 10.3413/nukmed-0423-11-08.
- [12] KNUT, L. Radiosynovectomy in the Therapeutic Management of Arthritis. *World J Nucl Med*. 2015, 14, 1. doi: 10.4103/1450-1147.150509.
- [13] LIEPE, K. et al. Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee. *Annals of Nuclear Medicine*. June 2011, 25, 5, s. 317-323. doi: 10.1007/s12149-011-0467-1.
- [14] SABET, A. et al. Radiosynoviorthesis in hemophilic arthropathy: pathologic blood pool imaging on pre-therapeutic bone scintigraphy is not a predictor of treatment success. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. March 2017, 44, 3, s. 461-467. doi: 10.1007/s00259-016-3549-4.
- [15] SCHNEIDER, P. _ J, F. _ C, R. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *Journal of Nuclear Medicine*. January 2005, 46, 1, s. 48-54.
- [16] SHINTO, A. et al. Radiosynovectomy of Painful Synovitis of Knee Joints Due to Rheumatoid Arthritis by Intra-Articular Administration of 177 Lu-Labeled Hydroxyapatite Particulates: First Human Study and Initial Indian Experience. *World J Nucl Med*. 2015, 14, 2, s. 81-88. doi: 10.4103/1450-1147.153908.
- [17] SIEGEL, M. – SIEGEL, HJ. – LUCK Jr, JV. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: A review. *Seminars in Nuclear Medicine*. October 1997, 27, 4, s. 364-371.
- [18] TORRES, M. et al. Absorbed dose profiles for 32P, 90Y, 188Re, 177Lu, 153Sm and 169Er: radionuclides used in radiosynoviortheses treatment. *Revista Espanola de Medicina Nuclear*. 2009, 28, 4, s. 188-192. doi: 10.1016/S0212-6982(09)00006-8.
- [19] VOTH, M. et al. Biological dosimetry after yttrium-90 citrate colloid radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin*. 2006, 45, 5, s. 223-228.

2.9 Léčba kostních metastáz

2.9.1 Úvod

Léčba bolestivých kostních metastáz je běžná u pokročilých nádorů prostaty, plic, prsu a osteosarkomu nereagujících na analgetickou terapii. U pacientů s nádorovou generalizací do kostí má léčba radiofarmaky výhodu ve formě dlouhodobé úlevy od bolesti.

Této léčbě se obor nukleární medicíny věnuje dlouhodobě a má počátky v aplikacích radiofarmak obsahujících ^{32}P , které se postupně rozšířily na další radionuklidy. Jeden z dlouhodobých cílů terapie je snížení nežádoucího myelosupresivního efektu.

Nejlepšího efektu dosahuje léčba kostních metastáz u pacientů s hormono-rezistentním karcinomem prostaty. Tato skupina pacientů s osteoblastickými kostními metastázami umírá po 6-10 měsících od generalizace s těžko zvladatelnou bolestí. V paliativní terapii jsou právě radionuklidy výhodnou alternativou tlumení bolesti, kdy dochází k pozdější imobilizaci a delšímu přežití oproti léčbě opiáty.

V minulosti byl k léčbě kostních metastáz široce využíván ^{32}P -ortofosfát, který je v současnosti v důsledku vysoké hematologické toxicity aplikován jenom výjimečně. Dalším osteotropním radioaktivním prvkem je stroncium (^{89}Sr). Stroncium se chemicky podobá kalciumu a akumuluje se v místech s intenzivním kostním metabolismem. Výhodou stroncia je skutečnost, že patří mezi beta zářiče, což přináší možnost ambulantní aplikace díky nízké penetraci (cca 8 mm). Stroncium se koncentruje v kostních metastázách podstatně více (5-10 krát) než ve zdravé kostní tkáni. Terapie zajišťuje u 60-80 % nemocných analgetický efekt, který však nastupuje nejdříve za dva týdny a maximálního účinku dosahuje cca za 6 týdnů. U části pacientů dochází několik dní po podání ke zvýšení intenzity bolestí, což je však obvykle následováno velmi dobrou odpovědí na léčbu. Při opakování léčby by intervaly mezi jednotlivými podáními měly být delší než tři měsíce. Nejčastějším nežádoucím účinkem je hematologická toxicita. Samarium (^{153}Sm) se používá v klinické praxi od roku 1997. Využívá se k léčbě metastáz do skeletu u karcinomu prostaty, prsu i dalších tumorů. Rychle se akumuluje v osteoblastických kostních metastázách. Jedná se o beta a gama zářič, proto lze scintigraficky zobrazit distribuci radiofarmaka v těle. Analgetický efekt se dostaví obvykle již do týdne po aplikaci, přičemž u 10 % nemocných byl popsán fenomén vzplanutí s krátkodobým zhoršením bolesti. Účinnost je pozorována u 50-80 % nemocných, přičemž úleva od bolesti trvá několik týdnů. Není vhodné tuto metodu používat ve dni, kdy je i. v. aplikován bisfosfonát, protože s ním soutěží o vazebné místo v oblastech novotvorby kostní tkáně. Nežádoucím účinkem je opět především toxicita na hematopoézu. U opakovaných aplikací je doporučen odstup nejméně dva měsíce. Nejlepší standardní léčba zahrnuje lokální radioterapii, kortikosteroidy, antiandrogeny, estrogeny, estramustin nebo ketokonazol. Léčba probíhá do neakceptovatelné toxicity nebo do zahájení cytostatické léčby, další systémové léčby radioizotopy nebo celotělové zevní radioterapie. [4]

2.9.2 Samarium-153 lexidronát

^{153}Sm , radionuklid se střední energií beta záření a střední energií gama záření je vhodný kandidát pro použití v této terapii. Může být vázáný na chelát s podobnou biodistribucí jako techneciové kostní radiofarmaka. Kdy umožňuje efektivní doručení záření beta přímo do kosti s minimálním efektem na ostatní měkké tkáně [3]. K léčbě se intravenózně podává vodný roztok radionuklidu Samaria-153 vázáný na fosfonátový chelát EDTMP (ethylen diamin tetramethylen fosfát). Jde o beta zářič s poločasem rozpadu 46,3 h, střední energii 230 keV, podíl beta energií je 810 keV (20%), 710 keV (30 %), 640 keV (50 %) a gamma 103 keV (28 %). Průměrná penetrace beta záření v měkkých tkáních je 0,6 mm. Preferenční absorpce je v místech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou. [11]

Farmakokinetika

Uptake farmaka v tkáních a clearance (eliminace) z krevního oběhu jsou nezávislé na aplikované aktivitě. Poločas clearance z krve do tkání se pohybuje kolem 65 min. Kostní uptake ve tkáni s vysokým metabolickým obratem je v poměru cca 5:1 oproti zdravé kostní tkáni. Celkový uptake v kostní tkáni závisí na celkovém počtu kostních lézí. Farmakum, které nebylo akumulováno v tkáních a zůstalo v krevním řečišti, je následně rychle vyloučeno močí do 6 hodin. [8]

Zobrazování

Důležité je provedení scintigrafie skeletu, kde se musí prokázat mnohočetný osteoblastický metastazující proces. Na základě pozitivního nálezu o scintigrafii se rozhoduje o terapii. Pro zobrazení se využívá cca 28 % podíl gama záření s energií kolem 103 keV. Celotělové zobrazení probíhá 3-6 h po aplikaci. Zobrazení probíhá na gamakameře s kolimátorem pro nízké energie LEHR. Obraz se skládá průměrně z 10^6 scintilací. Následně se vyhodnocuje poměr počtu scintilací ve stejně velkých ROI lézí a zdravé tkáni. [12]

Aplikovaná aktivita

Obvyklá aplikovaná aktivita se pohybuje kolem 37 MBq/kg. Maximální Obvyklá aplikovaná aktivita se pohybuje kolem 37 MBq/kg. Maximální aplikovaná aktivita byla dle studie (Eary et al. 1993) 111 MBq/kg.

Dozimetrie neléčených tkání

Data vycházejí ze studie Eary (1993) která došla k podobnému závěru jako studie Logan et al. (1987) a Heggie (1991), které extrapolovaly preklinická data z biodistribuce u potkanů na člověka.

Dle studie Eary byly dávky v kostech řádově vyšší v cílové tkáni oproti zdravé tkáni. Signifikantní dávky ve zdravé tkáni byly zaznamenány v kostní dřeni v rozsahu 1,20-2,00 mGy/MBq a ve stěně močového měchýře 0,36–1,30 mGy/MBq. Ostatní měkké tkáně absorbovali zanedbatelnou dávku.

Průměrná celotělová absorbovaná dávka po aplikaci přípravku přepočítaná na dospělého o váze 70kg je 0,01 mGy/MBq. Nejvyšší absorbovaná průměrná dávka ve zdravé tkáni připadá na kostní dřev cca 1,5 mGy/MBq a na stěnu močového měchýře cca 1,0 mGy/MBq. Na ostatní zdravé tkáně připadá průměrná absorbovaná dávka v ledvinách cca 0,02 mGy/MBq, ve stěně střevní cca 0,01 mGy/MBq, v ovariích cca 0,01 mGy/MBq a v semenících 0,005 mGy/MBq. [3]

Dozimetrie cílové tkáně

Doba retence radiofarmaka v kostní tkáni je průměrně 41,6 h (aktivita v kosti je rovnoměrně rozložená mezi kortikális a metastázy). Absorbovaná dávka na povrchu kosti se pohybuje kolem 6-7 mGy/MBq, přičemž hodnoty ve studii se pohybují od 5,3 mGy/MBq do 8,8 mGy/MBq. [3]

Aplikace

Terapie je prováděná ambulantně. Aplikace radiofarmaka ve stříkačce stíněné plexisklem probíhá pomalou intravenózní injekcí. Po aplikaci radiofarmaka je pacient propuštěn do domácí péče, pokud není hospitalizován (indikuje lékař NM). Celotělové zobrazení se provádí jen po indikaci lékařem. V odůvodněných případech může lékař provést vyšetření krevního obrazu před aplikací a kolem půl roku po aplikaci. [12]

Efektivita

Bolest způsobená kostními metastázami se u většiny lidí zlepšuje v prvním týdnu a efekt přetrvává několik měsíců. Po prvním měsíci byl pozorován analgetický efekt u 37 % pacientů, částečně analgetický u 37 % pacientů a bez efektu u 26 % pacientů. Po třech měsících byl značný analgetický efekt u 45 % pacientů, částečný analgetický efekt u 26 % pacientů a 29 % pacientů zůstalo bez efektu. [2] V případě $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ byla pozorována zanedbatelná

závislost mezi zmenšením objemu lézí a absorbovanou dávkou [9]. Zároveň bylo potvrzeno, že absorbovaná dávka v kostní dřeni může být stanovena pomocí SPECT/CT a koresponduje s projevy myelotoxicity u léčených pacientů [6].

2.9.3 Stroncium-89 Metastron™ pro léčbu kostních metastáz

Stroncium-89 je obzvláště vhodné pro léčbu kostních metastáz u pacientů s hormonorezistentním karcinomem prostaty, nereagujícím na konvenční léčbu jako jsou analgetika nebo bisfosfonáty a nemožností použít teleterapii nebo chirurgii.

K léčbě se používá intravenózní injekce radionuklidu Stroncium-89, účinnou látkou je prostá sůl $^{89}\text{SrCl}_2$. Je to beta zářič s poločasem rozpadu 50,5 d, maximální energií 1,46 MeV, střední energií 0,58 MeV, průměrnou penetrací měkkých tkání 2,4 mm a maximální penetrací 8 mm. Po i.v. aplikaci se radiofarmakum rychle akumuluje v místech aktivní osteogeneze, s výraznou afinitou a delší retencí v místech s osteoblastickou aktivitou v porovnání s normální kostní tkání.[11]

Zobrazování

Pro zobrazení se využívá cca 0,01 % podíl gama záření s energií přibližně 910 keV.

Aplikovaná aktivita

Typická aplikovaná aktivita činí 1,5 – 2,2 MBq/kg, celkem do 148 MBq. [5]

Dozimetrie neléčených tkání

Nejvyšší průměrná absorbovaná dávka ve zdravé tkáni připadá na kostní dřev cca 11 mGy/MBq, na stěnu střevní cca 4,7 mGy/MBq a na stěnu močového měchýře cca 1,3 mGy/MBq. Na ostatní zdravé tkáni připadá průměrná absorbovaná dávka v ledvinách cca 0,8 mGy/MBq, v děloze cca 0,8 mGy/MBq, v ovariích cca 0,8 mGy/MBq a v semenících 0,8 mGy/MBq. [1]

Dozimetrie cílové tkáně

Průměrná absorbovaná dávka na povrchu kosti se pohybuje kolem 17 mGy/MBq. [1]

Aplikace

Aplikace radiofarmaka ve stříkačce stíněné plexisklem probíhá pomalou intravenózní injekcí (1-2 min). Terapie Stronciem-89 působí útlum krvetvorby, proto se nepodává při hodnotách leukocytů pod $2,4 \cdot 10^6/\text{ml}$ a krevních destiček pod $60 \cdot 10^6/\text{ml}$. Vyšetření počtu leukocytů v periferní krvi se provádí obvykle každé 2 týdny od aplikace do obnovení krvetvorby. Opakované dávky se neprovádí v intervalu méně než 3-4 měsíce a s ohledem na krvetvorbu se obvykle nepodávají více než 3 dávky. Mezi 30-40 % aplikované aktivity se vyloučí močí během prvních 2-3 dnů po aplikaci, proto je obzvláště důležité dodržovat radiohygienický režim. [3] Biologický poločas v metastatické kostní lézi je delší než 50 dnů a ve zdravé kostní tkáni cca 14 dnů. [13]

Efektivita

Ústup bolestí nastává obvykle 20-40 dnů po aplikaci a trvá průměrně 4 měsíce. Na léčbu odpovídá 75-80 % metastáz u pacientů s pokročilým nádorem prostaty. [7]

2.9.4 Fosfor-32 pro léčbu kostních metastáz

Fosfor-32 byl historicky první radionuklid využívaný pro léčbu bolestivých kostních metastáz. Dnes se již běžně nepoužívá i z důvodu existence nových výše uvedených radionuklidů. Fosfor-32 se používal k zmírnění bolesti u pacientů s osteoblastickými metastázami u karcinomů prostaty a prsu. Benefitem oproti jiným radiofarmakům je nižší hematologická toxicita a také nízká cena. Nevýhodou může být celkově nižší efektivita oproti ostatním radionuklidům.

Cílem radionuklidové léčby kostních metastáz není jejich úplná eliminace ale suprese hyperproliferace, proto je očekávaným efektem paliativní terapie a ne plné vyléčení. [10]

K léčbě se používá intravenózní injekce radionuklidu Fosforu-32, účinnou látkou je prostá sůl $N a_3 (32 P O_4)$. Jde o beta zářič s poločasem rozpadu 14,4 d, maximální energií 1,71 MeV, střední energií 695 keV a průměrnou penetrací měkkých tkání 8,0 mm. [13]

Aplikovaná aktivita

Aktivita ^{32}P – fosforečnanu sodného pro léčbu kostních metastáz se pohybuje kolem 185-370 MBq i.v. (často frakcionovaně) nebo 370-444 MBq p.o. [11]

Dozimetrie neléčených tkání

Nejvyšší průměrná absorbovaná dávka ve zdravé tkáni připadá na kostní dřev cca 7,6 mGy/MBq. Na ostatní zdravé tkáně připadá absorbovaná dávka ve stěně střešní 0,001 mGy/MBq, ve stěně močového měchýře 0,001 mGy/MBq, v ledvinách 0,001 mGy/MBq, v děloze 0,001 mGy/MBq, v ovariích 0,001 mGy/MBq a v semenících 0,001 mGy/MBq. [11]

Dozimetrie cílové tkáně

Efektivní biologický poločas radiofarmaka v kostní tkáni je průměrně 10,6 dnů \pm 1,6 dne. Průměrná absorbovaná dávka na povrchu kosti se pohybuje kolem 10 mGy/MBq. [11]

Efektivita

Účinnost léčby se pohybuje kolem 84 % u rakoviny prsu a 77 % u rakoviny prostaty. Délka analgetického efektu se signifikantně neliší od terapie Stronciem-89. [10]

2.9.5 Literatura

- [1] BODEI, L. et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. October 2008, 35, 10, s. 1934-1940. doi: 10.1007/s00259-008-0841-y.
- [2] DOLEZAL, J. Systemic radionuclide therapy with Samarium-153-EDTMP for painful bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2000, 3, 2, s. 161-163.
- [3] EARY, J. et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *Journal of Nuclear Medicine*. July 1993, 34, 7, s. 1031-1036.
- [4] KOLÁŘOVÁ, I. - VANÁSEK, J. Léčba kostních metastáz. *Postgraduální medicína*. March 2014, 3. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lecba-kostnich-metastaz-474645>.
- [5] METTLER, F. A. Essentials of nuclear medicine imaging. 6th ed. Elsevier Saunders, 2012. Dostupné z: http://www.ebook.de/de/product/16283339/fred_a_mettler_essentials_of_nuclear_medicine_imaging.html. ISBN 978-1-4557-0104-9.
- [6] PACILIO, M. et al. Improving the dose-myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone metastases with ^{153}Sm -EDTM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012, 41, s. 238-252.
- [7] ROBINSON, R. et al. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics*. March 1989, 9, 2, s. 271-281. doi: 10.1148/radiographics.9.2.2467331.
- [8] SARTOR, O. Overview of Samarium Sm 153 Lexidronam in the Treatment of Painful Metastatic Bone Disease. *Rev Urol*. 2004, 6, 10, s. 3-12.
- [9] SENTHAMIZHCHELVAN, S. et al. Tumor dosimetry and response for ^{153}Sm methylenediamine tetramethylene phosphonic acid therapy of high-risk osteosarcoma. *Journal of Nuclear Medicine*. February 2012, 53, 2, s. 215-224. doi: 10.2967/jnumed.111.096677.
- [10] SILBERSTEIN, E. - ELGAZZAR, A. - KAPILIVSKY, A. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases. *Seminars in Nuclear Medicine*. January 1992, 22, 1, s. 17-27.

- [11] SILBERSTEIN, E. B. et al. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases*, January 2003.
- [12] TÁBORSKÁ, K. *Paliativní léčba kostních metastáz po podání ^{153}Sm - MRS č. 3/T verze 2*. Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, 2014.
- [13] VICA, J. C. Metastatic bone pain management with radioactive isotopes. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. October 2005, 48, 2. doi: 10.1590/S1516-89132005000700018.

2.10 ²²³Ra léčba kostních metastáz kastračně rezistentního karcinomu prostaty

2.10.1 Úvod

Karcinom prostaty představuje významnou část nově diagnostikovaných urologických nádorů u mužů. Problémem urologických malignit je typický sklon k častému metastatickému rozsevu v kostech. V pozdější fázi onemocnění jsou kostní metastázy nejčastějším projevem pokročilého karcinomu prostaty. Náchylnost k patologickým zlomeninám a dalším komplikacím v souvislosti s metastazujícím onemocněním vedou u onkologicky nemocných k zhoršení kvality života. V souvislosti s další demineralizací kostí při standardní léčbě může být u těchto pacientů přímo ohrožen i život v důsledku rostoucího rizika patologických zlomenin či míšní komprese [5].

Cílem léčby kostních metastáz je snížení bolesti, zachování funkční nezávislosti pacienta, zlepšení kvality života a oddálení vzniku či prevence skeletálních komplikací. Chlorid radnatý obsahující ²²³Ra je v současnosti schválen k léčbě kostních metastáz pacientů trpících kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Dále je indikován k léčbě metastáz do parenchymových orgánů (viscerální metastázy). V současné době je léčebný přípravek používán pod obchodní značkou Xofigo® (dříve Alpharadin®). Samotné rádiu je přirozeně akumulováno v oblastech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou zejména díky faktu, že se chemicky chová jako vápník. První klinická studie týkající se použití ²²³Ra byla publikována v roce 2005 [5]. V té době se jednalo pouze o jednu aplikaci účinné látky a do studie byli zahrnuti jak pacienti s metastázami s původem v karcinomu prostaty, tak pacienti s metastázami způsobenými rozsevem karcinomu prsu. Touto studií nebyla retrospektivním sledováním léčených pacientů pozorována pro aplikované aktivity žádná toxicita, proto následovala studie s frakcionovaným podáváním účinné látky. Dnes je frakcionovaný přístup obecně uznáván jako vhodný klinický léčebný postup. Terapie probíhá vždy po čtyřech týdnech a je aplikována aktivita 55 kBq/kg. Počet frakcí prováděné léčby je omezen na šest [8].

2.10.2 Efektivita a výsledky léčby

V rámci dvojitě zaslepené studie III fáze (s použitím kontrolní placebo skupiny) na 921 pacientech bylo prokázáno delší přežití pacientů léčených ²²³RaCl₂ oproti kontrolní skupině, které bylo aplikováno jen placebo. [7] Studie probíhala v 19 zemích mezi lety 2008 a 2011 a střední doba prodloužení života byla 2,8 měsíce (14 versus 11,2). Bylo prokázáno, že dochází k pozdějším klinickým projevům spojeným s první symptomatickou událostí (nutnost prvního použití externí radioterapie pro utišení symptomatických problémů v kostech, nové patologické zlomeniny, komprese míchy či nutnost ortopedického výkonu v důsledku klinických projevů metastáz). Zároveň došlo k prodloužení doby nárůstu hodnot prostatických biomarkerů (PSA - prostate-specific antigen). Jde tedy o účinný způsob zlepšení života ("léčby") a oddálení negativních klinických projevů souvisejících s patologickými projevy metastazujícího onemocnění

2.10.3 Zobrazování

Při rozpadu ²²³Ra a jeho dceřiných produktů dochází k emisi jen malého množství detekovatelných fotonů. Tento v kombinaci s malou aplikovanou aktivitou určitě neusnadňuje jakoukoliv kvantifikaci s použitím metod nukleární medicíny. Pokusy se zobrazováním však proběhly úspěšně a bylo prokázáno, že je možné provést prodlouženou akvizici pro získání rozumného signálu. [3] Zároveň bylo studií Chittenden et al. 2015 prokázáno, že je možné provést i sledování biokinetiky a biodistribuce. Studie byla provedena jen na šesti pacientech, ale byly získány důležité informace o distribuci a chování ²²³RaCl₂ v těle pacienta. Akvizice emitovaných fotonů je možná s použitím kolimátorů pro střední energie při akvizicích piků

energií 82 keV, 154 keV a 270 keV (energetické okno o šířce 20%) [3], další možností je akvizice píků 82 keV (energetické okno o šířce 20 %) pomocí kolimátorů pro nízké energie a vysoké rozlišení [2]. Je však zřejmé, že je možné použít i akvizici píků energií 82 keV, 154 keV pomocí kolimátorů pro nízké energie a vysoké rozlišení.

2.10.4 Dozimetrie neléčených tkání

Jako možné rizikové orgány jsou uváděny červená kostní dřev, játra, tračník a střeva obecně a endost (vazivová vrstva v dřevné dutině kostí). Stanovení absorbovaných dávek ve "zdravé" tkáni je možné provést pomocí modelu distribuce radia ICRP [4]. V rámci studií biodistribuce a biokinetiky radia bylo potvrzeno, že dochází k rychlému odbourávání $^{223}\text{RaCl}_2$ z krve a k největší části exkrece dochází v tenkém střevě (horní části tenkého střeva) [4, 2]. Provedené studie dávek v neléčené tkáni prokázaly, že absorbované dávky se mohou až řádově lišit. Chittenden et al. 2015 provedli studii na šesti pacientech, kterým byla dvakrát aplikována aktivita 100 kBq/kg. Za opakovaného zobrazování pomocí gama kamery (0-4, 24, 48, 96 a 144 hodin po aplikaci), sběrem a měřením moči i stolice a celotělovým měřením provedli stanovení celotělové dávky, absorbovaných dávek na povrchu kostí, kostní dřev a dalších. Povrch kostí byl dle studia vystaven dávce 2,3-13,1 Gy/Bq, celotělová dávka se pohybovala mezi 14 až 66 mGy/MBq a dávka v kostní dřev mezi 0,18 a 0,99 Gy/MBq (dávka stanovena z možného záření z povrchu kostí). Alfa částice emitované použitým radiofarmakem má dosah menší než 100 μm a je tedy pravděpodobné, že dochází k nehomogennímu ozáření kostní dřev, což může odpovídat pozorování výskytu pouze nevýznamných hematologických komplikací.[4, 2]

2.10.5 Dozimetrie cílové tkáně

V doposud běžně dostupné literatuře je uvedena jen jedna studie, která stanovuje absorbované dávky v metastázách na základě zobrazování pomocí gamakamery. [6] Absorbované dávky v lézích se pohybovaly v širokém rozmezí 0,2 Gy až 1,9 Gy. Zároveň se však potvrdila korelace mezi akumulací $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ a $^{223}\text{RaCl}_2$.

2.10.6 Dose-effect

V současnosti neexistuje studie potvrzující vztah mezi výsledkem léčby a absorbovanou dávkou. Problémem je nedostatek získaných dat a potencionální obtížnost provádění vyšetření (nepříznivý zdravotní stav, riziko pádu a vzniku patologických zlomenin atp.).

2.10.7 Plánování terapie

Ačkoliv neexistuje jednoznačný důvod pro provádění dozimetrie/ plánování léčby $^{223}\text{RaCl}_2$ na požadovanou dávku, je možné provádět kvantitativní zobrazování. Je tedy potencionálně možné provést plánování léčby na základě diagnostického vyšetření $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (resp. jiná forma, např. HDP). Je tedy zároveň teoreticky možné v případě nízké akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ léčbu neprovádět. Protože podle dříve publikovaných studií je toxicita nízká, existuje možnost navýšení individuálních podávaných aktivit. Je tedy pravděpodobně možné v budoucnu provádět předpověď toxicity léčby či požadované aktivity pro konkrétní dávku na individuální bázi. V této fázi však chybí potřebná data. Současně nastavené frakcionované podání umožňuje přizpůsobení následné léčby či její ukončení na základě kvantitativního zobrazování aktuálně podané terapie.

2.10.8 Problematika k dalšímu zvažování a výzkum

Terapeutický účinek $^{223}\text{RaCl}_2$ spočívá v depozici energie v lézích prostřednictvím alfa částic. Rozpad probíhá na stabilní olovo ^{207}Pb skrze pět dceřiných produktů a postupnou emisí až čtyř alfa částic o energiích mezi 5,6-7,4 MeV. Všechny rozpady probíhají velmi rychle (jednotky sekund až minut) kromě ^{211}Pb , které má poločas 36 minut a je proto možné, že by biologické procesy mohly vést k jeho vyplavení z léčené metastázy. Nicméně se neprokázalo,

že by u pacientů docházelo k uvolňování dceřiných produktů z míst prvotní akumulace $^{223}\text{RaCl}_2$ (v rámci přesnosti použitého zobrazování). Carrasquillo et al. 2013 ve své práci použili akvizice v energetickém okně se středem na 351 keV ^{211}Bi . U myši však byl tento efekt v nepatrné míře pozorován. [1]

Základní výzvou pro možné stanovování individuálních absorbovaných dávek ^{223}Ra a jeho dceřiných produktů zůstává vyvinutí a nezávislé ověření použitelné metodologie. Zároveň je zcela nezbytné provedení klinických studií, při kterých se budou stanovovat dávky absorbované v lézích případně v kostní dřeni, aby bylo možné vztáhnout k nim efekt provedené léčby. Velmi krátký dolet alfa částic však situaci dostává na úroveň mikrodozimetrie (průměrná dávka bude nevyhovující veličinou). Až na základě získání většího množství dat by pak bylo možné stanovit relativní biologický efekt (RBE).

2.10.9 Literatura

- [1] CARRASQUILLO, J. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of (2)(2)(3)Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*. May 2013, 40, 9, s. 1384-1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
- [2] CHITTENDEN, S. et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ^{223}Ra -Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine*. September 2015, 56, 9, s. 1304-1309. doi: 10.2967/jnumed.115.157123.
- [3] HINDORF, C. et al. Quantitative imaging of ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nuclear Medicine Communications*. July 2012, 33, 7, s. 726-732. doi: 10.1097/MNM.0b013e328353bb6e.
- [4] LASSMANN, M. - NOSSKE, D. Dosimetry of ^{223}Ra -chloride: dose to normal organs and tissues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. January 2013, 40, 2, s. 207_212. doi: 10.1007/s00259-012-2265-y.
- [5] NILSSON, S. et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clinical Cancer Research*. June 2005, 11, 12, s. 4451-4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
- [6] PACILIO, M. et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (^{223}Ra)-dichloride. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. January 2016, 43, 1, s. 21-33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.
- [7] PARKER, C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. July 2013, 369, s. 213_223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- [8] PHARMA, A. B. Xo_go (radium Ra 223 dichloride) solution for injection Summary of Product Characteristics (SmPC). Technical report, Bayer Pharma AG, 2016.

3. Odhad finančních a personálních nákladů pro uvažované metody

V případě zavádění dozimetrie do klinické praxe se nachází obor nukleární medicíny v ČR prakticky na úplném začátku. Při zavádění dozimetrie pro kterýkoliv léčebný postup budou vždy vyžadovány prvotní investice do potenciálně chybějícího vybavení (investice do zavedení metody) a následně prostředky (personální, technické i finanční) pro provádění metody. Náklady budou vždy úměrné složitosti potřebné dozimetrie.

Například při radiojódové terapii diferencovaných karcinomů štítné žlázy může být/měla by být ve většině případů⁷ prováděna celotělová dozimetrie pomocí vhodného detektoru (Geiger-Müllerův, scintilační či jiný), který by umožnil spuštění opakovaného jednoduchého měření buď zaměstnanci, doprovodem pacienta či samotným pacientem. V případě vysokých terapeutických aktivit by bylo vhodné použít takové zařízení, které eliminuje zbytečný bezprostřední kontakt personálu s pacientem. Dozimetrie krve může být prováděna na základě odebraných vzorků měřených ve studnovém detektoru. Tato metoda je však k zvážení vzhledem k nutnosti opakovaných odběrů i při vysoké aktivitě v těle pacienta (ozáření personálu, rizika odběrů pro pacienta).

Dozimetrie na základě kvantitativního zobrazování (tzv. image based dosimetry) vyžaduje dostupnost potřebného zobrazovacího vybavení, které umožní zobrazování i při vysokých aktivitách v těle pacienta. Pravidelně musí být ověřovány některé parametry zobrazovacích systémů, které se při běžných kontrolách kvality neprovádí (partial volume efekt, linearita odezvy na aktivitu v obraze, kalibrační koeficient, objemová závislost). Objem léčených lézí či zájmových tkání je možné stanovit ultrazvukem, SPECT/CT či PET/CT.

Zásadní limitující podmínka z hlediska možnosti provedení dozimetrie je však počet léčených pacientů. Pracoviště s menším počtem pacientů za měsíc (10-20) nebudou mít problém postupně zavádět postupy tak, aby se prováděla dozimetrie u všech pacientů. Pracoviště s větším počtem léčených pacientů (10 a více za týden) nebudou mít pravděpodobně dostatečnou přístrojovou kapacitu (potřeba vyčlenění nové vyšetřovny, nákup nové gamakamery). Na základě zkušeností z FN Motol je u dozimetrie pacientů s karcinomem štítné žlázy reálně možné zvládnout měření maximálně u 5-8 pacientů za týden na 1 gama kameře (při zachování dalšího běžného provozu), tuto skutečnost je třeba brát v potaz v požadavcích na zavádění dozimetrie.

V sekci jsou dále uvedeny odhady počtu bodů výkonů a bodů pro jednotlivé léčby. Body jsou převzaty ze sazebníku výkonů (Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, 2017), který obsahuje reálné finanční náklady na dané vyšetření. Cenu bodu má nemocnice sjednanou s pojišťovnami a cena bodu je různá. Pohybuje se od 0,9 do 1,1 Kč za bod. Odhady finančních nákladů nepočítají s finančními náklady na diagnostické radiofarmakum, ale pouze s přístrojovým časem a vyhodnocením.

⁷ Aktuálně je většina pacientů léčena jednou až dvakrát bez znalosti alespoň hrubého odhadu celotělové dávky, což může být užitečné při následných retrospektivních studiích a hodnocení možnosti indukce sekundárních malignit.

3.1 ¹³¹I NaI léčba benigních onemocnění štítné žlázy

Plánování					
radiofarmakum			¹³¹ I (7 MBq)		
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	5	361	177	2 690	50
sonda - aku	5	152		760	25
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet SPECT				7 220	70
Součet sonda				1 760	25
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	5	361	177	2 690	50
sonda - aku	5	152		760	25
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet SPECT				7 220	70
Součet sonda				1 760	25
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.2 ¹³¹I NaI léčba karcinomů štítné žlázy

Plánování					
radiofarmakum			¹³¹ I (70-185 MBq)		
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	5	361	177	2 690	50
sonda - celotělo	1	2 239		2 239	35
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				9 459	105
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	5	361	177	2 690	50
sonda - celotělo	1	2 239		2 239	35
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				9 459	105
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.3 ⁹⁰Y léčba Non-Hodgkinova lymfomu (Zevalin®)

Plánování					
radiofarmakum			¹¹¹ In-ibritumomab (180-185 MBq)		
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT	2	2 191	353	5 088	40
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				6 088	40
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	5	1 114	177	6 455	100
PET/CT	5	14 070	353	72 115	100
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet WB				7 455	100
Součet PET				73 115	100
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.4 ⁹⁰Y léčba hepatocelárních tumorů

Plánování					
radiofarmakum			^{99m} Tc-MAA (120-180 MBq)		
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	2	1 372	177	3 098	20
WB	1	1 114	177	1 291	20
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				8 919	60
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
statika	2	1 372	177	3 098	20
WB	1	1 114	177	1 291	20
PET/CT	1	14 070	353	14 423	20
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet SPECT				8 919	60
Součet PET				15 423	20
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.5 ¹³¹I mIBG léčba neuroblastomů

Celotělová dozimetrie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
sonda - celotělo	1	2 239		2 239	35
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				3 239	35
<i>provádí klinický rad. fyzik, radiologický asistent</i>					
Dozimetrie léze					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
WB	4	1 114	177	5 164	80
SPECT	2	2 191	353	5 088	40
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet SPECT				14 782	140
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.6 ¹³¹I mIBG léčba neuroendokrinních tumorů u dospělých

Celotělová dozimetrie					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
sonda - celotělo	1	2 239		2 239	35
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				3 239	35
<i>provádí klinický rad. fyzik, radiologický asistent</i>					
Dozimetrie léze					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
SPECT/CT	1	3 177	353	3 530	20
WB	4	1 114	177	5 164	80
SPECT	2	2 191	353	5 088	40
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet SPECT				14 782	140
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.7 ¹⁷⁷Lu značené radiopeptidy léčba neuroendokrinních onemocnění dospělých

Plánování s ¹¹¹ In nebo ^{99m} Tc					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	2	1 114	177	2 582	40
SPECT/CT	4	3 177	353	14 120	80
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				17 702	120
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Plánování s ⁶⁸ Ga					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
PET/CT	1	14 070	353	14 426	20
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				15 423	20
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Plánování s ⁶⁴ Cu					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
PET/CT	3	14 070	353	43 269	60
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				44 269	60
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

Terapie – 1. aplikace					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	5	1 114	177	6 455	100
SPECT/CT	6	3 177	353	21 180	120
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				28 635	220
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie – ostatní aplikace					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	2	1 114	177	2 582	40
SPECT/CT	2	3 177	353	7 060	40
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				10 642	80
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

3.8 Radiosynovektomie

Dozimetrie se neprovádí, pouze nutné zkontrolovat aplikaci na gamakameře (viz. výkon 47123 dle Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami 2017).

3.9 Léčba kostních metastáz

Dozimetrie se neprovádí, pouze nutné zkontrolovat aplikaci na gamakameře (viz. výkon 47267 a 47119 dle Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami 2017).

3.10 ²²³Ra léčba kostních metastáz kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Terapie – 1. aplikace					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	5	1 114	177	6 455	100
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				7 455	100
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					
Terapie – ostatní aplikace					
co	kolik	body/úkon	vyhodnocení/úkon	celkem bodů	čas [min]
WB	5	1 114	177	6 455	100
dozimetrie	1		1 000	1 000	
Součet				7 455	100
<i>provádí klinický rad. fyzik, lékař s atestací v NM, radiologický asistent</i>					

4. Návrh použitelných metod aplikovatelných v ČR

V České republice je v zásadě možné provést dozimetrii u jakéhokoliv jednotlivého pacienta. Problémem zůstává, že u některých typů terapií není jasná minimální terapeutická dávka v léčené tkáni, případně neexistuje jednotný postup pro provedení dozimetrie a následné stanovení dávky. K dispozici je nově i SW řešení někdy od výrobců gama kamer a PETů (SIEMENS), jindy od jiných subjektů (HERMES), který je prezentován na větších konferencích nukleární medicíny.

4.1. ¹³¹I NaI léčba benigních onemocnění štítné žlázy

Je možné adaptovat aktuální doporučení EANM s relativně dostupným vybavením (scintilační sonda, gama kamera s kolimátory pro vysoké energie). Je možné provádět i rozšířenou verzi dozimetrie (SPECT/CT, SPECT). Nejdůležitější je dozimetrie léčené tkáně štítné žlázy, celotělové měření může být doplňkové.

4.2 ¹³¹I NaI léčba karcinomů štítné žlázy

Je možné adaptovat aktuální doporučení EANM s dostupným vybavením (gama kamera s kolimátory pro vysoké energie). Je možné provádět dozimetrii léze na základě planárních snímků i rozšířenou verzi dozimetrie volumetricky (SPECT/CT, SPECT, PET/CT), dá se vycházet ze zahraničních studií a ze zkušeností v ČR. Problém je přesnost stanovení hmotnosti lézí. Svůj význam má, jak celotělová dozimetrie, tak dozimetrie lézí, případně dozimetrie neléčených tkání.

4.3 ⁹⁰Y léčba Non-Hodgkinova lymfomu (Zevalin®)

Nebyl prokázán vztah mezi dávkou a výsledkem léčby, možná i v důsledku komplikovaného provedení dozimetrie. Není možné říct, že by byla dozimetrie nemožná a zcela bez přínosu, má cenu se jí zabývat, výsledek je však spekulativní.

4.4 ⁹⁰Y léčba hepatocelulárních tumorů

Studie prokázaly korelaci mezi výsledky léčby a absorbovanou dávkou. Plánování je proveditelné a nutné, aby nedošlo k ohrožení pacienta. Verifikace je žádoucí. Existují doporučení EANM⁸, ale problematika se rychle vyvíjí, proto je nutné pracovat i s aktuální literaturou. Nejlepší je provádění dozimetrie pomocí PET/CT (po terapii).

4.5 ¹³¹I mIBG léčba neuroblastomů

Existuje jen obecně respektovaný požadavek na maximalizaci podané aktivity při nepřekročení 4-5 Gy celotělově při léčbě v tzv. MATIN protokolu. Provádění celotělové dozimetrie je proto žádoucí. Provedení dozimetrie léze je technicky možné stejně jako plánování, problémem je, že vzhledem k věku pacientů (obvykle do 5 ti let) a jejich zdravotnímu stavu je obtížně realizovatelné (potřeba anestezie). Existují EANM doporučení (2008) na provádění léčby včetně zmínění možnosti eskalace dávky při zavedení dozimetrie⁹. Je však potřeba zohlednit aktuální dostupnou literaturu.

⁸ GIAMMARILE, Francesco, Lisa BODEI, Carlo CHIESA, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2011, 38(7), 1393-1406 [cit. 2017-04-20]. DOI: 10.1007/s00259-011-1812-2. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-011-1812-2>

⁹ GIAMMARILE, Francesco, Arturo CHITI, Michael LASSMANN, Boudewijn BRANS a Glenn FLUX. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2008, 35(5), 1039-1047 [cit. 2017-05-05]. DOI: 10.1007/s00259-008-0715-3. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-008-0715-3>

4.6 ^{131}I mIBG léčba neuroendokrinních tumorů u dospělých

Je možné obecně postupovat jako u léčby neuroblastomů. V případě opakovaného podávání, je vhodné provádět celotělovou dozimetrii, která by umožnila eskalaci podávané aktivity v následující terapii. Vztah mezi absorbovanou dávkou a efektem léčby byl pozorován. Celotělová dozimetrie by měla být základem. Dozimetrie lézí je vhodná, problémem jsou vysoké aktivity v léčených oblastech krátce po aplikaci léčebné aktivity. Plánování je principiálně možné s použitím nižších aktivit terapeutické látky.

4.7 ^{177}Lu značené radiopeptidy léčba neuroendokrinních onemocnění dospělých

Chybějící radiofarmaka pro plánování (^{68}Ga , ^{64}Cu), resp. povolení. Aktuálně jsou uznávány omezení dávky v ledvinách a kostní dřeni. Chybí RBE modely – limitující dávky jsou z radioterapie, jsou zbytečně nízké.

4.8 Radiosynovektomie

Prozatím chybí korelace mezi absorbovanou dávkou a výsledky léčby. Kvantitativní zobrazování zejména u ^{90}Y je komplikované, ale ne nemožné. Není známa vhodná metoda plánování (potřeba výzkumu). Důležité je provedení scintigrafie po aplikaci pro prokázání neuvolňování radionuklidu z kloubního pouzdra.

4.9 Léčba kostních metastáz

Jedná se o paliativní léčbu. Výsledný efekt spočívá v tlumení bolesti, byť byly pro některá radiofarmaka prokázány reakce metastáz na absorbovanou dávku. Provádění dozimetrie je reálně omezeno zdravotním stavem pacientů postupujících léčbu, byť by bylo minimálně vhodné ověřit distribuci radiofarmaka kvůli možné myelotoxicitě či nedostatečné akumulaci schopnosti.

4.10 ^{223}Ra léčba kostních metastáz kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Tato terapie je poměrně nová, vztah mezi dávkou a efektem léčby nebyl jednoznačně prokázán. Provedení dozimetrie představuje výzvu obdobnou jako u dalších kostních metastáz, avšak bez dozimetrie a sledování možné myelotoxicity nebude možné léčbu případně eskalovat. Vhodné je vycházet z posledních rozsáhlejších studií a provádět případně celotělové zobrazování. Nevýhodou může být zdravotní stav pacientů.

Závěr

Terapie otevřenými radionuklidovými zářiči zaznamenává významné rozšíření, dochází ke studiu a zavádění nových typů terapií. Spolu s novými typy radioterapie je však potřeba nezapomínat na ty, které jsou již zavedené a byť je to komplikované, mnohými označováno i za zbytečné, je stále na místě se jimi zabývat a stanovit podmínky plně individualizované léčby i s použitím dozimetrie. Je možné, že v některých případech nebude dozimetrie výrazným posunem vpřed, ale to není možné zjistit, pokud se o to někdo nepokusí.