

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

David Svoboda

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

David Svoboda

Studijní obor: Radiologický asistent B5345R010

**MOŽNOSTI VYUŽITÍ METOD NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY V LÉČBĚ
NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

PLZEŇ 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 22.3.2016.

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování

Děkuji MUDr. Tomášovi Svobodovi, Ph.D. za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů nezbytných k vypracování této bakalářské práce. Dále děkuji panu prof. MUDr. Petru Vlčkovi, CSc. a panu MUDr. Alexandru Malánovi za cennou pomoc a poskytnuté materiály.

Anotace

Příjmení a jméno: Svoboda David

Katedra: Katedra záchranářství a technických oborů

Název práce: Možnosti využití metod nukleární medicíny v léčbě nádorových onemocnění

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

Počet stran – číslované: 59

Počet stran – nečíslované: 15

Počet titulů použité literatury: 22

Klíčová slova: nukleární medicína, radionuklidová terapie, radioterapie, nádorové onemocnění, prostata, štítná žláza, játra, metastáza

Souhrn:

Nukleární medicína zahrnuje celou škálu možností diagnostiky, týkající se hlavně nádorových onemocnění. V současnosti se však do popředí dostává i její význam z hlediska terapeutického. Dosud neexistuje názorný souhrn, který by celistvě zmapoval možnosti nukleární medicíny v terapii nádorů, práce jsou cíleny pouze na jednu ze sledovaných oblastí. Tato práce je zaměřena na představení terapeutických metod nukleární medicíny, které se v současnosti používají, a to jak z hlediska teoretického, tak i praktického.

Annotation

Surname and name: Svoboda David

Department: Department of paramedical rescue work and technical studies

Title of thesis: The possibilities of using methods of nuclear medicine in cancer treatment

Consultant: MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

Number of pages – numbered: 59

Number of pages – unnumbered: 15

Number of literature items used: 22

Keywords: nuclear medicine, radionuclide therapy, radiotherapy, cancer disease, prostate, thyroid, liver, metastasis

Summary:

Nuclear medicine offers a large variety of diagnostic possibilities regarding mainly cancer diseases. However, it's therapeutical impact is currently more and more on the front turner. Any illustrative summary doesn't exist till now covering entire possibilities of nuclear medicine in cancer treatment; available work commonly focuse on one of the observed areas only. This work is aimed to introduce therapeutical methods of nuclear medicine currently used from theoretical as far as from practical point of view, too.

OBSAH

ÚVOD.....	10
TEORETICKÁ ČÁST	12
1 NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA	12
1.1 VZNIK A VÝVOJ	13
1.2 RADIOFARMAKA	13
1.3 METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY	14
1.3.1 <i>Scintigrafie</i>	14
1.3.2 <i>Emisní tomografie</i>	15
1.3.3 <i>Hybridní metody</i>	16
1.4 VÝHODY A NEVÝHODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY	16
1.4.1 <i>Výhody</i>	16
1.4.2 <i>Nevýhody</i>	17
2 RADIOTERAPIE.....	18
2.1 VZNIK A VÝVOJ	18
2.2 KLINICKÉ APLIKACE RADIOTERAPIE	19
2.2.1 <i>Kurativní radioterapie</i>	19
2.2.2 <i>Adjuvantní radioterapie</i>	20
2.2.3 <i>Neoadjuvantní radioterapie</i>	20
2.2.4 <i>Paliativní radioterapie</i>	20
2.2.5 <i>Nenádorová radioterapie</i>	21
2.3 RADIOTERAPIE A OSTATNÍ LÉČEBNÉ MODALITY	21
2.4 ZÁKLADNÍ DĚLENÍ RADIOTERAPIE	22
2.4.1 <i>Teleterapie</i>	22
2.4.2 <i>Brachyterapie</i>	26
3 RADIAČNÍ OCHRANA	29
3.1 DRUHY OZÁŘENÍ.....	29
3.2 VELIČINY POUŽÍVANÉ V RADIAČNÍ OCHRANĚ	29
3.2.1 <i>Dávka (D)</i>	29
3.2.2 <i>Ekvivalentní dávka (H_T)</i>	29
3.2.3 <i>Efektivní dávka (H_E)</i>	30
3.3 VZTAH DÁVKY A BIOLOGICKÉHO ÚČINKU	30
3.3.1 <i>Stochastické účinky</i>	31
3.3.2 <i>Deterministické účinky</i>	31
3.4 PRINCIPY RADIAČNÍ OCHRANY	32

3.5	RADIAČNÍ OCHRANA PRACOVNÍKŮ.....	32
3.5.1	<i>Základní zásady ochrany</i>	32
3.5.2	<i>Kategorizace pracovišť</i>	33
3.5.3	<i>Limity ozáření</i>	34
3.5.4	<i>Sledované a kontrolované pásmo</i>	34
3.5.5	<i>Kategorizace pracovníků</i>	35
3.5.6	<i>Osobní dozimetrie</i>	35
3.6	RADIAČNÍ OCHRANA PACIENTŮ.....	35
4	VYUŽITÍ OTEVŘENÝCH ZÁŘIČŮ V TERAPII ZHOUBNÝCH NÁDORŮ	37
4.1	PRINCIPY TERAPIE OTEVŘENÝMI ZÁŘIČI.....	37
5	TERAPEUTICKÉ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY.....	39
5.1	LÉČBA MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY JODIDEM SODNÝM ¹³¹ I.....	39
5.2	TERAPIE KARCINOMU PROSTATY LÉČIVÝM PŘÍPRAVKEM XOFIGO	40
5.3	LÉČBA JATERNÍCH KARCINOMŮ A METASTÁZ TRANSARTERIÁLNÍ RADIOEMBOLIZACÍ	41
	PRAKTICKÁ ČÁST.....	43
6	CÍLE PRÁCE	44
7	VÝZKUMNÉ OTÁZKY	44
8	KAZUISTIKY.....	45
8.1	KAZUISTIKA 1.....	45
8.2	KAZUISTIKA 2.....	49
8.3	KAZUISTIKA 3.....	52
8.4	KAZUISTIKA 4.....	56
8.5	KAZUISTIKA 5.....	61
	DISKUZE.....	66
	ZÁVĚR	68
	LITERATURA A PRAMENY.....	69
	SEZNAM ZKRATEK.....	71
	SEZNAM TABULEK.....	73
	SEZNAM OBRÁZKŮ	74

ÚVOD

Jako téma bakalářské práce jsem zvolil využitelnost metod nukleární medicíny v terapii zhoubných nádorových onemocnění, které jsem představil pomocí jednotlivých kazuistik.

Nukleární medicína skýtá v dnešní době celou řadu diagnostických možností, kterým se metody běžných konvenčních zobrazovacích postupů nemohou v určitých ohledech rovnat. V současnosti se však do popředí dostává i její význam z hlediska terapeutického, který přináší velmi pozitivní výsledky. Dosud neexistuje názorný souhrn, který by celistvě zmapoval možnosti nukleární medicíny v terapii nádorů, práce jsou cíleny pouze na jednu ze sledovaných oblastí.

Na počátku vztahu nukleární medicíny a radioterapie bylo především využití výsledků provedených diagnostických vyšetření pro potřeby plánování léčby zářením. Jednalo se tedy spíše o přenos dat. Současné znalosti však umožnily rychlý rozvoj metod nukleární medicíny, které mohou mít i efekt terapeutický a tudíž napomáhat účinku klasické radioterapie nebo se stát jejím alternativním řešením. Tato bakalářská práce odráží nynější možnosti nukleární medicíny nabízející ovlivnění rozsahu nádorových onemocnění, jakožto nové léčebné modality.

V teoretické části se věnuji obecné charakteristice nukleární medicíny a radioterapie, od jejich samotného vzniku až po dnešní pokročilé diagnostické a terapeutické metody. Čtenáři se zde také seznámí se základními informacemi o radiační ochraně, která provází radiologické pracovníky při každodenním výkonu jejich povolání. Čtvrtá kapitola popisuje principy terapie nukleární medicíny a odůvodňuje její využitelnost v léčbě nádorových onemocnění. V poslední kapitole představuji tři vybrané terapeutické metody nukleární medicíny, kde popisuji případy a indikace, u kterých se využívají, prostředky, se kterými pracují a způsoby, kterými léčivé látky interagují s nádorovou tkání.

Praktickou část jsem zpracoval kvalitativním výzkumem pomocí kazuistik. Našimi klienty jsou pacienti, u nichž probíhá nebo již proběhl terapeutický zákrok ve smyslu léčby nádorového onemocnění postihujícího jednu ze tří námi sledovaných oblastí, tedy játra,

štítnou žlázu a prostatu. Poukazuji zde na celkovou využitelnost terapeutických metod nukleární medicíny v léčbě nádorových onemocnění jako vhodnou alternativu k radioterapii.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Nukleární medicína

V tomto interdisciplinárním odvětví medicíny, jež se využívá jak k diagnostice, tak i k terapii různých onemocnění, se prolíná fyzika, matematika, elektronika, radiologie, radiobiologie a medicína. Principem nukleární medicíny je cílená aplikace radiofarmaka přímo do těla pacienta, k čemuž se volí cesta intravenózní, inhalační, perorální nebo intradermální, kdy množství radiofarmaka je nejčastěji odvozeno od pacientovy hmotnosti. Jedná se tedy o obor využívající především metod *in vivo*, čímž se liší od ostatních zobrazovacích technik využívajících vnějších zdrojů rentgenového záření, které po průletu tělem pacienta dopadá na zobrazovací systém. Jednotlivá radiofarmaka se rozlišují podle typu tkáně či orgánu, kde jsou po aplikaci vychytávány a jejich záření je detekováno scintilačními kamerami. Na podkladě detekce posléze vznikají požadované snímky. (1) (2)

Zatímco klasické zobrazovací metody, jako je RDG, CT či MR, dokáží zobrazit pouze anatomickou strukturu vyšetřovaných tkání, nukleární medicína poskytuje také možnost sledovat fyziologické a biologické změny a umožňuje tak odhalit případné probíhající choroby, a to již v jejich prvotních stádiích. (2)

Radionuklidy o nižších energiích jsou vhodné k odhalení nádorového bujení a k určení jeho polohy, a to často výrazně dříve, než je dosaženo hranice detekce tohoto procesu klasickými radiodiagnostickými metodami. Radionuklidy o vyšších energiích jsou pak předurčeny k destrukci nádorových buněk. (1) (2)

Množství záření emitovaného radiofarmaky je při běžných zobrazovacích metodách úměrné, mnohdy dokonce menší, než dávka obdržená při diagnostice rentgenovým zářením. V tomto případě lze tedy detailně vyšetřit jinak velmi náchylné oblasti, a to bez jakéhokoli invazivního zásahu či nutnosti podstoupení operace. Nukleární medicínu a její zobrazovací postupy lze tedy považovat za jeden z nejbezpečnějších způsobů diagnostiky, porovnáme-li diagnostickou výtěžnost a radiační zátěž pacienta. (2)

1.1 Vznik a vývoj

Samotný vznik nukleární medicíny není přesně datován, avšak mnozí z badatelů se shodují na jejím zrodu počátkem dvacátého století. Klinický rozmach nukleární medicíny nastává na počátku padesátých let minulého století. (2)

S přibývajícimi vědomostmi ohledně biochemických pochodů v lidském těle se začaly používat první radioaktivní prvky za účelem tyto procesy „vystopovat“, což vedlo k dramatickému průlomů v dosavadních možnostech lékařské diagnostiky. Po roce 1960 zaznamenal význam nukleární medicíny fenomenální nárůst. Zpočátku se její techniky zaměřovaly na měření průtoku krve do plic a na sledování takzvaných nádorových „hot spotů“. V roce 1971 byla nukleární medicína Americkou lékařskou asociací uznána jako samostatná lékařská specializace a v následujících letech již bylo možné pomocí jejích procedur zobrazit orgány, jako jsou játra, slezina, mozek či gastrointestinální trakt. V osmdesátých letech dvacátého století se radiofarmaka začala upravovat pro účely kritičtějších diagnóz, jako byly srdeční choroby a nádory. Zároveň byly vyvinuty sloučeniny (monoklonální protilátky a fluoro-deoxy-glukóza), které umožňovaly, aby se radioaktivní prvky dostaly na místo určení, tedy přímo do nádorových buněk v cílových orgánech. (1) (3)

Po téměř třiceti letech výzkumu, testování a zdokonalování v míře rozlišení a citlivosti zobrazovacích systémů, byla od roku 1990 zavedena do praxe pozitronová emisní tomografie (PET). Tato zobrazovací metoda, využívající fotonů emitovaných pozitrony, přinesla možnost vyhotovovat detailnější snímky ve 3D zobrazení a i přes značný technologický pokrok u CT či MR se stala jedním z nejvýznamnějších nástrojů pro diagnostické zobrazování vůbec. (2)

V současnosti jsou již dostupná hybridní vyšetření, jako je PET/CT nebo PET/MR, jejichž principem je fúze techniky PET a CT/MR. Výsledkem je snímek zobrazující jak anatomickou strukturu vyšetřované oblasti, tak i metabolickou aktivitu a přináší tak neocenitelné informace o nádorových a jiných metabolických onemocněních. (1)

1.2 Radiofarmaka

Jako radiofarmakum označujeme přípravek skládající se z jednoho nebo více radionuklidů a takzvaného „traceru“, jež představuje neradioaktivní látku se specifickou farmakokinetikou, která zajistí správné místo akumulace. Pro diagnostiku se z hlediska radiační ochrany využívají radiofarmaka emitující záření gama s krátkým poločasem rozpadu.

K terapii jsou nejvíce vhodné alfa a beta zářiče se záměrem dosáhnout v cílové tkáni co nejvyššího biologického účinku. (1) (4)

Radiofarmaka, patřící k otevřeným zářičům, mohou být tvořena buď samotnými radionuklidy, jako je například jodid sodný ^{131}I , nebo je radionuklidem označena sloučenina, která upravuje vlastnosti výsledného radiofarmaka na podkladě diagnostických požadavků. (4)

V současnosti se na odděleních nukleární medicíny převážně připravují radiofarmaka individuálně, přičemž se běžně používá označení $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (metastabilní technecium). Tento čistý gama zářič určený pro scintigrafii vzniká na základě přeměny mateřského radionuklidu molybdenu ^{99}Mo v generátoru, odkud je posléze získán elucí fyziologickým roztokem. (4)

Zařízení, ve kterém se vyrábějí radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii, se nazývá cyklotron. Nejčastějším radionuklidem je v tomto případě fluor ^{18}F , jehož poločas rozpadu činí 110 minut. Z tohoto důvodu jsou cyklotrony umísťovány tak, aby jednotlivá oddělení byla dosažitelná za kratší dobu, než je právě jeden poločas přeměny. (5)

Radiofarmaka pro Oddělení nukleární medicíny ve FNL Plzeň jsou dopravována z Ústavu jaderného výzkumu v Řeži u Prahy. V některých případech mají PET centra své vlastní cyklotrony. Použití ostatních pozitronových radionuklidů je omezeno velmi krátkým poločasem rozpadu.

Při individuální výrobě radiofarmak je nutné řídit se striktními pravidly, což zahrnuje absolutní sterilitu při přípravě v prostorách splňujících čistotu třídy A a podrobení radiofarmaka výstupní kontrole kvality. (1) (5)

1.3 Metody nukleární medicíny

1.3.1 Scintigrafie

Název této metody, která slouží především k zobrazení funkce různých tkání, je odvozen od scintilačního detektoru, kde po absorpci gama záření emitovaného radiofarmaky nastává takzvaná scintilace, tedy řada světelných záblesků, jež jsou dále zpracovávány a vyhodnocovány. Scintigrafické snímky poté zobrazují polohu radiofarmak v těle pacienta. (1)

Z časového pohledu dělíme scintigrafii na statickou, pomocí níž lze sledovat aktuální rozložení radiofarmaka v organismu, a dynamickou, která umožňuje zachytit změny radiofarmaka v čase. U statické scintigrafie se snímky obvykle pořizují s určitým časovým odstupem, kdežto u dynamické se začíná snímkovat ihned po podání radiofarmaka. Z hlediska geometrického rozlišujeme dále dva typy scintigrafie, a to planární, při níž dochází k zobrazení daného orgánu na dvojrozměrném snímku vyhotoveném jednou projekcí, a tomografickou, kdy se vyšetřovaná oblast zobrazí v řezech zkonstruovaných z mnoha projekcí. (1) (2)

1.3.2 Emisní tomografie

Emisní tomografií se rozumí tomografické zobrazení ve scintigrafii, tedy zobrazení v řezech, při němž dochází k detekci záření emitovaného radioaktivním zdrojem uvnitř vyšetřovaného objemu. Dělí se na jednofotonovou emisní tomografii (SPECT) a pozitronovou (dvoufotonovou) emisní tomografii (PET). (1) (4)

SPECT

Jedná se o techniku vycházející z dvojrozměrné planární scintigrafie, která je však díky pohyblivosti scintilační kamery schopná vytvářet snímky ve 3D kvalitě. Zobrazuje rozložení radiofarmaka v zájmové oblasti těla a umožňuje sledovat zdejší funkční a metabolické změny. (1)

Oproti planární scintigrafii je u tohoto vyšetření několikanásobně vyšší kontrast obrazu, což je dáno tím, že jde pouze o obraz zvolené vrstvy, jehož kvalita není narušena zářením z tkáňového pozadí. Nevýhodou může naopak být horší prostorová rozlišovací schopnost, větší šum a delší doba trvání vyšetření. (1) (4)

PET

Detekované páry záření gama (dva anihilační fotony) jsou u této zobrazovací techniky, která je tomografickou metodou sama o sobě, zkonstruovány počítačovým systémem v trojrozměrné snímky, zaměřující-se na funkční procesy probíhající v zájmových oblastech a zobrazující různé tkáně na základě „ochoty“ zadržovat v sobě radioaktivní látku. (1) (4)

V devadesáti procentech případů bývá u tohoto vyšetření nosičem radionuklidu, kterým je fluor-18, modifikovaná molekula glukózy. Zkratka chemického názvu výsledné sloučeniny (2-fluor-2-deoxy-D-glukóza) je známa jako ^{18}F -FDG. Glukózu zcela běžně využívají buňky na produkci energie, a právě to činí pozitronovou emisní tomografií velmi významnou a hojně používanou diagnostickou metodou hlavně v onkologické praxi. Rychle proliferující nádorové buňky mají zvýšenou metabolickou potřebu, z čehož vyplývá větší množství ^{18}F -FDG, která se v nich koncentruje. Na snímcích se poté jeví kontrastně od okolních struktur. K dalším používaným radiofarmakům patří například ^{18}F -FLT (^{18}F -3'-deoxy-thymidin) či ^{18}F -fluorocholin (fluoromethyl-(^{18}F)-dimethyl-2-hydroxyethyl-amonný). (1) (4)

Mimo onkologie se využití PET rozšířilo také v neurologii a kardiologii. (4)

1.3.3 Hybridní metody

Nukleární medicína oplývá sice jedinečnou možností detailně sledovat fyziologické a biologické procesy probíhající v organismu, postrádá však morfologický aspekt, který je podstatný pro přesnou lokalizaci případných lézí. Hybridní systémy představují propojení metod nukleární medicíny, jako je PET a SPECT, s konvenčními radiodiagnostickými metodami CT a v současné době nově také MR. Výsledkem jsou tak metody, jejichž předností je nejen vysoká senzitivita, ale také specifita a schopnost orientovat se v prostoru. (2)

1.4 Výhody a nevýhody nukleární medicíny

1.4.1 Výhody

- **Detailnost a přesnost** – metody nukleární medicíny skýtají možnost provádět jinak náročné postupy šetrněji a bezpečněji pro pacienta a dokáží tak vyšetřit i ta nejcitlivější místa při poskytnutí velmi detailních informací. Pacient zde není vystavován žádným invazivním zásahům, a tedy ani rizikům s nimi spjatými, najde proto uplatnění také v pediatrii. (21)
- **Včasné odhalení** – díky dnešním pokročilým technologiím a zvláště hybridním metodám nukleární medicíny jsou lékaři schopni zachytit onemocnění ještě předtím, než se klinicky projeví. (21)
- **Dodatečná úprava plánu** – nukleární medicína rozšiřuje možnosti léčby pro onkologické pacienty léčené chemoterapií nebo radioterapií. Pro některé z nich to znamená

kompletní změnu léčebného algoritmu a často výrazně odlišnou prognózu onemocnění.
(21)

1.4.2 Nevýhody

- **Zdravotní rizika** – výkony spojené s nukleární medicínou využívají ionizujícího záření, které má při vyšších dávkách negativní vliv na organismus. Nejrizikovějšími skupinami jsou děti, těhotné ženy a staří lidé, u nichž je v případě rizika vyšší expozice záření raději zvolena jiná diagnostická metoda. (21)
- **Zobrazení pouze živé tkáně** – protože je distribuce radiofarmaka a jeho následná detekce závislá na metabolických pochodech tkáně, nekrotická tkáň se jednoduše nezobrazí. (21)
- **Cena** – ne každý institut si může dovolit své vlastní oddělení nukleární medicíny, obzvláště pro jeho velmi vysoké pořizovací náklady a složitou údržbu. (1)

2 Radioterapie

Radioterapie neboli v samotných počátcích léčba rentgenovým zářením je již více než 100 let nedílnou součástí léčebného procesu u nádorových, ale také některých nenádorových onemocnění. Princip spočívá v ozáření pacientova těla vysokoenergetickým ionizujícím nebo méně často neionizujícím zářením, které má za následek poškození molekuly DNA v ozařovaných buňkách vedoucí k jejich smrti. Tento fakt však platí nejen pro buňky nádorové, ale také pro zdravé tkáně nacházející se v okolí cílového objemu, a proto je zde riziko vzniku vedlejších účinků. V souvislosti s efekty záření na tkáň, ať už žádoucími či nežádoucími, vznikl obor radiobiologie, který je považován za základní stavební složku radiační onkologie. (6) (10)

2.1 Vznik a vývoj

Počátek radioterapie je spojován s objevem rentgenového záření, o který se 8. listopadu 1895 zasloužil Wilhelm Conrad Röntgen. Ve své následné publikaci zmínil sice vynikající diagnostické využití tohoto záření, nezmínil však možný přínos v oblasti terapie, o němž v této fázi ani nemohl uvažovat. (6)

Nicméně po uplynutí pouhých dvou měsíců od vydání Röntgenovy publikace bylo v roce 1896 rentgenové záření poprvé použito k terapeutickým účelům, kdy s ním Emil Grubbe ozařoval nádor prsu s dosažením velmi dobrých výsledků. Slůvko „poprvé“ je v tomto případě často zpochybňováno, poněvadž první publikace o tomto převratném zákroku vyšla až po šesti letech. Velkou částí Grubbeho výroků se však řídí i radioterapie současnosti. (6)

Francis Williams vydal v roce 1901 publikaci zabývající se případem pacienta s nádorem rtu, u něž proběhla úspěšná kompletní léčba rentgenovým zářením. V následujících letech se další vyléčení pacienti se zhoubnými nádory začali objevovat také v Evropě. O příchodu dvacátého století tedy můžeme mluvit jako o nástupu nové éry léčby onkologických pacientů. (6)

První ozařovací kúry se pochopitelně neobešly bez nedostatků, v tomto případě se jednalo o značné vedlejší účinky, způsobené hlavně jednorázovým ozářením pacienta dávkou o vysoké energii. Proto v roce 1914 přišla idea zaměřená na frakcionační režimy, které měly za úkol jednotlivou dávku rozložit na více po sobě jdoucích dávek o menších

energiích. Claudius Regaud poté v roce 1922 definitivně potvrdil, že frakcionační režimy výrazně zredukovaly počet nežádoucích účinků při zachování stejné efektivity léčby, než tomu bylo doposud. (7)

V následujících desetiletích byl výzkum zaměřen především na vývoj silnějších zdrojů rentgenového záření. Zatímco ve dvacátých letech minulého století byly generátory schopny emitovat záření o energiích do 200 keV, o třicet let později tyto hodnoty s příchodem lineárního urychlovače dosahovaly již 8 MeV. V dnešní době je běžně používáno více druhů záření, ať již klasické fotonové, nebo elektronové či léčba zářením tepelným (hypertermická) a světelným (fotodynamická). Energetické hladiny fotonového záření urychlovačů se pohybují na třech úrovních, a to 6 MeV, 10 MeV a 18 MeV. Vyšší energie jsou u fotonového záření výhodnější z hlediska šetření kůže pacienta. Platí totiž, že čím vyšší energii záření použijeme, tím lépe penetruje do těla pacienta a kůže tak utrpí menší újmu. Elektrony mohou být urychleny až na energii přesahující i 20 MeV, v klinické praxi se však spíše využívají energie nižší nezatěžující tolik hluboko ležící struktury. (7)

Technologický pokrok rovněž ovlivnil možnosti cílení svazku záření, přičemž bylo dosaženo výrazného zlepšení v oblasti šetření zdravých tkání. (7)

2.2 Klinické aplikace radioterapie

2.2.1 Kurativní radioterapie

Zaměřuje se na úplné zlikvidování nádoru a vyléčení pacienta. Je primární volbou nádorové terapie, ale u některých typů onemocnění dosahuje ekvivalentních výsledků také ve spojení s další léčbou, nejčastěji chirurgickou. V případě lokalizace nádoru na těžko přístupných místech je tato radikální radioterapie vhodná jako alternativa k chirurgickému zákroku, což může přispět k možnému zachování daných orgánů (záchovný protokol u nádorů hrtanu, anu a dalších). (8)

Pacient podstupující kurativní radioterapii obdrží maximální dávku záření s pětiprocentní přijatelnou mírou závažných komplikací. Při standardní frakcionaci (2 Gy jedenkrát denně, pět dní v týdnu) je léčba ukončena obvykle do osmi týdnů. (8)

Indikací k radikální léčbě jsou například kožní tumory, karcinom prostaty či spinocelulární karcinom penisu, ale také gynekologické malignity, kde se kombinuje teleterapie s brachyterapií. (8)

2.2.2 Adjuvantní radioterapie

Jejím cílem je eradikovat možné mikroskopické zbytky choroby a zabránit tak jejímu šíření a recidivě. Obecně tak dochází ke zkvalitnění a prodloužení pacientova života. (8)

Nejčastěji se využívá po chirurgických zákrocích nebo po systémové léčbě. Oproti kurativní léčbě jsou aplikované dávky nižší, u gynekologických záležitostí opět není výjimkou propojení vnější a vnitřní radioterapie. (8)

2.2.3 Neoadjuvantní radioterapie

Záměrem neoadjuvantní neboli předoperační radioterapie je zmenšení velikosti nádoru, čímž lze dosáhnout jeho následné operability, nebo alespoň snížení náročnosti operace. K současnému snížení rizika diseminace onemocnění se do celého procesu zapojuje také chemoterapie. (8)

Indikacemi k předoperační léčbě jsou případy, u nichž byl klinicky prokázán její význam (například lokálně pokročilý karcinom rekta). (8)

2.2.4 Paliativní radioterapie

Primárně se paliativní léčba zabývá odstraněním či alespoň zmírněním příznaků, jež doprovázejí probíhající nádorové onemocnění. Prodloužení pacientova přežití je v tomto případě až na druhém místě. Paliativně se obvykle ozařují metastázy ve skeletu, mozku nebo v lymfatických uzlinách. Důvodem k ozařování jsou také potíže vzniklé na základě utlačení orgánů či krvácení. (8)

Podle rozsahu onemocnění a prognózy pacienta může být paliativní radioterapie použita jako prostředek k ovlivnění lokální kontroly nádoru s cílem prodloužit pacientovo přežití, a to i u pokročilých malignit. (8)

Aplikace paliativní léčby probíhá jen v několika málo frakcích o vyšších dávkách, například 10x3 Gy. Pacienti, u nichž se předpokládá jen krátké přežití, mohou být ozáření jednorázovou vysokou dávkou (6-8 Gy). (8)

2.2.5 Nenádorová radioterapie

Nenádorová terapie využívá protizánětlivých a analgetických účinků nízkoenergetického záření, které působí prospěšně při úlevě od příznaků některých onemocnění. Z hlediska možnosti výskytu pozdních nežádoucích účinků záření se k tomuto kroku přistupuje až po pečlivém prozkoumání všech ostatních alternativ léčby. Za nevhodné pacienty jsou považováni zejména mladí jedinci a ženy ve fertilním věku. (8)

V klinické praxi se s úspěchem setkala léčba zářením u degenerativních změn pohybového aparátu, jako je například patní ostruha, tenisový loket a jiné. (8)

Vyšší dávky záření se poté využívají v léčbě arteriovenózních malformací či jako prevence restenóz. (8)

2.3 Radioterapie a ostatní léčebné modality

Pro zefektivnění nádorové léčby je terapie zářením často doplňována jednou z dalších léčebných metod.

Nejběžněji se k tomuto účelu používá kombinace s chemoterapií, která může být aplikována před samotným ozařováním (neoadjuvantně), po ozáření (adjuvantně) nebo sekvenčně, tedy před i po ozařování. Ozařování za současného podávání cytostatik označujeme jako konkomitantní chemoradioterapii. Obecně je tak dosaženo zvýšené radiosenzitivity nádorových buněk, zároveň však narůstá riziko možných nežádoucích účinků a terapii je tak nutné provádět pouze na pracovištích, která jsou specializována na kombinovanou léčbu. Indikacemi k chemoradioterapii jsou malignity hlavy a krku, děložního hrdla, plic, slinivky a podobně. (9)

Dále může být s radioterapií propojena cílená biologická léčba. V klinické praxi se aplikují monoklonální protilátky, které blokací například extracelulární části růstového faktoru zapříčiňují sníženou schopnost nádorových buněk opravit subletální poškození. Pro nádorovou léčbu je rovněž velmi přínosný zvyšující se počet buněk v radiosenzitivní G2/M fázi buněčného cyklu a buněk, které přecházejí do apoptózy, což vede ke zpomalení repopulace a obecně k omezení nárůstu podílu klonogenních buněk v průběhu ozařování. Tento typ léčby najde uplatnění u pokročilých nádorů hlavy a krku. (6) (9)

Vhodná je rovněž kombinace radioterapie s hypertermií. Jak je známo, záření má na tkáň tím větší destrukční účinky, čím lépe je zásobena kyslíkem, a to z důvodu přítomnosti volných kyslíkových radikálů. Na druhou stranu zahřátím nádorové tkáně na teplotu v rozmezí od 41°C do 43°C je dosaženo poškození hypoxických oblastí, na které nemá ozařování téměř žádný vliv. Svým účinkem se tak obě metody doplňují a jsou vhodné zejména k lokální kontrole kožních a podkožních metastáz různých nádorů či recidiv po předchozí radioterapii. (9)

2.4 Základní dělení radioterapie

2.4.1 Teleterapie

Při takzvaném vnějším ozařování je do těla pacienta vpraveno vysokoenergetické záření z externího zdroje, kterým je většinou lineární urychlovač. Vzdálenost mezi zdrojem a ozařovaným objemem je obvykle 80-100 centimetrů. Post hlavního činitele při radioterapeutických metodách zaujímá rentgenové záření, avšak v některých případech lze použít také protony či elektrony. U ozářených buněk v cílovém objemu dochází k poškození DNA, což má za následek jak zpomalení či zastavení jejich proliferace, tak ideálně buněčnou smrt. DNA může být poškozena dvojitým typem, a sice přímo, nebo nepřímo, kdy k poškození dojde prostřednictvím volných kyslíkových radikálů. (10) (11)

Metody teleterapie jsou neinvazivní, není tedy přítomen žádný přímý kontakt mezi pacientem a uzavřenými zářiči, které se v těchto případech používají, a v průběhu léčby nezpůsobují bolest. Přesto se jako vedlejší produkt ozařování mohou objevit akutní či chronické nežádoucí účinky, které pacienta sužují. Naštěstí bývají povětšinou dočasného rázu a lze je medikamentózně kontrolovat. K omezení těchto nežádoucích efektů výrazně napomáhají frakcionované režimy umožňující rozložení celkové dávky na jednotlivé frakce o dávkách menších, zdravé buňky tak mají dostatek prostoru na svou obnovu, která probíhá rychleji, než u buněk nádorových. (10) (11)

2.4.1.1 Konformní radioterapie

Konformní radioterapie nebo také 3D-CRT je hojně využívaným typem radioterapie při léčebných procedurách. Při plánování terapie hrají důležitou roli CT, ale také MR nebo PET skeny, pomocí nichž lze pracovat ve 3D rozhraní. Dávku je poté možné distribuovat přesně do požadované oblasti postižené nádorem, čímž se šetří okolní zdravé tkáň.

K nejmodernějším konformním technikám patří radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a stereotaktická radioterapie. (11)

IMRT

Přístroje využívající radioterapii s modulovanou intenzitou svazku vymezují záření pomocí takzvaného *multileaf kolimátoru* (MLC) složeného ze 40 až 120 obvykle wolframových „lístků“. IMRT tak dovede přizpůsobit intenzitu jednotlivých svazků záření, určených pro danou ozařovanou oblast. Díky této technologii je možné velmi efektivně šetřit zdravé tkáně a orgány v blízkosti cílového objemu, který je ozařován hned z několika různých úhlů. Lze tak ozařovat nádory, které vyžadují nerovnoměrné rozložení dávky. Velmi důležitou součástí je také plánování, které zajistí správnou distribuci dávky, avšak proti 3D konformní radioterapii si vyžádá více času. (11)

IGRT

V případě změny polohy cílového objemu v závislosti na pohybu vnitřních orgánů, například střevní peristaltiky, dokáží současné ozařovací přístroje zpětně určit jeho novou polohu, a to přímo na lineárním urychlovači využitím verifikační metody IGRT (Image-Guided Radiotherapy). Nejčastější technikou IGRT je cone-beam CT skládající se z kilovoltážní rentgenky a dvou dimenzionálních detektorů, které při jedné 360° rotaci okolo pacienta pořídí řadu snímků, jež jsou dále rekonstruovány do výsledného trojrozměrného obrazu. (11)

Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie

Jedná se o radioterapeutické metody, jejichž hlavní předností je prudký spád dávky v okolí cílového objemu, a to zejména díky přesnému určení jeho polohy za využití trojrozměrného koordinačního systému a jedné ze zobrazovacích metod CT/MR. Z tohoto důvodu nalézají své uplatnění v terapii nitrolebních nádorů, karcinomu prostaty či časného nemalobuněčného karcinomu plic, ale také v některých paliativních indikacích. U intrakraniálních výkonů se používají speciální fixační pomůcky, jako je například stereotaktický rám nebo maska. (11)

Stereotaktická radiochirurgie je podobně jako klasická chirurgie jednorázový výkon, kdy je cílové ložisko, jehož průměr je nejvýše 3-3,5 centimetru, ozářeno vysokou dávkou pohybující se v rozmezí od 12 do 25 Gy. Stereotaktická radioterapie rozděluje vysokou dávku

na několik menších, například 3x4 Gy, a umožňuje tak ozáření větších objemů, než na které je omezená radiochirurgie. (11)

Stereotaktické přístroje

- **Gama nůž** – zdrojem fotonů je u tohoto historicky prvního stereotaktického přístroje více než 200 bodových zářičů kobaltu ^{60}Co . V závislosti na poloze, rozměrech a tvaru cílového objemu se zvolí nejvhodnější možné zdroje, jejichž paprsky se poté v ozařovaném ložisku zkříží. Největší předností této metody je velmi přesná terapie za současného zkrácení její doby. Za nevýhodu lze naopak považovat nezbytnost výměny zdrojů a omezení pouze na terapii nádorů v oblasti hlavy a krku, kdy pacient ztrácí komfort kvůli jeho nutné fixaci. (11)
- **CyberKnife** – na rozdíl od gama nože je kybernetický nůž, což je lineární urychlovač modifikovaný ke stereotaktickým výkonům, předurčen k terapii nádorů s různou lokalizací po celém těle. Úzký svazek fotonů nesoucí energii 6 MeV je schopen ozářit daný objem až třicetinasobně přesněji, než je tomu u běžných lineárních urychlovačů, a to téměř z každé pozice. Extrémně přesný zaměřovací systém má za úkol nepřetržitě sledovat polohu nádoru a při jakémkoliv pohybu pacienta zajistit cílení svazku přesně na nádor, čímž jsou značně ušetřeny zdravé tkáně. Výhodou je přesnost rovnající se gama noži ve spojení s možností terapie extrakraniálních nádorů a snadná fixace pacienta. Za nedostatek mohou být považovány vysoké pořizovací náklady tohoto poměrně nového přístroje spolu s nižší mírou klinických zkušeností a delší doba jednotlivých frakcí právě kvůli neustálému sledování možných pohybů. (11)

2.4.1.2 4D-konformní radioterapie

Tento typ radioterapie klade důraz na nepřesnosti spojené s cílovým objemem v reálném čase v závislosti na fyziologickém pohybu okolních orgánů během ozařování. Budeme-li se bavit například o plicních nádorech, pak 3D-CRT je odkázána pouze na zvětšení bezpečnostního lemu (PTV) v zájmu zachování polohy nádoru v ozařovaném poli během dýchacího cyklu. 4D-CRT zde využívá takzvanou metodu řízeného dýchání, která zajistí ozáření v takové fázi dýchacího cyklu, kdy dochází k co nejmenšímu pohybu ozařovaného objemu a zároveň tedy k intenzivnějšímu šetření zdravé tkáně. (11) (12)

V současné době probíhá vývoj adaptivní radioterapie, která poskytuje možnost individuálně analyzovat aktuální obraz cílové oblasti a okamžitého přizpůsobení cílového objemu zjištěným změnám. (11)

2.4.1.3 Protonová terapie

Protonová terapie se od té fotonové liší především z fyzikálního hlediska, konkrétně ve způsobu interakce částic ve tkáni. Protony, jejichž energie přesahuje 200 MeV, na své cestě k nádoru ionizují zpočátku nepatrně. Svou maximální energii předají okolí po dosažení takzvaného Braggova píku, který představuje konec jejich dráhy a jehož hloubka je určena vstupní energií záření. Centrum nádoru nacházející se v tomto několikamilimetrovém bodě tak obdrží až 80% z celkové energie svazku. Částice se po předání své energie ve tkáni zastaví, čímž je dosaženo nulové dávky v oblastech nacházejících se za nádorem. (11)

Přesto, že zde dochází ke značnému šetření zdravých tkání, je tento způsob léčby nádorových onemocnění finančně dosti náročný a prozatím je možné jej využít pouze u některých indikací (uveální melanom, nádory u dětí, karcinom prostaty a nádory báze lebni). Do budoucna by ovšem protonová terapie mohla nahradit stávající formy ozařování. Zatím je však výrazně nákladnější a dlouhodobé přínosy či zlepšené výsledky a přežití proti konvenčním lineárním urychlovačům nebyly dostatečně doloženy. (11)

2.4.1.4 Léčba elektronovým zářením

Elektronová terapie je vhodná k léčbě kožních nádorů, a to z důvodu maximální distribuce dávky na povrchu pacientova těla. K zajištění co nejefektivnější ochrany zdravých tkání se při terapii elektronovým svazkem používá bolus, což je tkáňově ekvivalentní materiál eskalující dávku na povrch. Dochází tak k ještě prudšímu spádu dávky pod povrchem kůže, než je tomu za normálních okolností. (11)

Hloubku, ve které je dosaženo maximálního terapeutického účinku, určuje stejně jako u protonové terapie energie, již elektrony nesou. Ve většině případů se využívá energetické rozmezí od 4 MeV do 12 MeV, kdy záření proniká do hloubky 1 až 3 centimetrů. (11)

Indikacemi k léčbě elektrony mohou být jednotlivé oblasti kůže postižené nádorem či celotělové povrchové ozařování, známé pod zkratkou TSEI (Total Skin Electron Irradiation), například při mycosis fungoides. (11)

2.4.2 Brachyterapie

Při tomto způsobu radioterapie je zdroj zaveden buď do těsné blízkosti ložiska, nebo cíleně do nádorové tkáně. Charakteristickým znakem je vysoká lokální aplikovaná dávka a velmi strmý spád dávky v okolí. Brachyterapie se uplatňuje především u léčby maloobjemových, ohraničených a dobře přístupných nádorů s malou progresí do okolí, ale také jako způsob paliace (u krvácivých nádorů) či takzvaného boostu, který slouží k dosycení dávky po zevním ozařování. Je zde také možnost ji propojit s jinými léčebnými modalitami, jako je například chemoterapie. (11) (12)

Brachyterapeutické zákroky jsou mnohdy invazivní a je proto zapotřebí speciálně vybavený sál a při některých výkonech také zajištění částečné či celkové anestezie. Zároveň se však jedná o radioterapeutickou techniku, která je svou výjimečnou šetrností ke zdravým tkáním a velmi vysokým léčebným účinkem srovnatelná s terapeutickými metodami nukleární medicíny. (12)

2.4.2.1 Typy brachyterapie

Z hlediska biologického účinku záření na organismus se brachyterapie rozděluje na dva základní typy. (11)

LDR brachyterapie

LDR (low dose rate) je brachyterapie o nízkém dávkovém příkonu, který v tomto případě činí 0,2-2 Gy/hod. Po dočasném zavedení dutých katétrů do nádorové tkáně trvá ozařování radioaktivními zrny, která se jako jediná používají pro účely permanentní aplikace, řádově desítky hodin. Aktivita zrn ponechaných v místě aplikace postupně klesá, až se nakonec zcela vytratí. LDR brachyterapie je vhodná pro léčbu rakoviny ORL oblasti a prostaty. (11)

HDR brachyterapie

Jak již napovídá samotné označení HDR (high dose rate), jde o brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem, který přesahuje i 12 Gy/hod. Ozařování trvající pouze několik desítek minut má vyšší účinnost jak na samotný nádor, tak i na pozdně reagující tkáně. Uplatnění nalezne v léčbě nádorů jícnu, plic, prostaty a hrdla dělohy. (11)

2.4.2.2 Zdroje záření

Brachyterapie využívá uzavřených zářičů emitujících gama nebo beta záření. Jejich velikost činí jen několik málo milimetrů a dle potřeby jsou tvarovány do podoby zrněk, disků, pelet apod. (11)

Gama zářiče

Gama záření nemá náboj a je tudíž označováno jako záření nepřímo ionizující. K ionizaci či excitaci tedy dochází za pomoci některé sekundárně nabitě částice, nejčastěji elektronu. (11)

- ^{125}I
- ^{137}Cs
- ^{192}Ir
- ^{60}Co
- ^{198}Ag

Využití naleznou v léčbě nádorů prostaty a mozku. (11)

Beta zářiče

Záření beta nese náboj a je proto přímo ionizující. Po aplikaci zářičů je tedy energie předávána rovnou tkáni. (11)

- ^{90}Sr , které následně vyzáří ^{90}Y

Využívají se při léčbě očních nádorů, kdy je nežádoucí ozáření hlubších vrstev. (11)

2.4.2.3 Formy aplikace

Dle umístění zdroje

- **Intrakavitární** – zdroj je umístěn do tělní dutiny (nejčastěji pochva, děloha), může být i ve formě radioaktivních zrn. (11)
- **Intraluminární** – zdroj je zaveden do dutiny trubicového orgánu (jícen, rektum). (11)
- **Intersticiální** – zdroj je prostřednictvím jehel či zaváděcích trubiček dopraven přímo do nádorové tkáně. (11)
- **Povrchová** – takzvaná muláž, zdroj je pomocí aplikátorů umístěn na povrch kůže či sliznice. (11)

Z časového hlediska

- **Permanentní** – zdroje jsou po aplikaci ponechány v cílovém objemu, využívá se u nádorů prostaty a mozku. (11)
- **Frakcionovaná aplikace** – frakcionované režimy podobné jako u teleterapie (jednorázové či denní ozařování, hyperfrakcionace či hypofrakcionace). (11)

V dnešní době se při aplikaci zářičů lze setkat s takzvanou afterloadingovou metodou. Prostřednictvím řídicí jednotky se aplikátory, jež jsou na sále předem umístěny na pacienta, zavedou samotné aktivní zdroje. Výhodou je maximální radiační ochrana personálu. (11)

3 Radiační ochrana

Zacházení se zdroji ionizujícího záření je v současnosti upravováno mnoha legislativními i praktickými opatřeními, jejichž cílem je zcela předejít deterministickým účinkům záření a minimalizovat pravděpodobnost vzniku účinků stochastických. Stavebním kamenem pro většinu těchto zásad je Atomový zákon (zákon č. 18/1997 Sb.) a vyhláška č. 307/2002 Sb. o radiační ochraně. (14)

3.1 Druhy ozáření

1. **Profesionální expozice** – ozáření pracovníků v zaměstnání. (15)
2. **Lékařská expozice** – ozáření osob podstupujících vyšetření či léčbu ionizujícím zářením. Spadá sem také expozice neprofesionálů (příbuzní, doprovod...) či ozáření na podkladě lékařského výzkumu. (15)
3. **Ozáření obyvatel** – všechna ostatní ozáření. (15)

3.2 Veličiny používané v radiační ochraně

3.2.1 Dávka (D)

Dávka vyjadřuje podíl energie záření absorbovaný v látce o určité hmotnosti. Jednotkou dávky je Gray (Gy) s rozměrem $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}$, dávka o velikosti jednoho Gy tedy znamená, že 1 kg ozařovaného objemu absorboval energii 1 J. (15)

3.2.2 Ekvivalentní dávka (H_T)

Jde o absorbovanou dávku upravenou účinností jednotlivých typů ionizujícího záření. Je definována vztahem $H_T = W_R + D_{TR}$, kde W_R je radiační váhový faktor představující relativní biologickou účinnost různých typů záření vzhledem k záření fotonovému. D_{TR} je střední absorbovaná dávka ve tkáni či orgánu. Jednotkou je Sievert (Sv). (15) (22)

Tabulka 1 – hodnoty radiačních váhových faktorů

Záření	W_R
Fotonové záření	1
Záření beta	1
Elektronové záření	1
Neutronové záření (v závislosti na energii)	5-20
Protonové záření (energie nad 20 MeV)	5
Záření alfa	20

Zdroj: <http://slideplayer.cz/slide/2023993/>

3.2.3 Efektivní dávka (H_E)

Je součtem součinů středních hodnot ekvivalentních dávek H_T ve tkáni či v orgánu a tkáňového váhového faktoru W_T , který vyjadřuje podíl každé jednotlivé tkáně či orgánu na riziku vzniku stochastických účinků při celotělovém ozáření. Součet všech váhových faktorů napříč tkáněmi a orgány je roven 1. (15) (22)

Tabulka 2 – hodnoty tkáňových váhových faktorů

Tkáň/orgán	W_T
Gonády	0,20
Žaludek	0,12
Kostní dřev	0,12
Plíce	0,12
Tlusté střevo	0,12
Játra	0,05
Štítná žláza	0,05
Mléčná žláza	0,05
Povrch kostí	0,01
Kůže	0,01
Ostatní	0,05

Zdroj: <http://slideplayer.cz/slide/2328389/>

3.3 Vztah dávky a biologického účinku

Biologický účinek je dán množstvím absorbované dávky záření ve tkáni a rozděluje se na dva základní typy. (15)

3.3.1 Stochastické účinky

Jedná se o účinky pozdní, náhodné a bezprahové. Velikost absorbované dávky neovlivňuje míru vyskytujících se poškození, ale pravděpodobnost jejich výskytu. Poškození vznikají na úrovni buněčné DNA a vedou tak ke vzniku nádorových onemocnění (somatické následky) nebo genetických mutací dalších generací (genetické následky). (15)

3.3.2 Deterministické účinky

Tyto účinky nejsou náhodné a mají prahovou hodnotu lišící se typem tkáně. Je-li tato hodnota pro danou tkáň překročena, vzniká poškození úměrné velikosti absorbované dávky v podobě odumření části buněčné populace. Deterministické účinky mají časné a pozdní projevy a charakteristický klinický obraz. (15)

Časné projevy

- **Akutní nemoc z ozáření** – vzniká po jednorázovém celotělovém ozáření vyšší dávkou, k čemuž při běžné praxi dochází jen velmi zřídka. V závislosti na velikosti absorbované dávky se projevuje nejprve poruchou krvetvorných orgánů, dále poruchou trávicího ústrojí a nakonec postižením centrálního nervového systému. (15)
- **Akutní lokální změny**
 - **Poškození kůže** – míra poškození je závislá na dávce, druhu záření a lokalizaci. Nejlehčí forma je zarudnutí kůže, nejtěžší pak její nekrotizace. (15)
 - **Sterilita** – po ozáření pohlavních orgánů dochází k poruchám plodnosti. Mužské pohlavní buňky jsou na účinky záření citlivější než ženské. (15)

Pozdní projevy

- **Chronická radiační dermatitida**
 - **Atrofický typ** – suchá, tenká a hladká pokožka, lámavé nehty. (15)
 - **Hypertrofický typ** – hrubá pokožka často přecházející ve spinocelulární karcinom. (15)
- **Katarakta** – může vzniknout po jednorázovém ozáření, a to i po delší době, či jako důsledek profesionální terapeutické expozice. (15)

3.4 Principy radiační ochrany

1. **Princip zdůvodnění** – rizika spjata s ozářením musí být vyvážena jeho přínosem. Zkrátka k němu musí být dobrý důvod. (1)
2. **Princip optimalizace** – optimální ozáření je takové, při němž dochází k minimální zátěži pacienta a zároveň k maximální diagnostické výtěžnosti za použití dostupných prostředků. Uplatňuje se zde princip **ALARA** (As Low As Reasonably Achievable). (1)
3. **Princip limitování** – z hlediska absorbované dávky jsou stanoveny kvantifikační ukazatele, takzvané limity, které nesmí být překročeny. (1)
4. **Princip bezpečnosti zdrojů ionizujícího záření** – všechny zdroje ionizujícího záření musí být zabezpečeny tak, aby za předvídatelných podmínek nemohlo dojít ke ztrátě jejich kontroly, a to včetně chtěného či nechtěného použití či zneužití. (1)

U lékařského ozáření, které není limitováno, se uplatňuje pouze princip zdůvodnění a optimalizace. Na profesionální expozici a ozáření obyvatel se kromě těchto dvou principů vztahuje také princip nepřekročení limitů. (1) (15)

3.5 Radiační ochrana pracovníků

K optimalizaci radiační ochrany pracovníků, kteří při výkonu svého povolání přicházejí do styku s uzavřenými i otevřenými zářiči, slouží následující opatření.

3.5.1 Základní zásady ochrany

Vzdálenost

Je známo, že intenzita záření klesá se čtvercem vzdálenosti od zdroje. Znamená to, že zdvojnásobíme-li vzdálenost od zdroje, obdržíme již pouze čtvrtinovou dávku. Tato zásada platí hlavně v nukleární medicíně, kde se pracovníci kvůli nutnosti kontaktu s pacientem, který se po aplikaci radiofarmaka stává zářičem, nemohou ukrýt v bezpečí ovladovny. K udržení odstupu v těchto případech slouží různé nástroje. (15)

Čas

Čas hraje v radiační ochraně velmi důležitou roli. Čím déle trvá expozice, tím více záření se absorbuje a tím větší zdravotní rizika vznikají u všech, kteří se jí účastní. Neplatí to tedy pouze pro radiační pracovníky, ale také pro pacienty. Pravidlem tedy je snížit dobu pobytu v blízkosti zdroje na co možná nejkratší. (15)

Stínění

Pro úplné zamezení přístupu záření se používají stínící vrstvy z různých materiálů, které jsou umístěny mezi zářič a pracovníka. Materiál je zvolen na základě druhu záření, nejčastěji je to olovo (pro záření gama) v podobě olověných skel, cihel či zástěn, dále hliník nebo plexisklo k odstínění záření beta a se zářením alfa si poradí pouhý list papíru. V praxi se také používají ochranné stínící pomůcky, výrazně snižující absorbovanou dávku. Patří sem například olověné zástěry a nákrční límce, ochranné rukavice, brýle a čepice, ochrana gonád z olověné gumy a jiné. Tyto jsou určeny jak pro pracovníky, tak pro pacienty. (15)

3.5.2 Kategorizace pracovišť

Pracoviště, která nakládají se zdroji ionizujícího záření, se dělí vzestupně do čtyř kategorií, a to podle míry případného ohrožení zdraví a životního prostředí.

Pracoviště I. kategorie

Nevymezuje se zde kontrolované pásmo a není třeba žádných zvláštních stavebních úprav. Spadají sem pracoviště s drobnými zdroji ionizujícího zařízení, denzitometrická pracoviště, pracoviště s veterinárním, zubním či kabinovým rentgenovým zařízením. (1)

Pracoviště II. kategorie

Vymezuje se zde kontrolované pásmo a je zapotřebí stavebních úprav, jako jsou utěsněné spoje mezi podlahami, stěnami, stropem a pracovními plochami. Kanalizace je napojena na samostatnou zachytnou nádrž, instaluje se vzduchotechnika zajišťující výměnu vzduchu 6x do hodiny. Do této kategorie patří většina pracovišť nukleární medicíny, ale také některá další pracoviště s rentgenovým zařízením určeným k diagnostice či radioterapii, která nespádají do I. kategorie. (1)

Pracoviště III. kategorie

Prostory těchto pracovišť, podléhající mimo jiné speciálním stavebním úpravám, jako je tomu u druhé kategorie, musí být dokonale ventilovány a v případě nutnosti je lze zcela vzduchotěsně uzavřít. Jsou zde zahrnuty oddělení nukleární medicíny nakládající s terapeutickým radiojódem, pracoviště vybavená terapeutickými přístroji klasifikovanými jako významné zdroje ionizujícího záření, výzkumné ústavy či centra pro výrobu radiofarmak. (1)

Pracoviště IV. kategorie

Poslední kategorii představují jaderná zařízení, úložiště radioaktivních odpadů či sklady vyhořelého jaderného paliva. (1)

3.5.3 Limity ozáření

Tabulka 3 – zavedené limity ozáření

	Obecné limity	Limity pro radiační pracovníky	Limity pro učně a studenty
Efektivní dávka za rok (mSv)	1	50	6
Efektivní dávka za 5 po sobě jdoucích let (mSv)	5	100	-
Ekvivalentní dávka v oční čočce za rok (mSv)	15	150	50
Ekvivalentní dávka v 1 cm ² kůže za rok (mSv)	50	500	150
Ekvivalentní dávka na končetiny za rok (mSv)	-	500	150

Zdroj: <http://slideplayer.cz/slide/1970999/>

3.5.4 Sledované a kontrolované pásmo

Sledované pásmo

Jako sledované pásmo se vymezují pracoviště, na kterých by mohla dávka za běžného provozu nebo v případě odchylky překročit hodnotu obecného limitu pro obyvatelstvo (1 mSv za rok). Sledovaným pásmem se automaticky stávají všechna pracoviště I. kategorie, která musejí být označena výstražnými značkami a na kterých smějí pracovat pouze radiační pracovníci. (15)

Kontrolované pásmo

Vymezuje se tam, kde by za běžného provozu nebo v případě odchylky mohla efektivní dávka překročit 6 mSv nebo ekvivalentní dávka 3/10 limitů ozáření pro čočku, kůži a končetiny. Kontrolované pásmo je ucelená část pracoviště oddělená od ostatních prostor,

zdi jsou omítnuty barytovou omítkou a vchody jsou označeny varovnými značkami. Pracovat zde smějí pouze odborně a zdravotně způsobilé osoby. (15)

3.5.5 Kategorizace pracovníků

Kategorie A

Do této kategorie spadají pracovníci, u nichž by efektivní dávka mohla překročit 6 mSv za rok nebo ekvivalentní dávka 3/10 limitů ozáření pro oční čočku, kůži a končetiny. Musí být zletilí, vybaveni osobními dozimetry a jsou povinni jednou do roka podstoupit preventivní lékařské vyšetření. (1)

Kategorie B

Zahrnuje ostatní pracovníky, kterým odpadá povinnost lékařských prohlídek a u kterých se nezaznamenávají dávky. (1)

3.5.6 Osobní dozimetrie

Jejím účelem je prostřednictvím osobních dozimetrů, které se rozdělují na filmové, termoluminiscenční a elektronické, měřit dávku absorbovanou při práci se zdroji ionizujícího záření. Dozimetry musejí být schopny zaznamenat všechny druhy záření, které mohou zapříčinit zevní ozáření pracovníků. V pravidelných intervalech musí být po jednom nebo po třech měsících vyměněny a vyhodnoceny, v případě radiační nehody nebo podezření na ni se tak musí stát neprodleně po proběhnutí události. Týká se pracovníků kategorie A. (1) (15)

3.6 Radiační ochrana pacientů

K základním pravidlům ochrany pacienta patří v první řadě medicínsky zdůvodněná indikace k vyšetření, přičemž je třeba zvážit poměr přínosů a rizik, která z něj vyplývají. Naskytne-li se příležitost provést vyšetření nepracující s ionizujícím zářením, ale poskytující stejnou diagnostickou úroveň, je tato možnost preferována. (15)

V radiodiagnostice tkví zásady radiační ochrany pacienta především v precizním provedení vyšetření, které obnáší mimo jiné správné nastavení expozičních parametrů, použití filtrů, kolimátorů a ochranných pomůcek a nastavení polohy pacienta tak, aby nedocházelo k nadměrné zátěži citlivých orgánů. Důležité rovněž je vyvarovat se zbytečného opakování expozičních. (15)

Minimalizace radiační zátěže pacientů podstupujících diagnostické a léčebné procedury nukleární medicíny je zajišťována zejména volbou vhodného radiofarmaka, jeho radionuklidovou a radiochemickou čistotou, aplikovanou aktivitou a správnou distribucí. (1)

4 Využití otevřených zářičů v terapii zhoubných nádorů

Existují tkáně, u nichž lze využít základních charakteristik metabolismu, které s nimi souvisí. Máme-li dnes k dispozici vhodné radionuklidy, charakteristické svou vazbou na určitou látku s dominantním výskytem v daném orgánu, mělo by být využitelné podání radionuklidu s diagnostickým či terapeutickým cílem. Na jednu stranu se jedná o léčbu zářením, ale z důvodu použití otevřených zářičů je za léčbu zodpovědné oddělení nukleární medicíny. Dochází tak k výraznému prohloubení spolupráce mezi obory radiační onkologie a nukleární medicíny, které je dokladem stále užívané potřeby mezioborové spolupráce. Z tohoto důvodu jsou v dnešní době odborníci na nukleární medicínu standardní součástí multidisciplinárních týmů a podílejí se tak aktivně na volbě optimální léčebné strategie u daného pacienta.

Obrázek 1 – mezioborová spolupráce, přístroj PET/CT (vlevo) a lineární urychlovač (vpravo)



Zdroj:
<http://www.medgadget.com/2014/06/toshibas-new-celesteion-petct-scanner-with-larger-bore-high-end-imaging.html>



Zdroj:
<http://en.newsmaker.bg/high-tech-linear-accelerator-unveiled-in-sofia/>

4.1 Principy terapie otevřenými zářiči

Terapií otevřenými zářiči se rozumí použití radiofarmak, jejichž vlastnosti jsou upravovány na základě individuálních požadavků každého pacienta. Po jejich akumulaci v cílovém objemu dochází k emisi záření, které má za úkol zahubit buňky v těsném okolí. (16)

Na samém počátku terapeutického zákroku tohoto typu je třeba určit fyzikální vlastnosti radiofarmaka. V první řadě je to typ emitujícího záření a jeho dosah ve tkáni, poločas rozpadu radionuklidu a způsob vylučování z těla, což charakterizuje chemické složení. (16)

Pro účely terapie se obvykle používají zdroje emitující záření alfa a beta. β -částice o nižších energiích mohou urazit dráhu ekvivalentní několika průměrům buňky, ve většině případů se však jedná o vzdálenosti nepřesahující jeden milimetr. Využívají se v případech mikroskopických cílů, kdy dochází k výraznému snížení poškození okolních zdravých tkání. β -částice nesoucí vyšší energie mají vynikající schopnost penetrovat tkáněmi a jejich dosah od zdroje činí několik milimetrů. Tyto vlastnosti nalézají uplatnění při potřebě homogenního rozložení vysoké dávky ve velkém objemu, jako je například lymfatická uzlina. (16)

Důležitou roli v plánování terapie hraje rovněž poločas rozpadu radionuklidu a cesta, jíž je radiofarmakum vyloučeno. Jen velmi zřídka, s výjimkou terapie štítné žlázy, jsou k distribuci radiofarmaka do těla vhodné jednoduché soli použitých radionuklidů. V ostatních případech k tomuto účelu poslouží léčivý přípravek či biologický činitel, který radioaktivní prvek dopraví na místo určení. (16)

Ideální terapeutické radiofarmakum je takové, u něž zůstane radionuklid po celou dobu připojen k léčivému přípravku a jsou společně vyloučeny co možná nejrychlejším a nejjednodušším známým způsobem. Použití radiofarmak, u nichž dochází k uvolnění radionuklidů či značených metabolitů vylučovaných mnoha různými způsoby, je obecně mnohem složitější. Neoptimálnější kombinací se tak zdá být spojení radionuklidu a léčiva s totožným poločasem rozpadu. Ve výsledku tento účinný poločas představuje dobu, během níž dochází k maximálnímu terapeutickému účinku a minimální toxicitě. (16)

5 Terapeutické metody nukleární medicíny

5.1 Léčba maligních onemocnění štítné žlázy jodidem sodným ¹³¹I

Indikací k terapii radiojódem jsou papilární, folikulární, medulární, anaplastické či onkocytární karcinomy štítné žlázy. Cílem léčby, která se obvykle provádí po chirurgickém odstranění nádoru nejčastěji většiny nebo celé štítné žlázy, je vnitřně ozářit možný zbylý funkční tyreoidální parenchym. Kombinovat ji lze rovněž s radioterapií nebo při medikaci antityreoidálními přípravky. (18)

Radiofarmakum

Účinnou látkou je radioizotop jódu-131 ve formě jodidu. Jód je za normálních okolností fyziologicky akumulován tyreoidální tkání, v menší míře má však tuto schopnost také velká část diferencovaných karcinomů. (18)

Jodid sodný je dodáván jako čirý a bezbarvý roztok ve skleněné lahvičce, která obsahuje aktivitu v rozmezí od 37 do 11 100 MBq (3,7 – 1850 MBq/ml) a slouží k opakovanému odběru. (18)

Fyzikální vlastnosti

Radionuklid ¹³¹I vzniká v jaderném reaktoru ostřelováním uranu ²³⁵U neutrony stabilního telluru. Při svém rozpadu na stabilní xenon ¹³¹Xe emituje záření beta (0,63 MeV) a gama (364 keV), přičemž poločas rozpadu se udává na 8,05 dne. Na léčebném účinku se z 90% podílí záření β-, zbylých 10% poté zastupuje γ záření. Díky krátkému doletu beta částic jsou efektivně šetřeny okolní zdravé struktury. (18)

Způsob a podmínky aplikace

Radiofarmakum se pacientovi podává obvykle perorálně, v případě polykacích obtíží lze však zvolit také intravenózní cestu. Doporučené dávky mají pouze orientační charakter, skutečná aktivita je určena až na základě klinického posouzení, kdy se odvíjí od velikosti cílového objemu. Plný účinek terapie lze pozorovat až po uplynutí několika měsíců. (18)

Distribuce a absorpce

Již hodinu po aplikaci je 90% podaného množství jodidu sodného absorbováno z horní části gastrointestinálního traktu. Farmakokinetika je stejná jako u stabilního jódu. Ten je po vstupu do krevního oběhu distribuován extratyreoidálními kompartmenty. (18)

Biotransformace a vylučování

Nejvíce se na eliminaci jodidu podílí štítná žláza, která jej v sobě akumuluje v míře závislé na jejím zbývajícím množství. Dále je 37-75% vylučováno močí, 10% stolicí a zanedbatelně také potem. (18)

Kontraindikace a nežádoucí účinky

Terapie radioaktivním jódem je kontraindikována pro těhotné ženy a pro pacienty s ledvinovou insuficiencí. (18)

Nežádoucí účinky závisí na výši aplikované aktivity a mohou se projevit zažívacími obtížemi, zánětem štítné žlázy, trachey a sialoadenitidou, jejíž riziko vzniku se dá značně ovlivnit stimulací slinných žláz k sekreci slin. K závažnějším nežádoucím účinkům patří útlum kostní dřeně či zvýšený nárůst maligních onemocnění a neplodnost. (18)

5.2 Terapie karcinomu prostaty léčivým přípravkem Xofigo

Přípravek Xofigo je používán k léčbě dospělých s pokročilým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, který nereaguje na léčbu snížením množství mužských pohlavních hormonů. Použití tohoto přípravku je vhodné pouze při generalizaci nádoru do skeletu a není současně prokázáno poškození jiných vnitřních orgánů vyvolávající příznaky. (19)

Radiofarmakum

Léčivou látkou v tomto přípravku je radium-223 dichlorid. Aktivní složka ^{223}Ra metabolicky napodobuje vápník a jeho cílené vychytávání v oblastech kostních metastáz je způsobeno tvorbou komplexů s kostním minerálem hydroxyapatitem. Přenosy vysokých energií záření alfa (80 keV/mikrometr) způsobuje hojný počet zlomů na obou šroubovicích DNA v okolních nádorových buňkách, což vede k silnému cytotoxickému účinku. Dosah emitovaných alfa částic nepřesahuje 100 mikrometrů, čímž jsou výrazně šetřeny sousední zdravé struktury. (19)

Přípravek Xofigo je dodáván v bezbarvé skleněné lahvičce s šedým chlorbutylovým pryžovým uzávěrem a hliníkovým pertlem. Lahvička, uložená v olovené nádobě, obsahuje 6 ml čirého, bezbarvého isotonického roztoku, jehož pH se pohybuje v rozmezí od 6,0 do 8,0. Každá injekční lahvička je určena k okamžitému jednorázovému použití. (19)

Fyzikální vlastnosti

^{223}Ra je alfa zářič s poločasem rozpadu 11,4 dne. Při rozpadu na ^{207}Pb je emitováno převážně záření alfa, ale také beta a gama s různými energiemi, přičemž zastoupení alfa částic činí 95,3%, beta částic 3,6% a gama částic 1,1%. (19)

Způsob a podmínky aplikace

Při manipulaci s ^{223}Ra , jakožto s vysoce energetickým alfa zářičem, je vyžadováno stínění olovem. Intravenózní aplikace přípravku je rozdělena celkem do šesti injekcí, pokaždé s odstupem jednoho měsíce. Intravenózní kanyla se vždy před a po aplikaci proplachuje fyziologickým roztokem. Na jeden kilogram tělesné hmotnosti se podává dávka 50 kBq. (19)

Distribuce a absorpce

Po injekci se ^{223}Ra rychle eliminuje z krve a ukládá se především do kostí a kostních metastáz nebo se vylučuje do střeva. Patnáct minut po aplikaci zůstává v krvi přibližně 20% z aplikované aktivity, po čtyřech hodinách 4% a po uplynutí jednoho dne již méně než 1%. Aktivita v kostech a ve střevech vzrůstá již po deseti minutách od aplikace, za čtyři hodiny činí 44% až 77% z celkové podané aktivity. V jiných orgánech nebyla po čtyřech hodinách pozorována žádná významná akumulace. (19)

Biotransformace a vylučování

V průměru 76% podané aktivity je vyloučeno z těla, přičemž hlavním eliminačním činitelem je stolice. Močí je vyloučeno jen asi 5%, vylučování žlučovými cestami nebylo prokázáno. Rychlost eliminace radionuklidu je ovlivněna četností vyprazdňování. (19)

Kontraindikace a nežádoucí účinky

Nejsou známy žádné kontraindikace ani vysoce rizikové faktory. (19)

5.3 Léčba jaterních karcinomů a metastáz transarteriální radioembolizací

Tato inovativní metoda slouží k paliativní terapii neresekabilních hepatocelulárních karcinomů nebo metastáz nejčastěji kolorektálního karcinomu do jater. (20)

Radiofarmakum

Radionuklidem, který má za úkol distribuovat dávku záření potřebnou ke zničení nádoru, je v tomto případě Yttrium ^{90}Y . Do jaterního parenchymu je zanesen pomocí embolizačního materiálu ve formě skleněných nebo pryskyřicových mikrokuliček TeraSphere. (20)

Fyzikální vlastnosti

Při radioaktivním rozpadu ^{90}Y na stabilní zirkonium ^{90}Zr dochází k emisi beta záření o energii 2,28 MeV. Poločas přeměny je u tohoto prvku 2,67 dne (přibližně 64 hodin). (20)

Způsob a podmínky aplikace

Před zahájením intraarteriální radioembolizace je potřeba provést angiografické vyšetření jater, které vymezí cévy podílející se na krevním zásobení nádoru. Cévy, které by mohly radioaktivní mikrokuličky zanést do nežádoucích oblastí a ohrozit tak zdravé tkáně, jsou na počátku výkonu preventivně embolizovány. (20)

Samotné terapii předchází perfúzní test SPECT/CT, při kterém se pacientovi aplikuje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, makroagregát albuminu, který se rozměrově podobá mikrokuličkám nesoucím ^{90}Y . Data získaná tímto testem slouží tedy k simulaci distribuce Yttria, která odhalí případná rizika, ale také k určení dávky potřebné k dosažení léčebného efektu. (20)

Po ukončení výkonu, který podléhá všem zásadám radiační ochrany, je provedeno vyšetření SPECT/CT zobrazující rozložení radionuklidu v jaterním parenchymu. (20)

Distribuce a absorpce

Radioembolizační materiál je katétreem aplikován do jedné z větších tepen (arteria cystica, arteria hepatica), odkud dále putuje krví a koncentruje se v hypervaskularizovaných strukturách, tedy v nádorovém ložisku. Zde dochází jak k ozáření okolní tkáně, tak k její částečné ischemizaci zachycením mikrokuliček v kapilárách. (20)

Kontraindikace a nežádoucí účinky

Kontraindikací k výkonu jsou funkční poruchy jater a ascites. (20)

PRAKTICKÁ ČÁST

Cílem praktické části bakalářské práce bylo představit pomocí jednotlivých kazuistik terapeutické metody nukleární medicíny uvedené výše a posoudit, které z těchto metod jsou v klinické praxi využitelné pro pacienta z hlediska dosažení efektu v primární léčbě. Dokládám zde, že metody nukleární medicíny jsou vhodné nejen pro diagnostiku nádorových onemocnění, ale nalézají své uplatnění také v terapeutické složce jako alternativa k radioterapii. Zároveň poukazuji na významnost radionuklidové terapie u lokálních nádorů, která se s ohledem na přinášena pozitiva dá považovat za nevhodnější možný způsob léčby.

Metodologií této bakalářské práce je kvalitativní výzkum založený na zpracování dat z jednotlivých kazuistik pacientů léčených danou metodou s cílem dokumentovat způsob jejich provedení a zhodnotit dosažené výsledky.

Sběr dat i obrazové dokumentace proběhl v době souvislých odborných praxí v termínu od 2.11.2015 do 18.12.2015 na pracovištích ORAK FN Plzeň, KZM FN Plzeň, na Oddělení nukleární medicíny FN Plzeň a na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie ve FN Motol. Klienty byli pacienti, kteří ve výše uvedeném období podstoupili léčbu nádorového onemocnění jater, štítné žlázy a prostaty. Ke sběru dat ve Fakultní nemocnici v Plzni byl udělen souhlas od manažerky pro vzdělávání a výuku NELZP FN Plzeň paní Mgr. Bc. Světluše Chabrové.

6 Cíle práce

C1: Vypracovat přehled jednotlivých metod nukleární medicíny používaných v terapii nádorových onemocnění jater, štítné žlázy a prostaty.

C2: Posoudit, které z metod nukleární medicíny jsou v dnešní době pro pacienta klinicky využitelné z hlediska dosažení efektu v primární léčbě.

7 Výzkumné otázky

VO1: Je možné metody nukleární medicíny využít kromě diagnostiky také v rámci terapie nádorových onemocnění jako alternativu metod používaných v radioterapii?

VO2: Lze považovat radionuklidovou terapii s použitím radionuklidu ^{223}Ra u kastročně rezistentního karcinomu prostaty, aplikaci radiojódu u nádorů štítné žlázy nebo transarteriální radioembolizaci u jaterních nádorů a metastáz za nejvhodnější možnou léčbu?

8 Kazuistiky

8.1 Kazuistika 1

Anamnéza

Šedesátiletý pracující muž léčen ve FNL od roku 2012 pro generalizovaný karcinom prostaty do skeletu. Po dvanácti cyklech chemoterapie došlo ke stabilizaci onemocnění. V říjnu 2013 došlo k další progresi ve skeletu a ke zvýšení hladiny PSA (prostatického specifického antigenu) v krvi, z tohoto důvodu byla u nemocného zahájena léčba Zytigou a Xgevou s velmi dobrým efektem. Koncem roku 2014 prodělal pacient operaci pravého kyčelního kloubu pro osteonekrózu.

Bylo provedeno PET/CT a PET/MR vyšetření s prokázáním další progresi onemocnění ve skeletu. Jiná generalizace zjištěna nebyla, proto byl pacient indikován k léčbě preparátem Xofigo.

Diagnózy

- **C 61** – generalizovaný karcinom prostaty do skeletu
- **Z 510** – radioterapie od 12/2008, cca 72 Gy
- **Z 511** – paliativní chemoterapie přípravkem Taxotere (od 12/2012 do 8/2013) a Zometa (od 12/2012 do 9/2013). Pro progresi kostních metastáz zahájena léčba Xgevou (10/2013) a Zytigou (11/2013). V dubnu 2015 léčba ukončena z důvodu další progresi do skeletu.

Zobrazovací metody

PET/CT 4.10.2013

Přetrvávají FCH akumulující ložiska metastáz v obratlových tělech, acetabulu vpravo a v 9. žeburu, při porovnání s minulým vyšetřením je patrný pokles metabolické aktivity metastáz, v některých ložiscích metabolická aktivita vymizela, nová ložiska ve skeletu již nejsou přítomna. Neprokázána FCH akumulující lokální recidiva maligního onemocnění.

PET/CT 7.3.2014

Přetrvávají FCH akumulující ložiska metastáz ve skeletu, při porovnání s minulým vyšetřením je nález proměnlivý, některé metastázy mírně snížily akumulaci FCH, jiné naopak

akumulaci zvýšily. Objevují se i nová ložiska kostních metastáz. Neprokována jednoznačně FCH akumulující lokální recidiva maligního onemocnění.

PET/MR 14.4.2015

Nová ložiska metastáz v žebrech vlevo a dále v tělech obratlů C5 a Th8. Rozvoj malum coxae vlevo. Pacient je objednan na aplikaci Xofiga.

Aplikace léčebného přípravku Xofigo

1. aplikace 19.5.2015

Dávka 3,8 MBq (3,8 ml), aplikace v 8,30 h. Pacient udává bolesti pravého kyčelního kloubu, jiné obtíže prakticky neguje. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum.

Subjektivně po aplikaci byl bez větších potíží, laboratoř byla v normě.

Objektivně v dobrém stavu, plíce bez výpotku, vpravo mírně zhrubělé, ozvy bez šelestu, uzliny negativní, třísla volná, játra nezvětšena, lymfedém na dolní končetině vpravo. Prostatický specifický antigen 23 ng/ml.

2. aplikace 16.6.2015

Dávka 4,0 MBq (3,8 ml), aplikace v 8,15 h. Klinické obtíže stacionární - pacient i nadále udává bolesti pravého kyčelního kloubu, jiné obtíže neguje. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum. Krevní obraz dle sdělení v mezích normy. Prostatický specifický antigen 27 ng/ml.

3. aplikace 16.7.2015

Dávka 4,05 MBq (4,2 ml), aplikace v 8,15 h. Klinické obtíže stacionární - pacient i nadále udává bolesti pravého kyčelního kloubu, jiné obtíže neguje. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum. Krevní obraz dle sdělení pacienta v mezích normy.

Subjektivně bolesti v levém kyčli, aplikace Xofiga bez komplikací, kontrolní krevní obraz v normě. Po aplikaci Xofiga trochu řidší stolice, váhu si drží.

Objektivně v dobrém stavu, plíce bez výpotku, uzliny negativní, třísla volná, játra nezvětšena, dolní končetiny bez patologického nálezu, mírný lymfedém na noze vlevo.

4. aplikace 11.8.2015

Dávka 4,0 MBq (3,8 ml), aplikace v 7,35 h. Klinické obtíže beze změny - pacient i nadále udává bolesti pravého kyčelního kloubu, jiné obtíže neuguje. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum. Krevní obraz dle WM bez leukopenie, pouze mírný pokles hemoglobinu.

5. aplikace 8.9.2015

Dávka 4,00 MBq (3,6 ml), aplikace v 7,40 h. Klinické obtíže prakticky stacionární - pacient i nadále udává bolesti levého kyčelního kloubu, jiné obtíže neuguje. Objednán na TEP levého kyčle v listopadu. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum. Krevní obraz dle sdělení pacienta v mezích normy.

Subjektivně se cítí dobře, ale trápí ho bolesti levého kyčle pro rozvíjející se osteonekrózu, váhu si drží na 75 kilogramech.

Objektivně v dobrém stavu, plíce bez výpotku, uzliny negativní, třísla volná, játra nevětšena, DK bez patologického nálezu. Prostatický specifický antigen 270 ng/ml.

6. aplikace 6.10.2015

Dávka 4,00 MBq (3,5 ml), aplikace v 7,20 h. Klinické obtíže prakticky stacionární - pacient i nadále udává bolesti levého kyčelního kloubu, celkově unavenější. Objednán na TEP levého kyčle v listopadu. Bez známek případné reakce na podané radiofarmakum. Pokles hemoglobinu - 129 g/l. Prostatický specifický antigen 291 ng/ml.

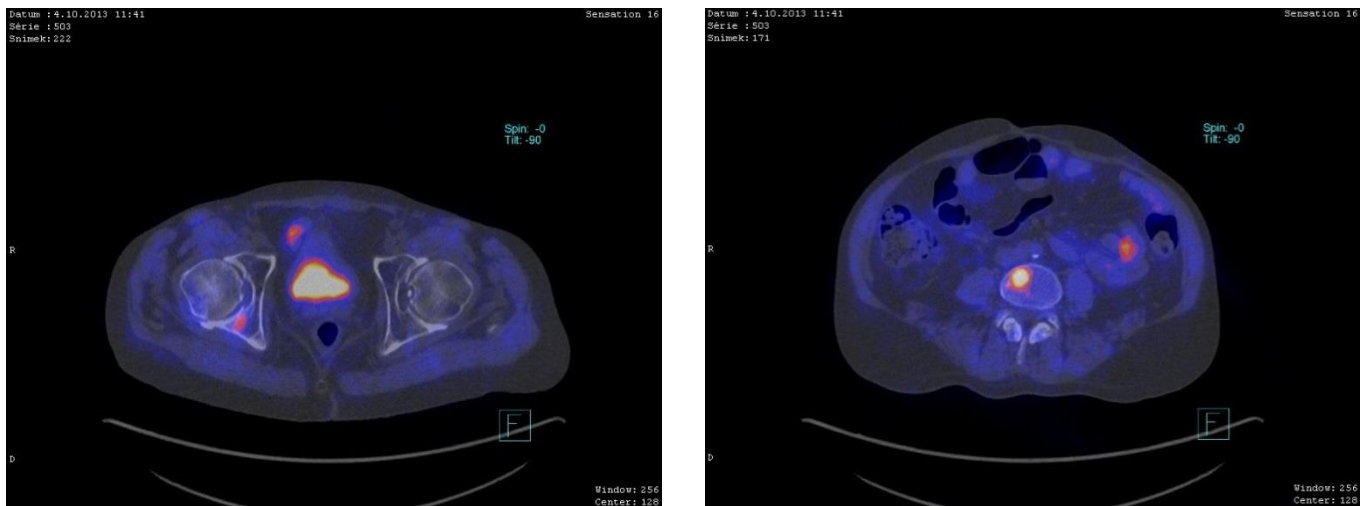
Závěr

V době sběru dat byla u pacienta provedena 6. a zároveň poslední aplikace přípravku Xofiga, což vedlo k subjektivnímu, ale také objektivnímu zlepšení celkového stavu pacienta. Hodnoty PSA se zpočátku držely na stabilní úrovni, ke konci léčby došlo k jejich navýšení a několik měsíců po terapii se vyšplhaly až na 1 400 ng/ml. I přes to se pacient nepotýká s žádnými subjektivními obtížemi a jeho zdravotní stav se výrazně zlepšil. Především došlo ke zmírnění bolestí ve skeletu souvisejících s metastatickým postižením. Navíc se ukazuje, že hodnocení efektu této metody nelze provádět podle hladiny PSA, ale jen na základě ústupu bolestí jako symptomu, například podle stupnice od 1 (nejnižší) do 10 (nejvyšší).

Tolerance aplikace léčivého preparátu byla bezproblémová. Kontrolní PET/MR zhodnotí efektivitu dosavadní léčby a stanoví další případné kroky. S ohledem na výsledky známých studií lze kromě již dosaženého efektu analgetického očekávat i prodloužení přežití, což u většiny ostatních lokálně působících léčebných metod nebývá obvyklé.

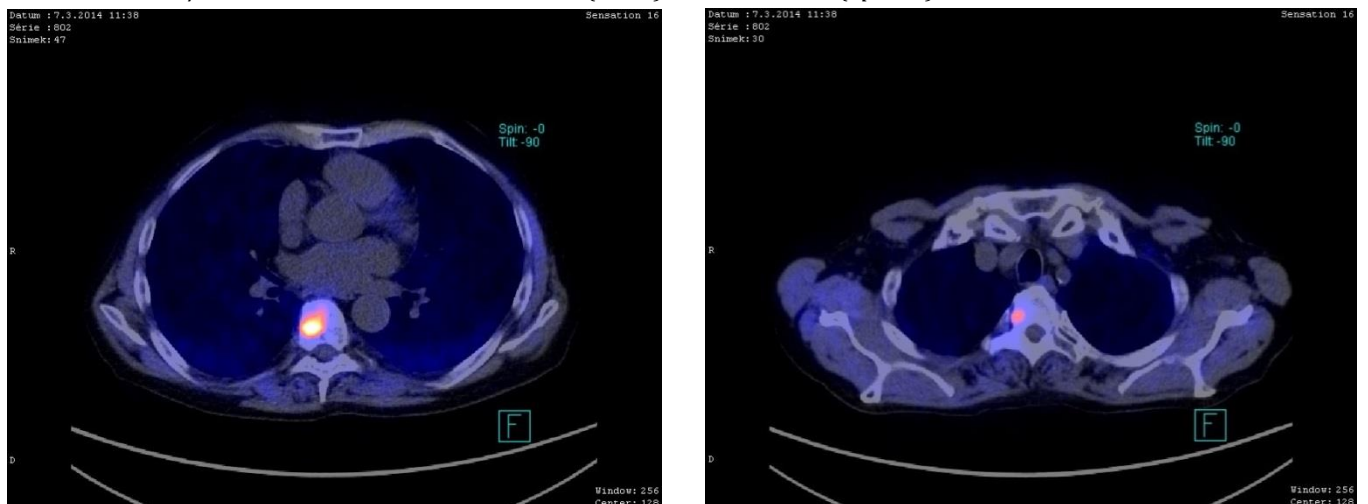
Obrazová dokumentace ke kazuistice č. 1:

Obrázek 2 – PET/CT, kostní metastáza v acetabulu (vlevo) a v obratli L4 (vpravo)



Zdroj: KZM FN Plzeň

Obrázek 3 – PET/CT, kostní metastáza v obratli Th7 (vlevo) a v obratli Th3 (vpravo)



Zdroj: KZM FN Plzeň

8.2 Kazuistika 2

Anamnéza

- **Osobní anamnéza** – žena 37 let ukrajinského původu, Klinikou nukleární medicíny a endokrinologie ve FN Motol navštívila poprvé 9/2014, léčí se pro celiakii a alergickou rýmu, z alergenů udává jód, v dětství byla přechodně léčena pro strumu s poruchou funkce
- **Rodinná anamnéza** – bezdětná, sestra má tyreopatii

Diagnózy

- **K 900** – celiakie
- **J 304** – alergická rýma
- **C 73** – papilární karcinom štítné žlázy

Diagnostika

V Čechách zjištěna uzlová struma vpravo, proto byla ihned doporučena operace, kterou však pacientka odkládala až do dubna 2014 (ORL FN Plzeň), výkon byl komplikován hypoparatyreozou. Po diagnostikování papilárního karcinomu štítné žlázy s metastázami byla 5/2014 doplněna pravostranná selektivní bloková disekce s nálezem dalších metastáz.

Průběh terapie

Přijata byla v dostatečné hypotyreóze, tyreoglobulin 3,5 µg/l, laboratorní nález udává mírnou anémii, ORL a gynekologické vyšetření bez patologického nálezu, RDG vyšetření není k dispozici, na SONO pouze granulomy, scintigrafická kontrola vylučuje jakoukoli ložiskovou akumulaci.

Pacientce byla podána tyreoablační iniciální aktivita 3,7 GBq, suprese za 24 hodin, propuštění 9/2014. Vzhledem ke klasifikaci nádoru T1aN1a/T1aN1bM0 by měla být pacientka přijata do 1 roku, pokud scintigrafické vyšetření neprokáže žádnou akumulaci, odloží se hospitalizace na období za 3-5 let s ambulantní kontrolou jednou do roka.

Kontrolní scintigrafie z 15 září 2014 zobrazila zbytek levého tyreoidálního laloku, pacientka se proto za rok dostaví na lůžko.

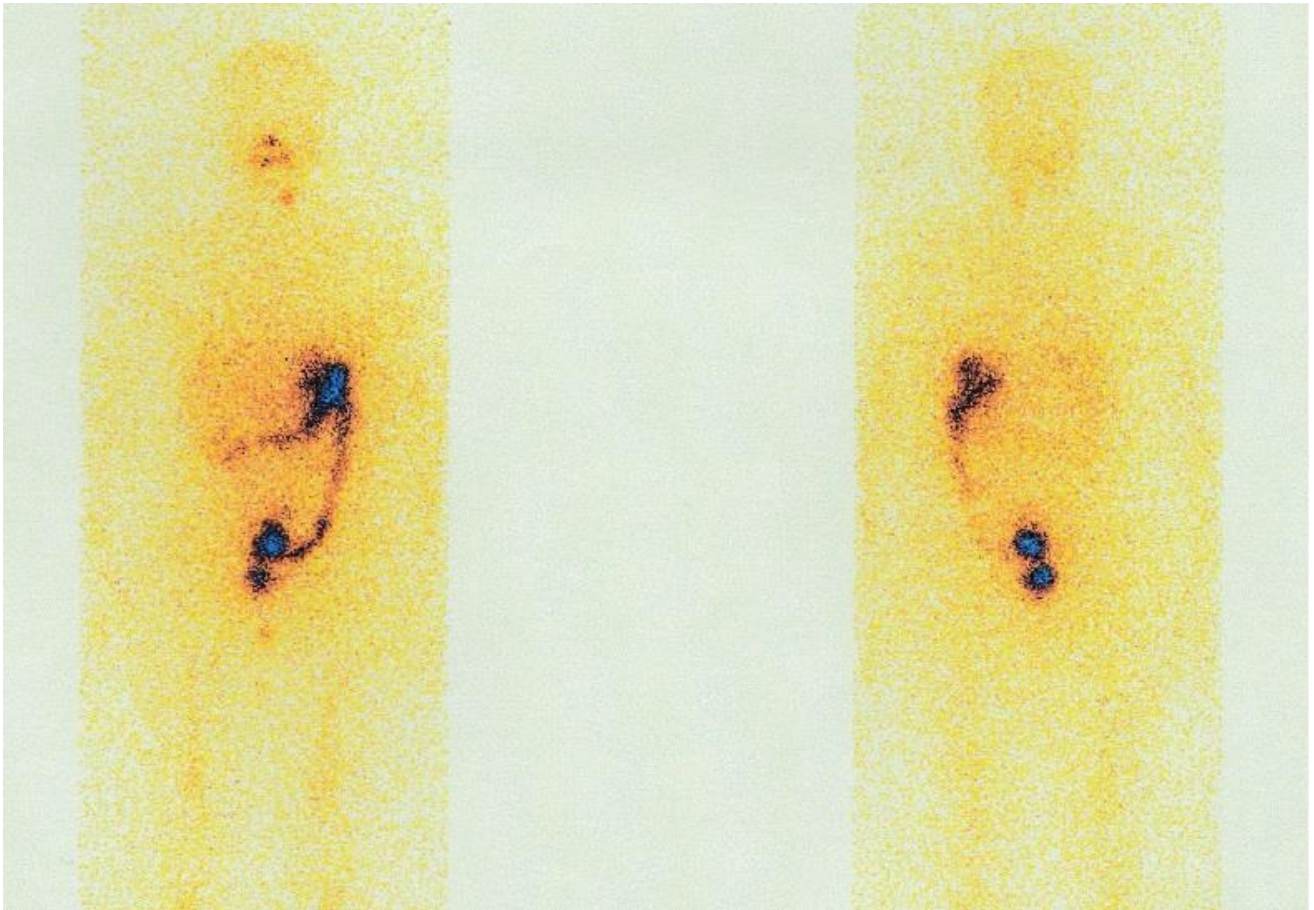
Druhý pobyt pacientky započal 10/2015. Ambulantní vyšetření vykazuje zvýšené hodnoty tyreoglobulinu až na 4,9 µg/l, je proto doporučeno okamžité podání druhé tyreoelimační dávky radiojódů ¹³¹I. Ještě tentýž den byla pacientce aplikována druhá tyreoablační aktivita 3,7 GBq, suprese za 24 hodin, propuštění po vyzáření radiofarmaka.

Závěr

Následující den, tedy 30. října 2015, bylo provedeno kontrolní scintigrafické vyšetření po druhém podání radiojódů ¹³¹I, přičemž nebyla prokázána žádná patologická akumulace. Pacientka se tedy za rok dostaví k ambulantní kontrole.

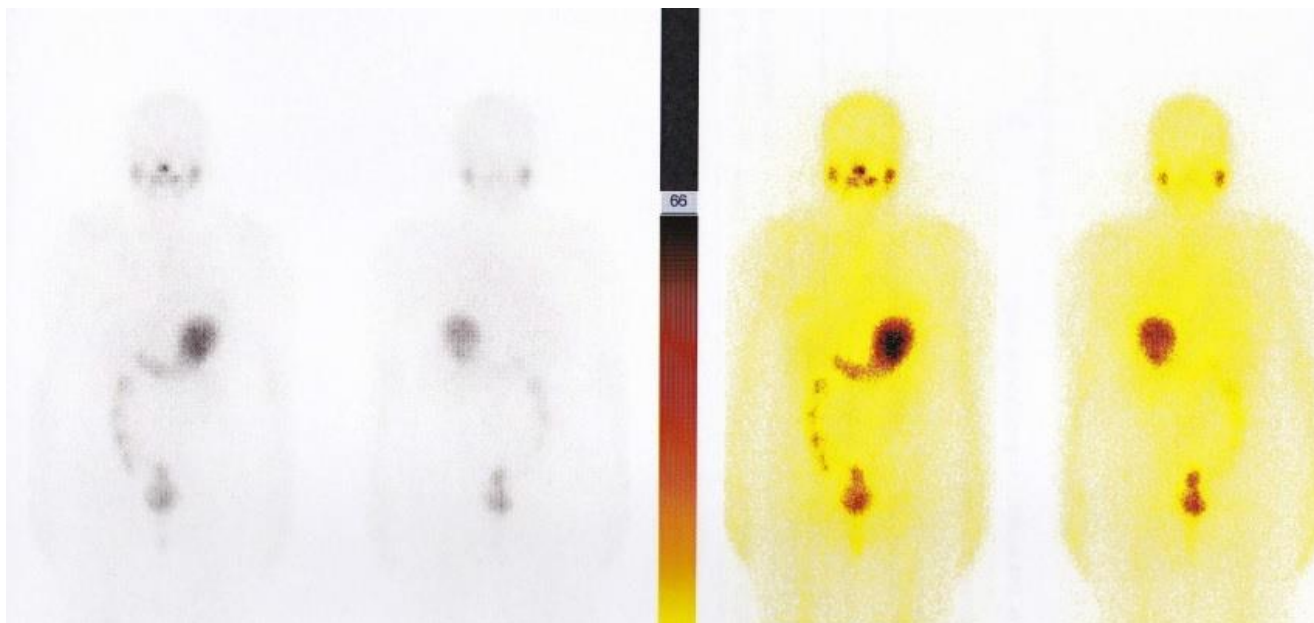
Obrazová dokumentace ke kazuistice č. 2:

Obrázek 4 – kontrolní scintigrafie z 15.9.2014, zbytek tyreoidálního laloku vlevo



Zdroj: Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol

Obrázek 5 – kontrolní scintigrafie ze 30.10.2015, bez jakékoliv patologické akumulace



Zdroj: Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol

8.3 Kazuistika 3

Anamnéza

- **Osobní anamnéza** – žena 73 let, pochází ze Sedlčanska, Kliniku nukleární medicíny a endokrinologie ve FN Motol navštívila poprvé 4/2005 na doporučení z ORL, až na hyperlipoproteinemii vážně nestonala
- **Rodinná anamnéza** – matka je po subtotální tyreoidektomii

Diagnóza

- **E 78** – hyperlipoproteinemie
- **D 68** – Leidenská mutace
- **C 73** – folikulárně onkocytární karcinom štítné žlázy

Diagnostika

V prosinci roku 2004 podstoupila vyšetření endokrinologem pro delší dobu trvající zvýšené pocení, sonografie odhalila polynodózní strumu převážně vlevo, pacientce byla proto 2/2005 provedena totální tyreoidektomie. Po histologickém vyšetření byl prokázán folikulárně onkocytární karcinom s mikrometastázami.

Průběh terapie

Pacientka byla přijata v dostatečné hypotyreóze. Laboratorní nález vykazoval zvýšenou hladinu tyreoglobulinu na 3,3 µg/l a cholesterolu, jinak byl uspokojivý. OLR a gynekologické vyšetření bez patologického nálezu. Na sonu pouze granulomy, po scintigrafickém vyšetření štítné žlázy objevena dvě splývající ložiska v oblasti lobus pyramidalis.

4/2005 byla pacientce aplikována první tyreoablační dávka ¹³¹I o aktivitě 3,7 GBq, suprese za 24 hodin, propuštění ke konci měsíce. Při klasifikaci nádoru T2aN0M0 se pacientka dostaví na lůžko za rok.

Po kontrolní scintigrafii nebyl zaznamenán přesun akumulace.

Druhou návštěvu pacientka uskutečnila 5/2006. V mezidobí byla zjištěna Leidenská mutace, jinak bez známek recidivy. Přijata v dostatečné hypotyreóze, tyreoglobulin 0,52 µg/l, protilátky negativní, laboratorní nález uspokojivý, destičky v normě. RDG srdce a plic bez

patologického nálezu, scintigrafie štítné žlázy bez průkazu ložiskové akumulace. Nasazena suprese, propuštění v polovině března 2006, na lůžko se dostaví opět za 7 let, do té doby ambulantní kontroly jednou do roka.

Opakovaná hospitalizace po sedmi letech započala 2/2013, do té doby nebyla nalezena žádná patologická ložisková akumulace. Pacientka přichází s hladinou TSH 71 a tyreoglobulinu 10,2 µg/l, ostatní výsledky krevního obrazu uspokojivé, na sonu pouze malý granulom vpravo, RDG hrudníku bez ložiskových změn.

Ještě tentýž den byla podána aktivita 3,7 GBq, suprese za 48 hodin, propuštění 2/2013. Další postup dle kontrolní scintigrafie, v případě negativního nálezu bude doplněno PET/CT k objasnění zvýšené hladiny tyreoglobulinu.

Scintigrafie z 12.2.2013 prokázala stopovou akumulaci v horním mediastinu, bylo proto doplněno SPECT/CT vyšetření. Příští kontrolní hospitalizace na lůžku proběhne za dva roky, případně dříve dle výsledků SPECT/CT. Ambulantní kontrola za rok.

Výsledky SPECT/CT prokázaly ložisko akumulující ¹³¹I vlevo na krku s kolaterálem v lůžku štítné žlázy.

3/2015 proběhl čtvrtý pobyt pacientky po dvouletém odstupu od terapie s nálezem ložiska vlevo na krku s kolaterálem. Přijata v dostatečné hypotyreóze, hladina tyreoglobulinu se zvýšila na 20,5 µg/l, protilátky negativní, laboratorní nález v pořádku až na mírnou leukocyturii, ORL a gynekologické vyšetření bez patologických nálezů, na RTG je zřejmá hiátová hernie, jinak bez ložisek. Sonografický nález negativní, scintigrafie bez ložiskové akumulace. Byla proto aplikována aktivita 3,7 GBq, suprese za 48 hodin, propuštění o velikonocích. Další kroky na základě kontrolní scintigrafie. Při negativním nálezů bude pacientka s klasifikací T2b/T2mNOM0 objednána za rok ambulantně na PET/CT. Případný nález patologické akumulace bude považován za reziduum a s ohledem na věk bude pacientka přijata jen při vzestupu tyreoglobulinu při ambulantních kontrolách. V případě extratyroidálního ložiska bude přijata za 6-9 měsíců v Thyrogenovém programu.

Kontrolní scintigrafie z 30.3.2015 zobrazila patologická ložiska na krku, bylo proto doplněno SPECT/CT. Dle fúzovaných tomografických řezů bylo prokázáno ¹³¹I akumulující ložisko na krku vlevo při horním okraji štítné chrupavky a v jugulu za mediálním koncem levé

klavikuly. Vedlejším nálezem je herniace celého žaludku do zadního mediastina. Za 6-9 měsíců kontrola v Thyrogenovém programu s podáním 5,5 GBq.

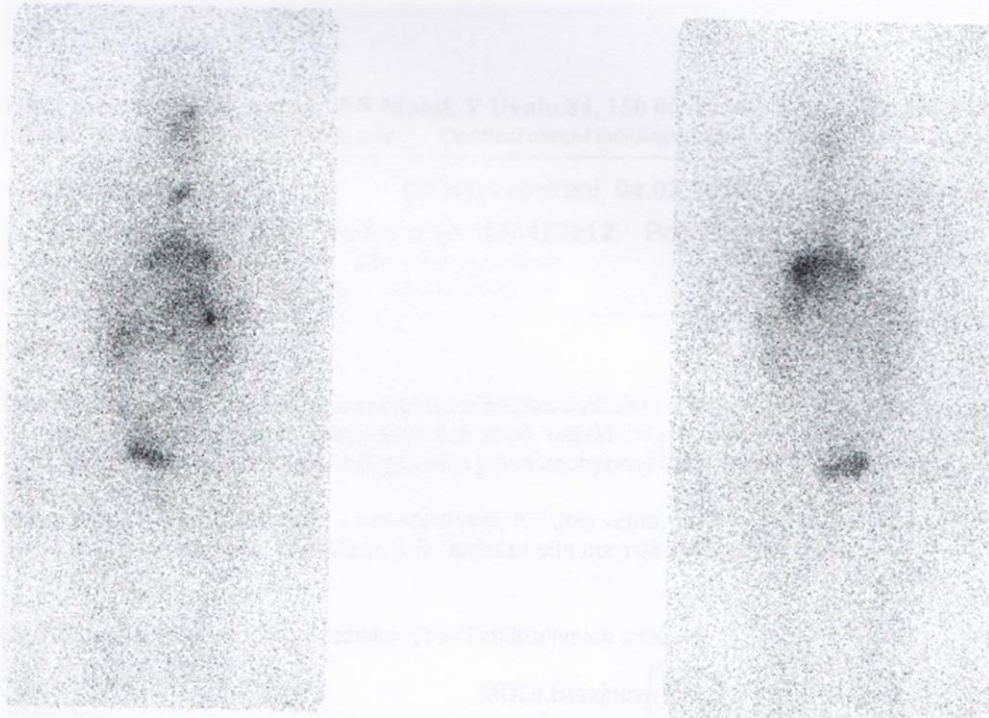
Kontrolní hospitalizace po půl roce u nemocné s odléčeným folikulárním karcinomem štítné žlázy T2mNOM0 v roce 2005. Po stimulaci Thyrogenem stoupla hladina TSH z 0,32 na 77,2 a TGL z 0,8 µg/l na 4,5 µg/l, ostatní BIO výsledky uspokojivé, sonografické vyšetření negativní. Nemocné byla 16.11.2015 podána aktivita 5,5 GBq. Kontrolní scintigrafie z 19.11.2015 zobrazuje ložiska v dutině břišní, která byla posledně popisována jako herniace, patologická akumulace v jugulu vlevo nebyla prokázána. Propuštění k následujícímu dni.

Závěr

Stále nedošlo k úplné remisi onemocnění, které má proměnlivý charakter. Poslední scintigrafická kontrola vyloučila patologickou akumulaci v levém jugulu, potvrdila však nová ložiska v břišní dutině, která se předtím jevila jako herniace. Pacientku je potřeba intenzivněji hlídat. Bude se proto dostavovat na ambulantní kontroly jednou za půl roku, kontrolu na lůžku určí klinický stav. Zatím však nebylo třeba zvažovat jiný způsob léčby a aplikace radioizotopu mají tedy dlouhodobě velmi dobrý efekt.

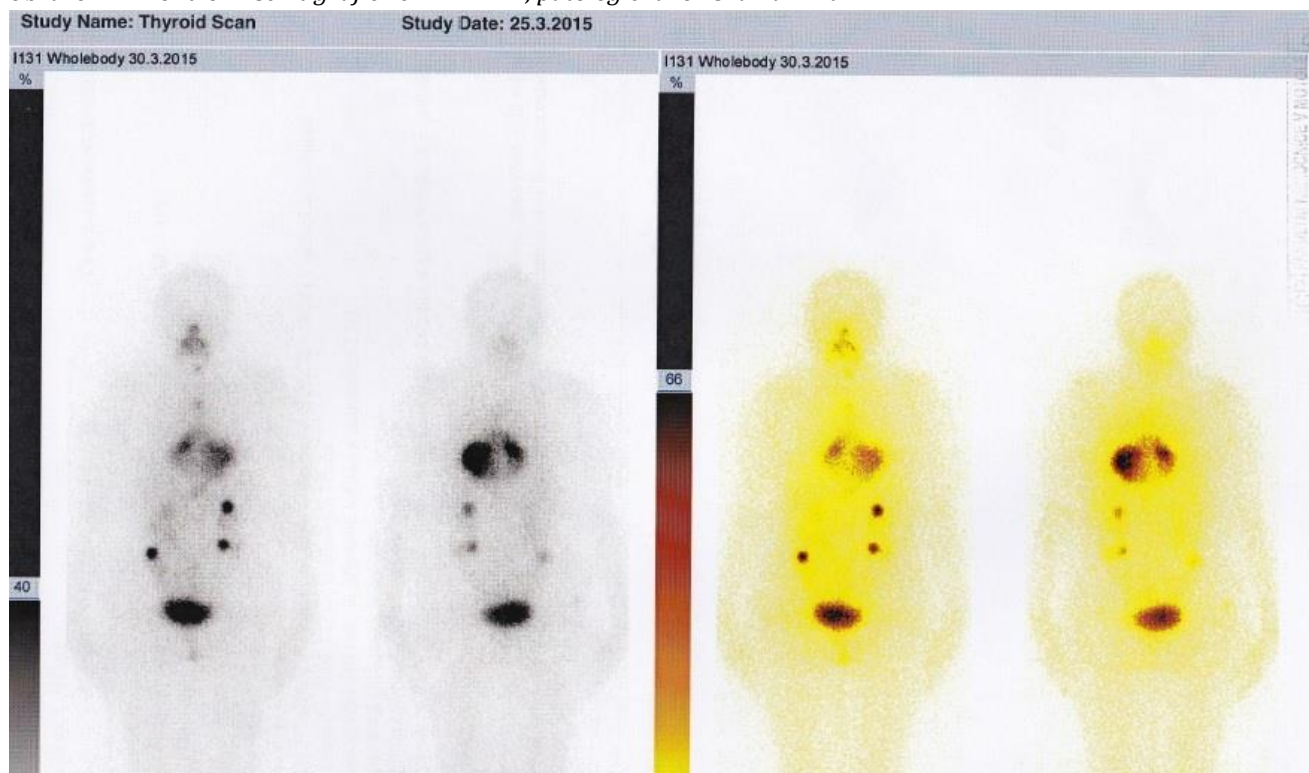
Obrazová dokumentace ke kazuistice č. 3:

Obrázek 6 – kontrolní scintigrafie z 12.2.2013. stopová akumulace v mediastinu



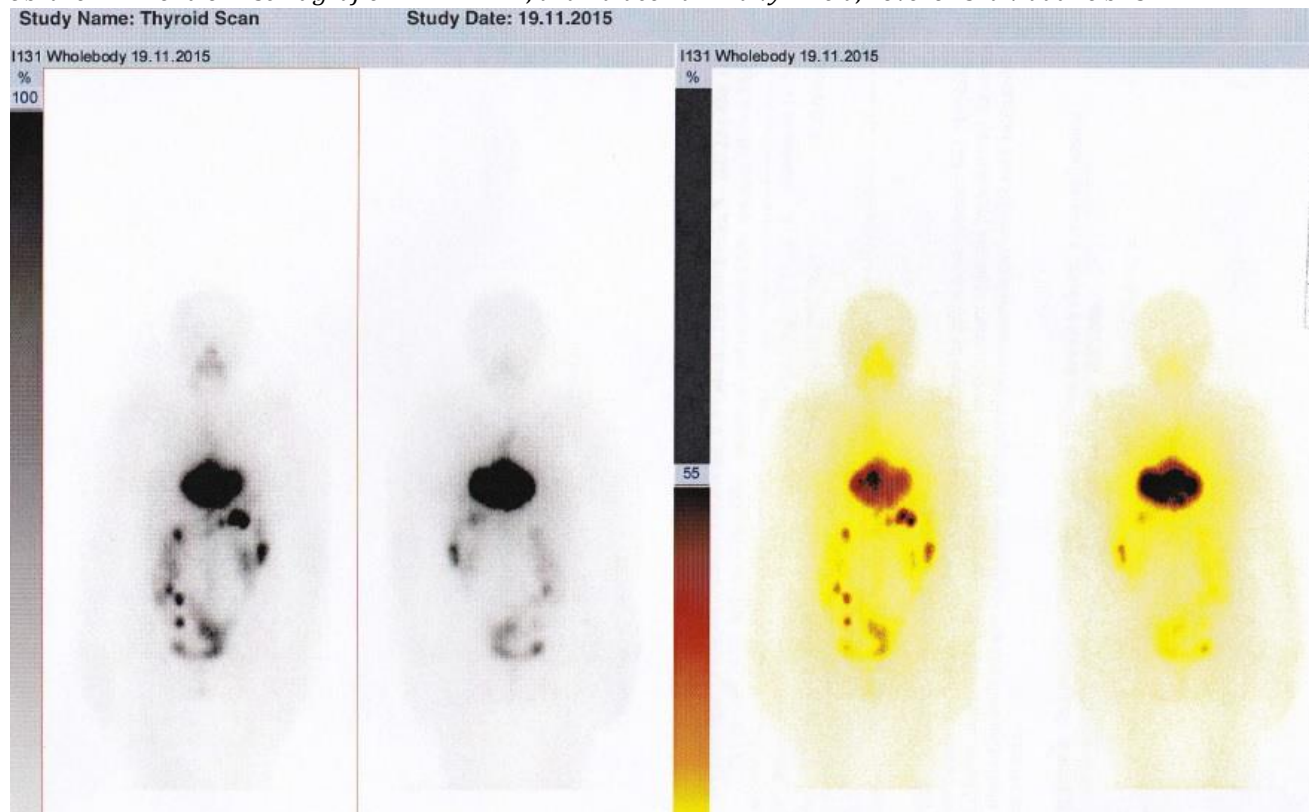
Zdroj: Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol

Obrázek 7 – kontrolní scintigrafie ze 30.3.2015, patologická ložiska na krku



Zdroj: Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol

Obrázek 8 – kontrolní scintigrafie z 19.11.2015, akumulace na krku vymizela, nově ložiska v dutině břišní



Zdroj: Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol

8.4 Kazuistika 4

Anamnéza

- **Osobní anamnéza** – muž 69 let, hypertonik, o problému ví asi od roku 75, léčit se začal ale až před čtyřmi lety, diabetes mellitus, léky užívá teprve 2 měsíce, anamnesticky udává problémy s játry, vyšší testy
- **Rodinná anamnéza** – otec zemřel stářím v 80 letech, matka zemřela rovněž stářím v 86 letech, v rodině DM, IM, CMP, TBC a hypertenze
- **Sociální anamnéza** – žije s manželkou
- **Pracovní anamnéza** – důchodce, voják z povolání

Diagnózy

- **C 220** – HCC – ložiskový proces jater dle MR – objemné ložisko 7x8 cm v S4, další 3 sporná ložiska dle MR, významná elevace AFP
- **D 126** – stav po EMR polypu v ampule rektální, stav po EPE
- **K 297** – lehká korporální reaktivní gastritida
- **I 10** – arteriální hypertenze
- **E 119** – DM II. typu na PAD

NO

Nemocný s HCC jater léčený Nexavarem již několik let byl přijat k provedení TARE, o svém zdravotním stavu byl informován a s léčbou souhlasí. Výkon proběhl bez komplikací, za 24 hodin po něm byl nemocný v klidu na lůžku s nataženou dolní končetinou dle doporučení. Neobjevily se žádné komplikace a v dnešní laboratoři je jen mírná elevace jaterních testů. Po domluvě nemocného dnes propouštíme do domácího ošetřování. Je kardiopulmonálně kompenzován, v celkově dobrém stavu, dle WHO 1.

Diagnostické metody

RDG plic 18.2.2011

Plíce rozvinuty, lehce vyšší postavení bránice vpravo, drobná adheze nad bránicí vlevo. Plicní parenchym bez hrubých ložisek. Srdce hraniční velikosti, skleróza oblouku aorty. Spondylóza páteře. Osteoporóza.

CT břicha 2.3.2011

Útvar v S4 jater je primární etiologie, zda je s jistotou maligní nelze rozhodnout. Podezřelé a sporné ložisko v S8. MR?

MR jater 15.3.2011

Objemné ložisko v S5, jehož charakteristiky odpovídají hepatocelulárnímu karcinomu, nebo eventuálně adenomu. Vzhledem k přítomnosti dalších 3 lézí v pravém laloku je pravděpodobnější HCC.

Sono jater a žlučových cest – CEUS jater 15.6.2011

Objemné ložisko v S5 je nejspíše HCC. Drobné satelity popisované z MR jsou nedostupné. Jiná ložiska nezjištěna.

Invazivní výkony

Gastroskopické vyšetření s biopsií 21.2.2011

Mírně edematózní sliznice difuzně v žaludku, jinak normální nález na přehlédnutém horním GIT.

Bioptické vyšetření 22.2.2011:

Dva vzorky z přechodu antrální a korporální žaludeční sliznice a několik drobných fragmentů zastihujících pouze povrchovou vrstvu žaludeční sliznice, všechny bez zánětlivé infiltrace pouze s mírnou foveolární hyperplazií odpovídající nejspíše reaktivní gastropatii. *Helicobacter pylori* negativní.

Kolonoskopické vyšetření s biopsií 21.2.2011

Objemný široce nasedající polyp análního úseku rekta – biopsie VII – 4 vz. vícečetné polypy tračnicku: drobnější: I – 2 v céku, II – 1 v hepatální flexuře (lehké krvácení stavěno opichem), III – 1 v orálním transversu, IV – 2 v aborálním transversu, V – 1 v lienální flexuře. VI – 1 větší stopkatý v levém tračnicku ve 45 cm.

Bioptické vyšetření 22.2.2011

1. Dva vzorky sliznice tlustého střeva zpracované v celém rozsahu.

Histologický nález: dva tubulární adenomy s dysplazií nízkého stupně bez zastiženého invazivního růstu.

2. Fragmenty sliznice tlustého střeva, histologicky se strukturami tubulárního adenomu s dysplazií nízkého stupně, bez zastiženého invazivního růstu.
3. Fragmenty sliznice tlustého střeva, histologicky se strukturami tubulárního adenomu s dysplazií nízkého stupně, bez zastiženého invazivního růstu.
4. Dva vzorky sliznice tlustého střeva zpracované v celém rozsahu.

Histologický nález: dva tubulovilózní adenomy s dysplazií nízkého stupně bez zastiženého invazivního růstu ve vyšetřeném rozsahu.

5. Jeden polyp sliznice tlustého střeva zpracovaný v celém rozsahu.

Histologický nález: tubulární adenom s dysplazií nízkého stupně bez zastiženého invazivního růstu ve vyšetřeném rozsahu.

6. Jeden vzorek sliznice tlustého střeva zpracovaný v celém rozsahu.

Histologický nález: tubulární adenom s dysplazií nízkého stupně bez zastiženého invazivního růstu ve vyšetřeném rozsahu.

7. Čtyři fragmentující se vzorky sliznice tlustého střeva zpracované v celém rozsahu.

Histologický nález: tubulovilózní adenom s dysplazií ložiskově dosahující až vysokého stupně. Invazivní růst ve vyšetřeném rozsahu není zastižen

CT vyšetření s biopsií 30.6.2011

Pod CT kontrolou po lokální anestézii 15 ml mesocainu byla provedena biopsie z ložiska v pravém jaterním laloku, jehla 14 G, 3 vzorky. Bez komplikací.

Bioptické vyšetření 1.7.2011

Fragmenty průměru 3 mm, tvořené strukturami středně diferencovaného mikrotrabekulárně uspořádaného hepatocelulárního karcinomu s okrsky hyalinizace a mírnou pleomorfií jader. Trámce nádorových buněk jsou odděleny kapilarizovanými sinusoidami. Nádorové buňky jsou fokálně hepatický specifický antigen pozitivní, proliferační aktivita s MIB-1 indexem je 10%.

Terapie

Chemoterapie přípravkem Nexavar od 3.8.2011

Vzhledem k celkovému stavu a potvrzené diagnóze HCC je indikována terapie Nexavarem a poté eventuálně resekce tumoru. Užívat 1-0-2 tablety denně od 8/2011.

Transarteriální radioembolizace

U nemocného byl proveden perfúzní test s ^{99m}Tc -MAA poukazující na úspěšnost léčby ve většině objemu jaterních ložisek, což by vzhledem k rozsahu onemocnění vedlo k zásadnímu zlepšení stavu pacienta a celkovému zkvalitnění života.

Embolizace mikročásticemi TeraSphere s radioizotopem ^{90}Y . Přístup z pravého třísla, po opakovaných kontrolních nástřicích byly do pravé jaterní tepny aplikovány částice o aktivitě 7 GBq. Provedena dozimetrická kontrola během aplikace, dále měření zbytkové aktivity odpadního kontejneru. Veškerá požadovaná aktivita byla aplikována, během výkonu nedošlo ke kontaminaci zevního prostředí. Ukončení výkonu ošetřením místa vpichu Angiosealem, pacient bez subjektivních potíží.

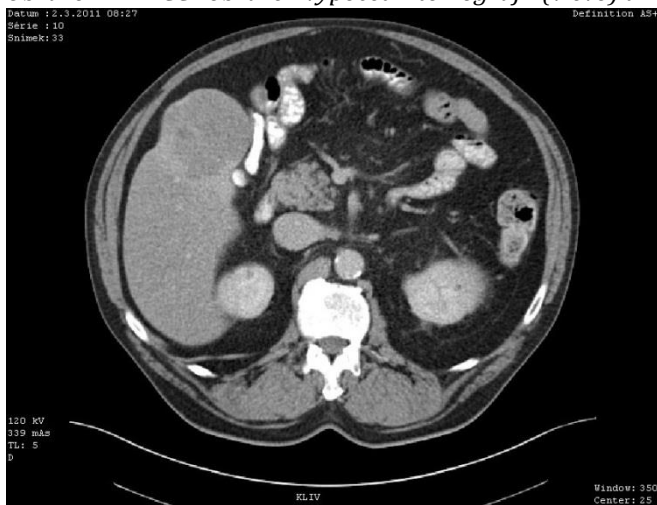
Závěr

Pacientovi byl v červenci 2011 diagnostikován hepatocelulární karcinom na základě bioptického vyšetření pod CT kontrolou. Ještě téhož roku mu byla indikována terapie přípravkem Nexavar. V dubnu 2015 proběhl s pacientovým souhlasem inovativní radioembolizační zákrok se zavedením částic TeraSphere o aktivitě 7 GBq přímo do jaterního parenchymu. Z kontrolních CT skenů provedených v odstupu několika měsíců vyplývá, že došlo k nekrotizaci nádorové tkáně a k její celkové regresi. Jako nežádoucí reakce na léčbu se objevil ascites.

Výsledek lze v tomto případě hodnotit jako nesmírně pozitivní, pro což svědčí i délka stabilizace onemocnění při systémové léčbě, neboť očekávané přežití nemocných s primárním nádorem jater se pohybuje pouze v rozsahu několika měsíců. Při progresi nálezů aplikovaný radionuklid vedl k výrazné protinádorové odpovědi s předpokladem dalšího prodloužení pacientova života a zachování jeho velmi vysoké kvality.

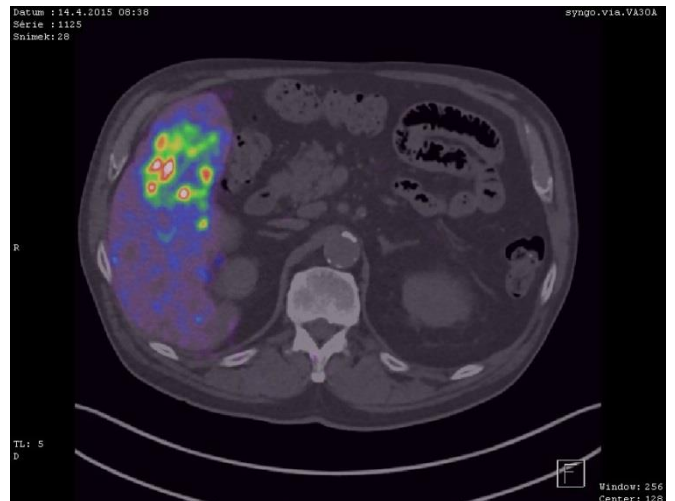
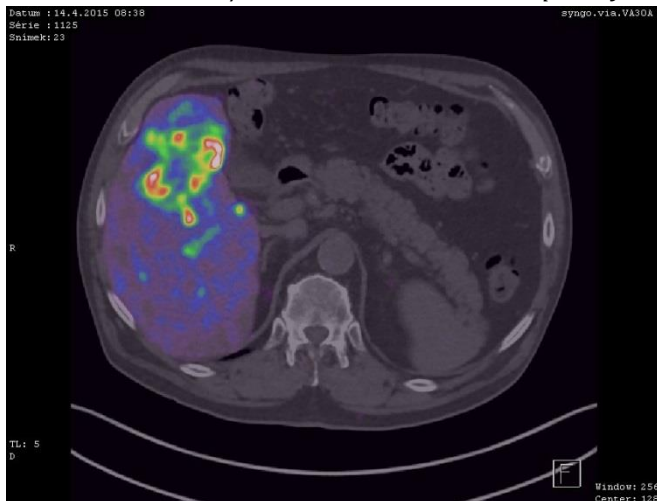
Obrazová dokumentace ke kazuistice č. 4:

Obrázek 9 – HCC zobrazen výpočetní tomografií (vlevo) a magnetickou rezonancí (vpravo)



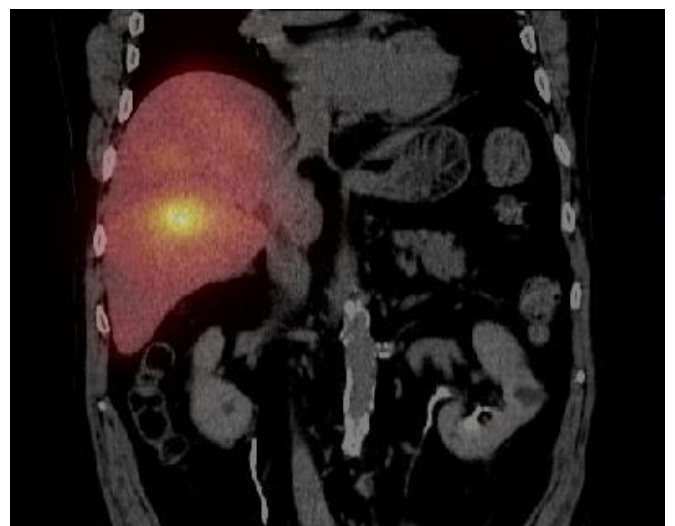
Zdroj: KZM FN Plzeň

Obrázek 10 – SPECT/CT, simulace distribuce ^{90}Y před výkonem



Zdroj: KZM FN Plzeň

Obrázek 11 – SPECT/CT, kontrola distribuce ^{90}Y po výkonu



Zdroj: KZM FN Plzeň

8.5 Kazuistika 5

Anamnéza

- **Osobní anamnéza** – muž 74 let, bez dětských nemocí, léčí se s hypertenzí, porucha glukózové tolerance při oGTT, hyperlipoproteinémie, stav po opakovaných renálních kolikách, sledován onkologem a gastroenterologem
- **Rodinná anamnéza** – otec zemřel na cévní mozkovou příhodu ve 48 letech, matka zemřela na selhání srdce v 68 letech, sestra trpí na vertebrogenní algický syndrom, jinak zdráva, dvě dcery zdravé
- **Sociální anamnéza** – ženatý, bydlí s manželkou
- **Pracovní anamnéza** – v důchodu, předtím pracoval jako provozní v Chiraně a poté jako podnikatel a soudní znalec přes zdravotnickou techniku

Diagnózy

- **C 187** – stav po resekcii sigmatu pro středně diferencovaný adenokarcinom sigmatu, prorůstající na serózu, s metastatickým postižením 1 uzliny z 12 nalezených G2 pT4pN1M0 EGFR slabě pozitivní
- **D 124** – nezhoubný tumor lienální flexury
- **I 10** – arteriální hypertenze
- **E 119** – porušená glukózová tolerance
- **D 376** – stav po cholecystektomii pro chronickou fibroproduktivní cholecystitidu s těžkými dysplastickými změnami, se suspektním invazivním růstem do stromatu sliznice 4/2005
- Stav po operaci tříselné kýly vpravo v roce 2001
- Stav po operaci hiátové kýly v roce 1981

NO

74-letý pacient s generalizovaným adenokarcinomem sigmatu s progresí meta do jater byl přijat k TARE. Zákrok proběhl bez komplikací. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování v dobrém celkovém stavu, afebrilní, krevní obraz stabilní, dle WHO 0-1.

Invazivní metody

Endoskopické vyšetření 6.4.2011

Stav po resekci sigmatu pro karcinom. Volně pronikáme až do oblasti céka, do uvedené vzdálenosti je zcela normální nález v lumen střevním, bez známek recidivy.

Diagnostické metody

Magnetická rezonance 6.1.2014

V obou jaterních lalocích S5, 6, 7, 8 vpravo a S2 vlevo je nejméně 7 ložisek velikosti od 7 do 30 mm. V postkontrastních skenech se vůči nabarveným játrům nebarví. Slezina je mírně difuzně zvětšena, bez ložisek, tuková atrofie pankreatu. Ledviny a nadledviny jsou normální.

PET/CT 12.2.2014

Vícečetné metabolicky aktivní metastázy v obou jaterních lalocích. Metabolicky aktivní peritoneální metastáza v levém hypogastriu se suspektní infiltrací naléhajících tenkých kliček. Zesílení stěny rekta a sigmatu se zvýšenou akumulací FDG – doplněna kontrolní sigmoideoskopie. Zaklíněný konkrement v ureteropelvicke juncici vlevo se známkami lokálního zánětu. Dva konkrementy v levé ledvině.

Sonografie 15.4.2014

Játra nehomogenní struktury, v tomto terénu naznačeno ložisko vzhledu metastázy v S5 jater velikosti 33 mm, dále v levém laloku velikosti 30 mm (při orientačním porovnání s PET/CT vyšetřením se nález významně nemění), další ložiskové změny jednoznačně nediferencují. Žlučové cesty bez dilatace.

Výpočetní tomografie 19.1.2015

V játrech vícečetná hypodenzní ložiska metastáz (regrese o více než 30%). Lipodystrofický pankreas, slezina, ledviny, nadledviny bez ložisek. V mesenteriu a retroperitoneu mnohočetné drobnější uzliny velikosti 9 mm. Nález na skeletu včetně osteolytických metastáz L2, L3 se nemění.

PET/MR 25.5.2015

Mnohočetné viabilní metastázy v jaterním parenchymu, v dalším rozsahu vyšetření bez známek FDG akumulující diseminace nádorového onemocnění.

Terapie

Transarteriální radioembolizace 15.6.2015

Embolizace částicemi TeraSphere s obsahem ^{90}Y . Přístup z pravého třísla, po opakovaných kontrolních nástřicích byly aplikovány částice o aktivitě 3 GBq do levé jaterní tepny a 10 GBq do pravé. Provedena dozimetrická kontrola během aplikace, dále měření zbytkové aktivity odpadního kontejneru. Veškerá požadovaná aktivita byla aplikována, během výkonu nedošlo ke kontaminaci zevního prostředí. Ukončení výkonu ošetřením místa vpichu Angiosealem, pacient bez subjektivních potíží.

Závěr

Pacient s jaterními metastázami při generalizovaném adenokarcinomu sigmatu podstoupil v červnu roku 2015 radioembolizační zákrok, který proběhl úspěšně. Kontrolní CT z 10.9.2015 potvrzuje nová drobná ložiska v jaterním parenchymu, progresi velikosti největšího ložiska v jaterním laloku S7 o 15 %. Nově také ascites a mírný fluidothorax vlevo. Nově drobná meta ložiska v plicních bazích. V tomto případě nebyl efekt lokální léčby dostatečný, což naznačuje vhodnost kombinovat tuto metodu s léčbou systémovou, která by měla za cíl postihnout metastatické projevy také v dalších lokalizacích. Právě z nich totiž mohlo dojít k progresi onemocnění s jeho dalším rozšířením i do jiných parenchymatosních orgánů.

Obrazová dokumentace ke kazuistice č. 5:

Obrázek 12 – MR, metastatické postižení jater



Zdroj: KZM FN Plzeň



Obrázek 13 – PET/CT, vícečetné metabolicky aktivní metastázy



Zdroj: KZM FN Plzeň



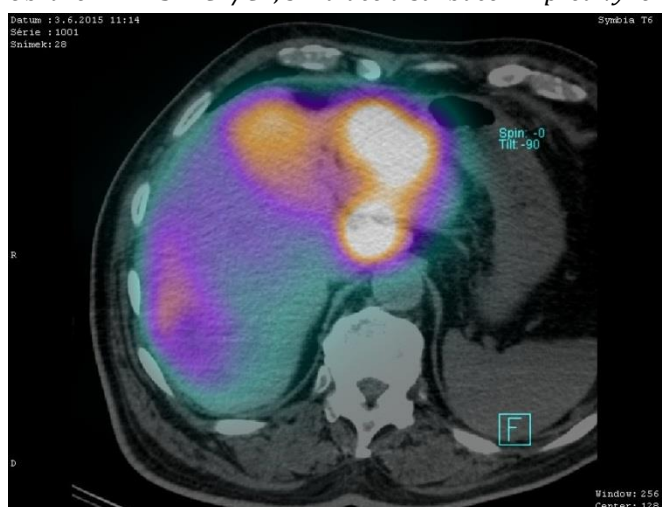
Obrázek 14 – PET/MR, mnohočetné viabilní jaterní metastázy



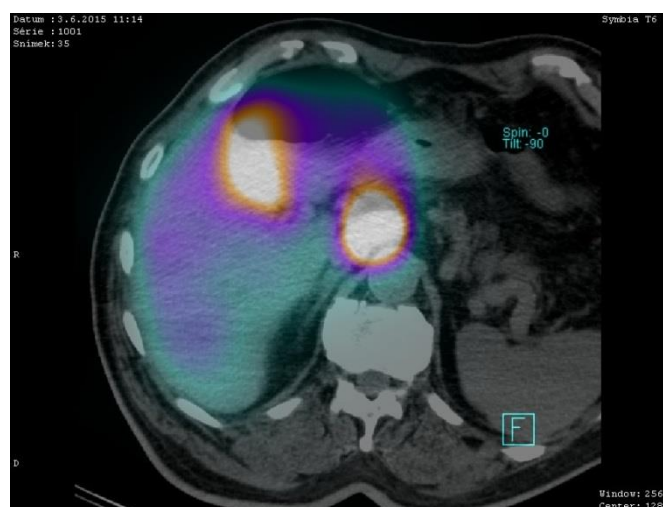
Zdroj: KZM FN Plzeň



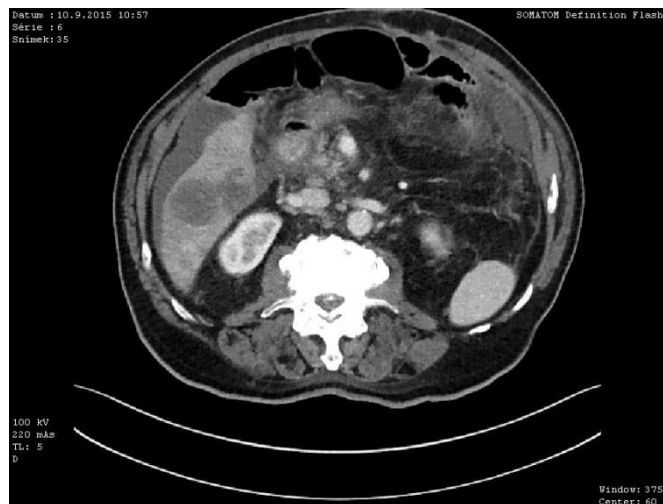
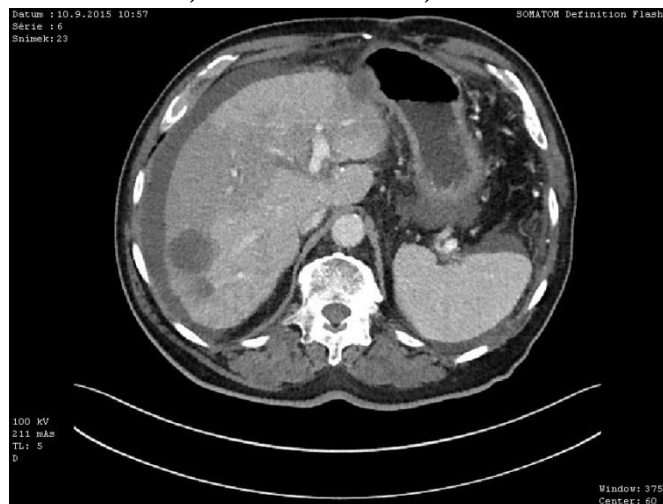
Obrázek 15 – SPECT/CT, simulace distribuce ⁹⁰Y před výkonem



Zdroj: KZM FN Plzeň



Obrázek 16 – CT, nová drobná ložiska, ascites



Zdroj: KZM FN Plzeň

DISKUZE

Metody nukleární medicíny jsou v diagnostice cenným zdrojem informací, které lékařům poskytují přehled o funkčních a metabolických pochodech odehrávajících se ve sledované tkáni či orgánu a umožňují tak odhalit případné patologické změny již v jejich počátcích. Propojením s konvenční výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí se k těmto kvalitám přidává navíc morfologická složka poskytující možnost přesné lokalizace onemocnění a následné volby nejvhodnější možné léčby. Vedle těchto unikátních diagnostických vlastností se nukleární medicína začíná prosazovat také jako terapeutický medicínský obor, který se navzájem doplňuje s radioterapií, obohacuje její metody nebo se dokonce stává její alternativou.

Prvním a zároveň primárním cílem bylo vytvořit souhrnný přehled terapeutických metod nukleární medicíny, které jsou v současné době nejčastěji využívány k léčbě zhoubných nádorů. Vzhledem k častému výskytu nádorových onemocnění prostaty a omezeným možnostem léčby u karcinomu štítné žlázy, jater a jaterních metastáz jsem zvolil a popsal metody, které se zaměřují právě na tyto oblasti. Zde našel možnosti nukleární medicíny zatím největšího uplatnění a dosáhly úhrady.

Druhým cílem bylo posoudit, které z těchto metod jsou pro pacienty klinicky využitelné z hlediska dosažení efektu v primární léčbě. Tohoto cíle jsem prakticky dosáhl pomocí uvedených kazuistik, které udávají, že všechny z uvedených metod mají skutečně doloženu svou využitelnost v klinické praxi (včetně studií) a v některých případech jsou dokonce metodou volby.

První kazuistika popisuje pacienta s kastročtě rezistentním karcinomem prostaty generalizovaným do skeletu. Byl proto indikován k léčbě přípravkem Xofigo, která představovala šest po sobě jdoucích intravenózních aplikací radionuklidu ^{223}Ra . Terapie přinesla velmi pozitivní výsledky provázené ústupem bolestí. Druhý případ se týká pacientky s papilárním karcinomem štítné žlázy, která v rámci terapie obdržela dvě tyreoablační dávky radioaktivního jódu ^{131}I . Scintigrafická kontrola po druhém podání radiojódů neprokázala již žádnou patologickou akumulaci, pacientka bude i nadále sledována a jednou za rok bude docházet na ambulantní kontroly. Třetí kazuistika se zabývá pacientkou rovněž léčenou radioaktivním jódem ^{131}I pro folikulárně onkocytární karcinom štítné žlázy. V tomto případě

je léčba poněkud komplikovanější a onemocnění má spíše proměnlivý charakter, kdy ani po čtyřech terapeuticko-diagnostických aplikacích ¹³¹I nedošlo k úplné remisi onemocnění a objevila se nová patologická ložiska. Pacientka bude proto intenzivněji hlídána a na ambulantní kontroly se dostaví každý půlrok, není však třeba indikovat jinou léčebnou modalitu. Předmětem čtvrté kazuistiky je pacient s hepatocelulárním karcinomem, který je již několik let chemoterapeuticky léčen přípravkem Nexavar. Pacient souhlasil s provedením transarteriální radioembolizace, na jejíž úspěšnost poukázal provedený perfúzní test. Během výkonu nenastaly žádné komplikace. Výsledkem terapie je nekrotizace a celková regrese tumorózní tkáně. Jako nežádoucí reakce na léčbu se objevil ascites, což je ovšem v porovnání s celkovým z kvalitněním a prodloužením pacientova života s takto závažným onemocněním pouze zanedbatelná záležitost. Pátá a zároveň poslední kazuistika se zaměřuje na pacienta s metastatickým postižením jater, které vzniklo na základě generalizovaného adenokarcinomu sigmoidu. Obdobně jako v předchozím případě byl i tento pacient indikován k léčbě transarteriální radioembolizací. Jak ukázalo kontrolní vyšetření výpočetní tomografií, odpovědí na terapii bohužel tentokrát nebyla regrese onemocnění, ale naopak jeho další progresse a výskyt nežádoucích účinků v podobě ascitu a fluidothoraxu. Příčinou však může být přítomnost dalších nádorových ložisek v těle, která nebyla lokální aplikací záření cílenou na oblast jater postižena.

Potvrzuji, že metody nukleární medicíny nalézají své uplatnění mimo diagnostiky také v léčbě nádorových onemocnění ať už jako samostatná terapeutická složka, tudíž jako vhodná alternativa k radioterapii, eventuálně i do kombinace s jinou metodou protinádorové léčby. V některých případech je však aplikace radioizotopu postupem nejvhodnějším a nejlepším, jak bylo v teoretické i praktické části doloženo.

Zároveň poukazuji na skutečnost, že o metodách uvedených v této práci je možné uvažovat jako o nejvhodnějším možném způsobu léčby týkající se dané oblasti. Důvodem je jejich vysoká podobnost s brachyterapií, se kterou sdílí schopnost šetřit zdravé tkáně zapříčiněnou prudkým spádem dávky v okolí nádorem postiženého orgánu a zároveň vysokou efektivitu léčby zajištěnou jejím cílením. Protože pro štítnou žlázu, skelet ani játra nejsou brachyterapeutické metody většinou dostupné, radionuklidová terapie je v těchto případech nejlepší možnou volbou.

ZÁVĚR

Nádory patří v dnešní době mezi časté civilizační choroby, jejichž incidence a mortalita je proměnlivá v závislosti na jejich typu a rozsahu postižení. Hlavní léčebnou složkou u nádorových onemocnění je radioterapie, která ve většině případů představuje ozáření nádoru vysokoenergetickým zářením.

V současnosti se však do popředí stále více dostávají terapeutické metody nukleární medicíny, která byla doposud využívána zejména pro její vynikající diagnostické vlastnosti. Podobně jako u radioterapie se i zde jedná o neinvazivní metody s kurativním či paliativním záměrem. Velkou výhodou radionuklidové terapie je výrazné šetření zdravých tkání v okolí cílového objemu a s tím spojená minimální radiační zátěž pro pacienta, tak jako je tomu u brachyterapie. Jak již název napovídá, léčebnou složku tvoří radionuklid, který je pomocí vhodného nosiče zaveden přímo do nádorové tkáně. Zde poté emituje záření alfa nebo beta s velmi krátkým doletem částic zajišťujícím čistě lokální ozáření.

Momentálně jsou k dispozici techniky umožňující ozářit nádor za použití radionuklidů pouze v rámci některých orgánů. S pokrokem vědy a vývojem nových radiofarmak je ovšem velmi pravděpodobné, že se do budoucna terapeutické obzory nukleární medicíny rozšíří a bude jich tak možné využívat pro léčbu všech typů nádorových onemocnění.

Tato práce se zaměřuje na tři vybrané terapeutické metody nukleární medicíny zaměřující se na léčbu karcinomu prostaty generalizovaného do skeletu, karcinomu štítné žlázy a jaterních nádorů a metastáz. Pomocí kazuistik popisuje případy, ve kterých jsou tyto metody indikovány, průběh jejich provedení a možné pozitivní či negativní reakce organismu.

Některé nádory mají bohužel velmi agresivní charakter chování a i přes všechna přinášená pozitiva prozatím ani radionuklidová terapie nevyspěla v dokonalosti až na takovou úroveň, aby odpověď na léčbu byla ve všech případech pozitivní. Přesto v této práci potvrzují, že metody nukleární medicíny skutečně jsou klinicky využitelné v léčbě nádorových onemocnění a s přihlédnutím k dnešním poměrům a možnostem jsou výsledky léčby více než uspokojivé.

LITERATURA A PRAMENY

1. MALÁN, Alexander. *Vybrané kapitoly z nukleární medicíny*. Rokycany: KC Solid, 2012.
2. KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-2444-031-6.
3. LANG, Otto. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-721-6.
4. KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Praha: P3K, c2007. ISBN 978-80-903584-9-2.
5. KRAFT, Otakar a Jan PEKÁREK. *Radiofarmaka*. Vyd. 1. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2012. ISBN 978-80-7464-183-1.
6. FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
7. BEYZADEOGLU, Murat, Gokhan OZYIGIT a Cuneyt EBRULI. *Basic radiation oncology*. Heidelberg: Springer, c2010. ISBN 978-3-642-11666-7.
8. ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 3. aktualiz. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1.
9. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 9788072624690.
10. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
11. HALPERIN, Edward C (ed.). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, c2013. ISBN 978-1451116489.
12. PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. ISBN 80-7013-266-3.
13. CHODAK, Gerald. *Winning the Battle Against Prostate Cancer*. New York : Demos Health, 2011. ISBN 978-1936303038.
14. KLENER, Vladislav (ed.). *Principy a praxe radiační ochrany*. 1. vyd. Praha: Státní úřad pro jadernou bezpečnost, 2000. ISBN 80-238-3703-6
15. HUŠÁK, Václav. *Radiační ochrana pro radiologické asistenty*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2350-0.
16. EARY, Janet F a Winfried BRENNER. *Nuclear medicine therapy*. New York: Informa Healthcare, c2007. ISBN 0-8247-2876-9.

17. VYZULA, Rostislav, Marek SVOBODA a Šárka KOZÁKOVÁ. Nové léky v onkologické praxi. Praha: Ambit Media, 2010. ISBN 978-80-905474-2-1.
18. Souhrn údajů o přípravku: Sodium Iodide (131I). Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2013 [cit. 2015-11-29]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC44356.pdf&type=spc&as=sodium-iodide-i-131-injection-spc>
19. Souhrn údajů o přípravku: Léčivý přípravek Xofigo. European Medicines Agency [online]. 2015 [cit. 2015-11-8]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
20. FERDA, Jiří, Petr DURAS a Vladislav TŘEŠKA. Transarteriální radioembolizace jaterních nádorů mikročásticemi s 90-yttriem - první zkušenosti. *Česká radiologie*. 2014, roč. 68, č. 2, s. 85-96. ISSN 1210-7883.
21. 5 Advantages and Disadvantages of Nuclear Medicine. AdviseAmerica [online]. 2015 [cit. 2015-11-05]. Dostupné z: <http://www.adviseamerica.com/5-advantages-and-disadvantages-of-nuclear-medicine/>
22. Veličiny používané v radiační ochraně. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství: Radiobiologie [online]. Praha: ČVUT, 2011 [cit. 2016-02-11]. Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/1-kapitola/15/155.html>

SEZNAM ZKRATEK

DNA – deoxyribonukleová kyselina

Gy – gray, jednotka absorbované dávky

RDG – radiodiagnostika

CT – výpočetní tomografie

MR – magnetická rezonance

SPECT – jednofotonová emisní tomografie

PET – pozitronová emisní tomografie

3D-CRT – 3D konformní radioterapie

4D-CRT – 4D konformní radioterapie

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

IGRT – radioterapie řízená obrazem

MLC – multileaf kolimátor

PTV – planning target volume

TSEI – celotělové povrchové ozařování

LDR – brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem

HDR – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem

mSv – milisievert

kBq – kilobecquerel

MBq – megabecquerel

keV – kiloelektronvolt

MeV – megaelektronvolt

J – joule

G – gauge

kg – kilogram

ml – mililitr

pH – vodíkový exponent

H_T – ekvivalentní dávka

H_E – efektivní dávka

W_R – radiační váhový faktor

W_T – tkáňový váhový faktor

D_{TR} – střední absorbovaná dávka ve tkáni či orgánu

ALARA – tak nízká dávka, jaké lze rozumně dosáhnout

MAA – makroagregát albuminu

PSA – prostatický specifický antigen

FCH – fluorocholin

WM – waldenströmova makroglobulinemie

TEP – totální endoprotéza

ORL – otorhinolaryngologie

TSH – tyreotropní hormon

TGL – tyreoglobulin

PAD – perorální antidiabetika

HCC – hepatocelulární karcinom

AFP – alfa-fetoprotein

EMR – endoskopická mukózní resekce

EPE – endoskopická polypektomie

oGTT – orální glukózový toleranční test

TARE – transarteriální radioembolizace

S 1-8 – jaterní segmenty

CEUS – kontrastní ultrasonografické vyšetření

WHO – Světová zdravotnická organizace

EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru

SEZNAM TABULEK

TABULKA 1 – HODNOTY RADIAČNÍCH VÁHOVÝCH FAKTORŮ	30
TABULKA 2 – HODNOTY TKÁŇOVÝCH VÁHOVÝCH FAKTORŮ	30
TABULKA 3 – ZAVEDENÉ LIMITY OZÁŘENÍ	34

SEZNAM OBRÁZKŮ

OBRÁZEK 1 – MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE, PŘÍSTROJ PET/CT (VLEVO) A LINEÁRNÍ URYCHLOVAČ (VPRAVO)	37
OBRÁZEK 2 – PET/CT, KOSTNÍ METASTÁZA V ACETABULU (VLEVO) A V OBRATLI L4 (VPRAVO)	48
OBRÁZEK 3 – PET/CT, KOSTNÍ METASTÁZA V OBRATLI TH7 (VLEVO) A V OBRATLI TH3 (VPRAVO)	48
OBRÁZEK 4 – KONTROLNÍ SCINTIGRAFIE Z 15.9.2014, ZBYTEK TYREOIDÁLNÍHO LALOKU VLEVO	50
OBRÁZEK 5 – KONTROLNÍ SCINTIGRAFIE ZE 30.10.2015, BEZ JAKÉKOLIV PATOLOGICKÉ AKUMULACE	51
OBRÁZEK 6 – KONTROLNÍ SCINTIGRAFIE Z 12.2.2013, STOPOVÁ AKUMULACE V MEDIASTINU	54
OBRÁZEK 7 – KONTROLNÍ SCINTIGRAFIE ZE 30.3.2015, PATOLOGICKÁ LOŽISKA NA KRKU	55
OBRÁZEK 8 – KONTROLNÍ SCINTIGRAFIE Z 19.11.2015, AKUMULACE NA KRKU VYMIZELA, NOVĚ LOŽISKA V DUTINĚ BŘIŠNÍ	55
OBRÁZEK 9 – HCC ZOBRAZEN VÝPOČETNÍ TOMOGRAFÍ (VLEVO) A MAGNETICKOU REZONANCÍ (VPRAVO)	60
OBRÁZEK 10 – SPECT/CT, SIMULACE DISTRIBUCE ⁹⁰ Y PŘED VÝKONEM	60
OBRÁZEK 11 – SPECT/CT, KONTROLA DISTRIBUCE ⁹⁰ Y PO VÝKONU	60
OBRÁZEK 12 – MR, METASTATICKÉ POSTIŽENÍ JATER	63
OBRÁZEK 13 – PET/CT, VÍCEČETNÉ METABOLICKY AKTIVNÍ METASTÁZY	64
OBRÁZEK 14 – PET/MR, MNOHOČETNÉ VIABILNÍ JATERNÍ METASTÁZY	64
OBRÁZEK 15 – SPECT/CT, SIMULACE DISTRIBUCE ⁹⁰ Y PŘED VÝKONEM	64
OBRÁZEK 16 – CT, NOVÁ DROBNÁ LOŽISKA, ASCITES	65