

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH
VĚD**

Ústav radiologických metod

Matej Kováč

Terapia otvorenými žiaričmi

Bakalárska práca

Vedúci práce: Ing. Bc. Petr Vybíral, DiS.

Olomouc 2023

Prehlasujem, že som bakalársku prácu vypracoval samostatne a použil len uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc, 20. apríla 2023
Matej Kováč

Ďakujem Ing. Bc. Petrovi Vybíralovi, DiS. za ochotu a trpezlivosť, za cenné rady a odborné vedenie pri tvorbe mojej bakalárskej práce.

Anotácie

Typ záverečnej práce:	Bakalárska práca
Téma práce:	Terapia otvorenými žiaričmi
Názov práce:	Terapia otvorenými žiaričmi
Názov práce v AJ:	Unsealed source therapy
Dátum zadania:	30.11.2022
Dátum odovzdania:	20.04.2023

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotníckych vied
Ústav radiologických metod

Autor práce: Matej Kováč

Vedúci práce: Ing. Bc. Petr Vybíral, DiS.

Oponent práce: Ing. Bc. Jiří Horalík, DiS.

Abstrakt v SJ: V tejto prehľadovej bakalárskej práci je popísaná funkcia nukleárnej medicíny s jej jednotlivými princípmi fungovania diagnostiky a terapie, druhy nádorov a ich rozdelenie, terapia otvorenými žiaričmi, najčastejšie používané rádionuklidy v terapii a podrobný postup podávania prípravku LUTATHERA®.

Abstrakt v AJ: This overview bachelor's thesis describes the function of nuclear medicine with its individual principles of diagnosis and therapy, types of tumors and their distribution, therapy with unsealed sources, the most frequently used radionuclides in therapy, and the detailed procedure for administering the preparation LUTATHERA®.

Kľúčové slová v SJ:

nukleárna medicína, rádionuklid, nádor, metastáza, terapia otvorenými žiaričmi, prekancerózy, neuroendokrinné nádory, radiačná ochrana, dozimetria ^{131}I , ^{177}Lu , ^{99}Y , ^{89}Sr , ^{223}Ra , ^{153}Sm , ^{186}Re , LUTATHERA®

Kľúčové slová v AJ:

nuclear medicine, radionuclide, tumor, metastasis, unsealed source therapy, precancers, neuroendocrine tumors, radiation protection, dosimetry, ^{131}I , ^{177}Lu , ^{99}Y , ^{89}Sr , ^{223}Ra , ^{153}Sm , ^{186}Re , LUTATHERA®

Rozsah:

4 3 / 0

Obsah

Úvod	9
1 Nukleárna medicína.....	11
1.1 Indikátorový princíp.....	11
1.2 Rádiofarmaká.....	11
1.3 Druhy rádioaktívnych premien	12
1.4 Zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny	13
Klasická planárna scintigrafia	13
Jednofotónová emisná tomografia SPECT	13
Pozitrónová emisná tomografia PET.....	14
1.5 Zobrazovacie metódy a rádiodiagnostika	14
1.6 Teranostika.....	14
1.7 Molekulárne zobrazenie.....	15
1.8 Budúcnosť nukleárnej medicíny	15
1.9 Radiačná ochrana v nukleárnej medicíne	15
Radiačná ochrana pracovníkov	16
Radiačná ochrana pacientov.....	17
2 Terapia otvorenými žiaričmi	18
2.1 Nádory.....	19
2.2 Metastázy	20
2.3 Prekancerózy.....	21
2.4 Miesta, určené na výkon terapie otvorenými žiaričmi.....	22
3 Najčastejšie používané rádionuklidy v terapii	23
3.1 ¹³¹ I Iód.....	23
¹³¹ I-tositumomab	23
¹³¹ I-Lym-1	23
¹³¹ I-chTNT.....	23

¹³¹ I-MIBG.....	24
3.2 ⁹⁰ Y Ytrium	24
⁹⁰ Y-citrát.....	24
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®).....	24
⁹⁰ Y-clivatuzumab tetraxetan (PAM4)	24
3.3 ⁸⁹ Sr Stroncium.....	25
⁸⁹ SrCl.....	25
3.4 ²²³ Ra Rádium	25
3.5 ¹⁵³ Sm Samárium.....	25
¹⁵³ Sm-etyléndiamíntetrametyléndifosfonát	25
3.6 ¹⁸⁶ Re Rérium	25
¹⁸⁶ Re-hydroxyetyléndifosfonát.....	25
¹⁸⁶ Re-sulfid.....	25
3.7 ¹⁷⁷ Lu Lutécium.....	26
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	26
¹⁷⁷ Lu-hydroxyapatit.....	26
3.8 ¹⁶⁹ Er Erbium.....	26
¹⁶⁹ Er-citrát.....	26
4 Terapia pomocou ¹⁷⁷ Lu	27
4.1 ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (Lutathera®)	27
4.1.1 Postup aplikovania Lutathery intravenóznou gravitačnou infúziou.....	28
4.1.2 Vedľajšie (nežiaduce) účinky Lutathery	30
4.1.3 Dozimetria	31
4.1.4 Monitorovanie pacientov po liečbe	31
4.1.5 Pokyny pre pacientov pri prepustení po liečbe.....	32
Záver.....	34
Referenčný zoznam	35

Zoznam značiek.....	40
Zoznam skratiek	41
Zoznam symbolov	43

Úvod

Od druhej polovice 20. storočia až do súčasných dní sa v nukleárnej medicíne neustále zvyšuje záujem o nové metódy terapie otvorenými žiaričmi.

Koncept používania otvorených žiaričov na rádionuklidovú terapiu (RNT) existuje viac ako päť desaťročí a k jeho výraznému pokroku došlo vďaka rozvoju molekulárnej a bunkovej biológie, imunológie, radiačnej a lekárskej biofyziky, jadrovej fyziky, chemickej technológie a ďalších príbuzných odborov.

Doteraz bolo zavedené a charakterizované veľké množstvo antigénov nádorových buniek, vhodných na aplikáciu v rádionuklidovej terapii. Bola skonštruovaná a syntetizovaná široká škála nosných molekúl, najmä protilátok a niektorých peptidov. Boli zavedené rôzne α , β^- a Augerove rádionuklidy emitujúce elektróny spolu s technológiami na ich syntézu, izoláciu a čistenie. Vďaka vyvinutým technikám a protokolom môžu byť tieto rádionuklidy teraz spoľahlivo pripojené k molekulám nosiča a dodané prakticky do všetkých typov nádorov v ľudskom organizme. Okrem toho je možné merať a kontrolovať ukladanie a dávkovanie týchto rádionuklidov. Tento pokrok vedie k novému terapeutickému prístupu k personalizovaným liečebným režimom a poskytuje celkové zvýšenie terapeutickej účinnosti. (Srivastava, 2014; Gudkov, 2016)

Pre tvorbu bakalárskej práce boli určené tieto otázky:

1. Čím sa zaoberá nukleárna medicína a na akých princípoch v tomto odbore funguje diagnostika a terapia?
2. Aká je definícia terapie otvorenými žiaričmi a ktoré ochorenia lieči?
3. Ktoré sú najčastejšie používané rádionuklidy v terapii?
4. Ako sa podáva terapia pomocou Lutathera®?

Na základe určených otázok boli formulované tieto úlohy bakalárskej práce:

1. Popísať nukleárnu medicínu, jej jednotlivé princípy fungovania diagnostiky a terapie.
2. Popísať terapiu otvorenými žiaričmi, druhy nádorov a ich rozdelenie, diagnostiku a terapiu.
3. Popísať najčastejšie používané rádionuklidy v terapii.
4. Popísať postup podávania prípravku Lutathera®.

Na tvorbu tejto prehľadovej bakalárskej práce bola použitá nasledujúca vstupná literatúra:

1. KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, 2015. *Nukleární medicína*. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). V Praze: P3K. ISBN 978-80-87343-54-8.
2. KORANDA, Pavel, 2014. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4031-6.
3. DOHNALOVÁ, Dagmar, 2014. *Repetitorium patologie pro praktická cvičení*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4002-6.
4. BÁRTOVÁ, Jarmila, 2021. *Přehled patologie*. Vydání druhé. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-4775-3.
5. LEPEJ, Ján a Anton LACKO, 2018. *Nukleárna medicína I*. Košice: EQUILIBRIA. ISBN 978-80-8143-222-4.
6. KUBINYI, Jozef, 2018. *Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami Jozef Kubinyi, Jozef Sabol, Andrej Vondrák*. Praha: Grada. ISBN 9788027101689.

Splnenie úloh bolo podmienené rozsiahlou rešeršnou činnosťou zo zdrojov v anglickom, českom a slovenskom jazyku a na jej základe bola táto prehľadová bakalárska práca vyhotovená. Vyhľadávanie odborných článkov bolo limitované na publikácie, vydané od roku 2013 do súčasnosti a vykonané v týchto databázach: Pubmed, Google Scholar, On-line knižnica Bookport, EBSCO, SpringerLink a JNM.

Na vyhľadávanie boli použité tieto kľúčové slová: nukleárna medicína, rádionuklid, nádor, metastáza, prekancerózy, neuroendokrinné nádory, ^{131}I , ^{177}Lu , ^{99}Y , ^{89}Sr , ^{223}Ra , ^{153}Sm , ^{186}Re , Lutathera®, radiačná ochrana, dozimetria, terapia otvorenými žiaričmi.

1 Nukleárna medicína

Začiatky nukleárnej medicíny sa datujú do prvej polovice dvadsiateho storočia, kedy sa začali robiť prvé fyziologické pokusy s radónom, rádioaktívnym fosforom a jódom. Klinické aplikácie sa rozvíjali od konca 40. a začiatku 50. rokov. Vývoj klinických aplikácií úzko súvisel s rozvojom rádiofarmácie, detekčnej a zobrazovacej prístrojovej techniky a neskôr s výrazným rozvojom výpočtovej techniky.

Nukleárna medicína sa tradične definuje ako lekárskeho odbor, zaoberajúci sa diagnostikou a liečbou pomocou otvorených rádioaktívnych žiaričov, ktoré sú vo forme rádiofarmák aplikované pacientom. Novšia definícia zdôrazňuje využitie indikátorového princípu (tracer principle-stopovací princíp), z ktorého metódy nukleárnej medicíny vychádzajú a ktorý umožňuje neinvazívne sledovať rádiofarmaká v tele pacienta. Táto definícia zahŕňa aj tzv. molekulárne zobrazenie, kde sa na značenie látok podobných rádiofarmakám používajú popri rádionuklidoch tiež nerádioaktívne látky.

Nukleárna medicína je interdisciplinárny odbor na rozmedzí preklinických a klinických lekárskeho disciplín (vnútorného lekárstva, farmakológie, normálnej a patologickej fyziológie,...) a nelekárskych odborov (rádiofarmácie, rádiobiológie, fyziky, radiačnej ochrany a výpočtovej techniky). (Kupka, 2015, s. 13)

1.1 Indikátorový princíp

Podstatou indikátorového princípu je rovnaké chemické chovanie rádioaktívnych a stabilných nuklidov chemických prvkov. Ich atómy majú rovnaké elektrónové obaly, ale líšia sa zložením a fyzikálnymi vlastnosťami jadra. Látky označené malým množstvom rádionuklidu je možné pomocou detekcie ionizujúceho žiarenia emitovaného rádionuklidom sledovať v priebehu chemických reakcií nielen v laboratóriu, ale tiež in vivo. Indikátorový princíp objavil v roku 1913 György Hevesy, ocenený Nobelovou cenou za chémiu v roku 1943. (Kupka, 2015, s. 13)

1.2 Rádiofarmaká

Rádiofarmaká nie sú kontrastné látky, medzi obidvomi kategóriami je zásadný rozdiel. Rádiofarmaká sú zdrojom obrazového signálu (bez nich v organizme by nevznikol scintigrafický obraz), zatiaľ čo kontrastné látky obrazový signál (vytvorený röntgenovým žiarením, magnetickou rezonanciou alebo ultrazvukom) iba modifikujú. Intenzita obrazového signálu preto zvyčajne nie je úmerná koncentrácii kontrastnej látky, zatiaľ čo je úmerná

koncentracii rádiofarmaka, ktorú na snímkach môžeme merať.

Rádiofarmaká sa aplikujú v nepatrných množstvách a (až na výnimky) nemajú žiadne farmakodynamické účinky, naproti tomu kontrastné látky je potrebné aplikovať vo väčšom množstve a môžu vyvolávať alergické reakcie u pacientov. Rádiofarmaká nemajú žiadne absolútne kontraindikácie. So zreteľom na prípadnú alergickú reakciu je nevyhnutné byť ostražitý pri využití značených protilátok. (Kupka, 2015, s. 14)

1.3 Druhy rádioaktívnych premien

Jav, kedy sa jadrá atómov určitého prvku samovoľne premieňajú na jadrá iného prvku alebo jadrá v rovnakom prvku v inom energetickom stave, pričom sa emituje častica alebo žiarenie, sa volá rádioaktivita. Podľa druhu emitujúceho žiarenia rozlišujeme tri základné typy rádioaktívnych premien:

- premena α (alfa)
- premena β (beta)
- premena γ (gama).

Premena α sa vyskytuje len u rádioaktívnych izotopov prvkov s protónovým číslom Z väčším ako 82 (ide vlastne o jadro hélia), sú pri nej emitované kladne nabité častice α , ktoré majú rovnakú kinetickú energiu. Pri premene β sa rozlišujú tri druhy: premena β^- , premena β^+ a elektrónový záchyt.

Premena β^- je sprevádzaná emisiou elektrónov z atómového jadra. Pri tejto premene sa v jadre atómu jeden neutrón premení na protón a protónové číslo dcérskeho prvku (prvku po premene materského jadra) je teda o jeden vyššie.

Premena β^+ je sprevádzaná emisiou pozitronov z atómového jadra a protónové číslo dcérskeho prvku je o jedno nižšie.

Elektrónový záchyt (EC, z angl. electron capture) je sprevádzaný emisiou charakteristického röntgenového žiarenia (protón z jadra pohltí z vnútornej vrstvy elektrónového obalu elektrón a zmení sa tak na neutrón, prázdne miesto v elektrónovom obale je obsadené elektrónom z niektorej z vyšších vrstiev elektrónového obalu, pričom sa vyžiari rozdiel väzbových energií elektrónu v obale), čím dôjde k charakteristickému röntgenovému žiareniu.

Premena γ . Nie vždy vzniká dcérske jadro pri premenách α , β^- , β^+ a EC v základnom energetickom stave, ale v stave s nadbytkom energie – vzбудenom (excitovanom) stave. Pri prechode zo vzбудeného do základného stavu dochádza k vyžiareniu

nadbytočnej energie vo forme elektromagnetického vlnenia – fotónov γ (na rozdiel od premien α a β , ktoré sú časticového charakteru). (Koranda, 2014, s. 8-9)

1.4 Zobrazovacie metódy nukleárnej medicíny

Zobrazovacie metódy vyšetrenia z technického pohľadu sa delia do niekoľkých skupín:

- klasická planárna scintigrafia (statická, celotelová, dynamická)
- tomografické zobrazenie SPECT
- tomografické zobrazenie PET
- hybridné vyšetrenie SPECT/CT, PET/CT, PET/MR

Klasická planárna scintigrafia

Scintigrafia zobrazuje distribúciu rádioindikátora, ktorá zodpovedá pohybu rádiofarmaka v tkanive (vychytávanie, transport a vylučovanie v dôsledku miestnych metabolických a funkčných dejov).

Je funkčným a lokalizačným vyšetrením, ktoré sa vykonáva za určitý čas po aplikácii rádiofarmaka, pokiaľ zostáva rádiofarmakum prechodne fixované v sledovanom orgáne, nastavenie čo najvhodnejších podmienok detekcie je podmienkou kvalitného zobrazenia.

Pri statickej scintigrafii sa orgán zobrazuje väčšinou pomocou viacerých projekcií, snímka poskytuje celkový prehľad o distribúcii rádiofarmaka v orgáne, jeho polohe a veľkosti.

Celotelová scintigrafia je forma statickej snímky, ktorá má jeden rozmer voliteľne predĺžený. Detektor gama kamery sa plynule pohybuje ponad a/alebo popod celého pacienta. Počítačové spracovanie údajov umožňuje vytvoriť obraz distribúcie rádiofarmaka v celom tele. Nastavuje sa vždy predná aj zadná projekcia.

Dynamická scintigrafia sleduje zmeny distribúcie rádiofarmaka vo vyšetrovanom orgáne v určitom časovom rozmedzí, snímkovanie sa začína s aplikáciou rádiofarmaka, sledované obdobie je rozdelené na časové intervaly (napríklad 30 sekúnd a z každého sa vytvorí jeden obraz). Zo sekvencií týchto obrazov sa získa kontinuálny záznam celého vyšetrenia. (Lepej, 2018, s. 119-125)

Jednofotónová emisná tomografia SPECT

Pri vyšetrovaní SPECT (z angl. single-photon emission computed tomography) je

detektor rovnaký ako pri kamere na planárnu scintigrafiu. V klinickej praxi sa používajú v súčasnosti väčšinou prístroje s dvoma detektormi. Detektory sa otáčajú okolo tela pacienta buď krokovo alebo plynule. Prednosťou SPECT v porovnaní s planárnym zobrazovaním je trojdimenzionálna informácia o lokalizácii lézie a zobrazenie ložiska s vyšším kontrastom oproti okoliu. (Koranda, 2014, s. 29-31)

Pozitrónová emisná tomografia PET

PET je založená na koincidenčnej detekcii anihilačných fotónov s energiou 511keV. PET detekuje len tie impulzy, ktoré na dvojici protiľahlých detektorov prileteli súčasne, čím sa získa informácia o polohe dopadu fotónov v detektore a o smere ich priletu. Pri PET nie je potrebné používať olovené kolimátory, čo je jeden z faktorov umožňujúcich jej vyššiu citlivosť v porovnaní so SPECT.

V poslednej dobe sa čoraz častejšie využíva tomografické zobrazovanie v kombinácii s CT vo forme hybridných zobrazovacích systémov SPECT/CT a PET/CT, ktorých výhodou oproti softwarovej fúzii dvoch nezávislých obrazov je predovšetkým hotová anatomická korelácia oboch obrazov. Pacient tak absolvuje jedno vyšetrenie na jednom mieste. (Koranda, 2014, s. 29-31)

1.5 Zobrazovacie metódy a rádiodiagnostika

Základný rozdiel medzi zobrazovacími metódami nukleárnej medicíny a rádiodiagnostiky je v tom, čo zobrazujú:

- rádiodiagnostické metódy zobrazujú predovšetkým štruktúru (veľkosť, tvar, ohraničenie, atď.) orgánov a tkanív,
 - metódy nukleárnej medicíny zobrazujú funkciu orgánov a tkanív (perfúziu, aktivitu receptorov, špecifické orgánové funkcie, vylučovanie, chemické pochody v tkanivách, atď.).
- (Kupka, 2015, s. 15)

1.6 Teranostika

Termín teranostika prvýkrát použil John Funkhouser na začiatku deväťdesiatych rokov minulého storočia a vznikol z kombinácie slov terapia a diagnostika. V rovnakom čase sa objavil koncept personalizovanej medicíny, ktorej metódy často využívajú rovnaké alebo podobné látky na diagnostiku a terapiu. Teranostika je ľahko aplikovateľná a zrozumiteľná, jej cieľom je prevencia a liečba prispôbená konkrétnemu pacientovi. Najstaršou aplikáciou

tohto konceptu je rádioaktívny jód I-131(RAI).

Na diagnostických snímkach sa určuje nielen počet a lokalizácia patologických ložísk, ale z množstva akumulovaného rádiofarmaka či molekulárnej sondy sa vypočíta i optimálne dávkovanie následnej terapie. (Choudhury, 2018)

1.7 Molekulárne zobrazenie

Rozvoj molekulárneho zobrazenia, ktoré využíva indikátorový princíp nukleárnej medicíny bol vyvolaný rozvojom molekulárnej biológie a genetiky, ktorý priniesol nevyhnutnosť sledovať zmeny na úrovni DNA, RNA a proteosyntézy.

Základnými charakteristikami molekulárneho zobrazenia je využitie indikátorového princípu a intracelulárna väzba molekulárnych sond na molekuly DNA, RNA alebo bielkovín. Pre zlúčeniny, ktoré sa pri tom používajú a nie sú ani radiofarmaká, ani kontrastné látky, sa zaviedol názov molekulárne sondy.

Molekuly DNA uchovávajú a prenášajú genetickú informáciu. Defekty v štruktúre a funkcii DNA, pokiaľ sa neopravia, môžu viesť k nestabilite genómu a vzniku ochorenia. Neustále sa vyvíjajúce technológie molekulárneho zobrazovania, ktoré dokážu identifikovať a monitorovať procesy podieľajúce sa na regulácii integrity DNA, majú za cieľ s vysokou citlivosťou a presnosťou zobrazovať zmeny špecifické pre určité ochorenie. (Puentes, 2021)

1.8 Budúcnosť nukleárnej medicíny

Stále rýchlejšie rastúci vývoj nových diagnostických a liečebných radiofarmák, molekulárnych sond, terapeutických aplikácií, oveľa citlivejších detekčných a zobrazovacích prístrojov, ktoré umožňujú neustále znižovať aplikované množstvo rádiofarmák a radiačnú záťaž spojenú s vyšetrením, sú zárukou budúcnosti nukleárnej medicíny. (Kupka, 2015, s. 16)

Nukleárna medicína predstavuje živú a životaschopnú špecializáciu, zahŕňajúcu molekulárne zobrazovanie a molekulárnu rádioterapiu. Rozvoj nukleárnej teranostiky sa stáva presvedčivým príkladom presnej medicíny, ktorá poskytuje informácie na optimalizáciu liečebných prístupov a celotelové cieľové vyjadrenie je možné merať a dosiahnuť neinvazívne. (Czernin, 2019)

1.9 Radiačná ochrana v nukleárnej medicíne

Všeobecné princípy a radiačné limity platia nielen pre pracoviská nukleárnej

medicíny, ale aj pre všetky ostatné pracoviská, na ktorých sa pracuje s ionizujúcim žiarením. V Českej republike sa na uvedených pracoviskách musia riadiť nasledujúcimi legislatívnymi predpismi:

- zákonom o mierovom využívaní jadrovej energie a ionizujúceho žiarenia („atómový zákon“)
- príslušnými vyhláškami Štátneho úradu pre jadrovú bezpečnosť (ESUJB).

Cieľom radiačnej ochrany je vylúčiť deterministické účinky ionizujúceho žiarenia a obmedziť (znižovať) stochastické účinky na mieru prijateľnú tak pre jednotlivcov, ako aj pre spoločnosť.

Na ceste k tomuto cieľu musia byť dodržané tri princípy:

- princíp zdôvodnenia – činnosť, vedúca k ožiareniu, musí byť odôvodnená prínosom, ktorý bude vyšší ako riziko, ktoré pri tejto činnosti vzniká alebo môže vzniknúť,
- princíp optimalizácie – dodržanie takej úrovne radiačnej ochrany, aby riziko škodlivých účinkov bolo optimálne nízke tak, ako sa dá rozumne dosiahnuť pri brání do úvahy hospodárskych a spoločenských hľadísk (náklady by nemali byť vyššie ako prínos),
- princíp neprekročenia limitov dávok – limitom je hodnota dávky, ktorej prekročenie nie je v stanovených prípadoch prípustné.

Vo všeobecnosti sa rozlišujú tri druhy ožiarovania:

- ožiarovanie pri práci (profesionálne), zahŕňa všetky ožiarovania radiačných pracovníkov, ku ktorým došlo pri práci a ako následok práce,
- lekárske ožiarovanie, čo je ožiarovanie osôb, ako súčasť vyšetrovacích a liečebných postupov na nich vykonávaných,
- ožiarovanie obyvateľov, kam patria všetky ostatné ožiarovania.

Pri profesionálnom ožiarovaní a ožiarovaní obyvateľov sa uplatňujú všetky tri princípy radiačnej ochrany, to znamená zdôvodnenie, optimalizácia a neprekročenie limitov.

Pri lekárskom ožiarovaní sa uplatňuje len zdôvodnenie a optimalizácia. Limity by mohli znamenať, že lekár bude obmedzovaný v získavaní diagnostických informácií, ktoré nevyhnutne potrebuje na stanovenie diagnózy a voľbu následného terapeutického postupu. Základným pravidlom je zásada, že očakávaný prínos vyšetrenia alebo terapie musí byť vyšší ako riziko, spojené s týmto vyšetrením alebo terapiou. (Rimpler, 2014; Fahey, 2016)

Radiačná ochrana pracovníkov

V nukleárnej medicíne sa na ochranu pred vonkajším žiarením používajú tri pracovné postupy:

- zväčšovanie vzdialenosti pracovníka od zdroja ionizujúceho žiarenia (na premiestňovanie

zdrojov žiarenia sa v praxi používajú peány, diaľkové manipulátory, pinzety),

- skracovanie doby expozície (napr. pri príprave radiofarmák je vhodné striedanie pracovníkov) a nacvičovanie činností s neaktívnymi látkami
- tienenie zdroja i pracovníka; prenikavosť žiarenia závisí na jeho type a energii a na druhu a hrúbke tieniaceho materiálu (na zatienenie žiarenia β sa používajú ľahké materiály s nízkym protónovým číslom, napr. plexisklo, pre žiarenie γ sa používa tienenie z materiálov s vysokou hustotou, najčastejšie olovo alebo volfrám).

Okrem ochrany pred vonkajším žiarením musí byť na oddelení nukleárnej medicíny zabezpečená ochrana pred vnútornou kontamináciou, ktorá zahŕňa:

- dôsledné používanie osobných ochranných pomôcok (ochranný odev, okuliare, gumené rukavice)
- činnosti, pri ktorých môže dôjsť úniku rádioaktívnych látok do ovzdušia, je potrebné vykonávať v uzavretých priestoroch (digestor, a pod.)
- v kontrolovanom pásme pracoviska sa nesmie jesť, piť ani fajčiť. (Rimpler, 2014; Koranda, 2014, s. 50)

Radiačná ochrana pacientov

V radiačnej ochrane pacientov sa uplatňujú len dva princípy, princíp zdôvodnenia a princíp optimalizácie. Podľa princípu zdôvodnenia použitia ionizujúceho žiarenia musí diagnostický prínos vždy prevyšovať radiačné riziko.

Princíp optimalizácie nevyhnutne vyžaduje rovnováhu medzi podávanou aktivitou (dávku žiarenia) a kvalitou obrazu. Podaná dávka žiarenia by mala byť dostatočná na vytvorenie obrazu pre hľadané diagnostické informácie. Naplánovanie vyšetrenia, vrátane požiadaviek na kvalitu obrazu, musí zodpovedať klinickému problému. Do optimalizácie radiačnej ochrany pacientov patrí aj kontrola kvality a aktivity radiofarmaka pred jeho aplikáciou, kontrola kvality zobrazovacej techniky a ovplyvnenie kinetiky radiofarmák. (Mattsson, 2013)

2 Terapia otvorenými žiaričmi

Od tradičnej rádioterapie (ožarováním vonkajším ionizujúcim žiarením) sa rádionuklidová terapia odlišuje podobným spôsobom, akým sa odlišuje farmaceutická liečba od chirurgickej liečby.

Pri terapii otvorenými žiaričmi sa podáva rádiofarmakum s vhodným rádionuklidom (parenterálne alebo orálne), ktorý emituje korpuskulárne žiarenie priamo do tela pacienta a po dosiahnutí cieľového tkaniva spôsobí jeho zánik. (Goldsmith, 2020)

Cieľom liečby je deštrukcia alebo poškodenie patologicky zmenených buniek pri minimálnom ovplyvnení okolitých tkanív. Tomuto cieľu musí zodpovedať voľba rádionuklidov, ktoré emitujú žiarenie s veľkou ionizačnou schopnosťou a krátkym doletom v tkanive (maximálne niekoľko mm). (Srivastava, 2014)

Na zabezpečenie selektívnej akumulácie rádiofarmaka v cieľovom tkanive sa využívajú tieto mechanizmy:

- inkorporácia rádionuklidu v bunke v dôsledku jej špecifickej metabolickej aktivity (napr. vychytanie ^{131}I tyreocyty)
 - väzba na receptory a antigény na povrchu bunky (napr. rádionuklidmi značené protilátky alebo ich fragmenty, ^{90}Y -Zevalin, ^{177}Lu -Dotatoc)
 - špecifická väzba na štruktúry v blízkosti malígnej bunky (napr. osteotrópne rádiofarmaká ^{153}Sm -EDTMP, ^{89}Sr)
 - intrakavitárna aplikácia (napr. aplikácia do kĺbovej dutiny)
 - lokálna aplikácia (mikroembolizácia nádoru mikrosférmi značenými rádionuklidmi).
- (Koranda, 2014, s. 188)

Z hľadiska radiačnej ochrany sa delia rádionuklidy na terapeutické využitie do troch kategórií: žiariče α , žiariče β^- a zmiešané žiariče s γ zložkou. O prvých dvoch skupinách sa hovorí ako o „čistých“ žiaričoch, napr. ^{90}Y a ^{89}Sr sú čisté β^- žiariče, čistý α žiarič je ^{223}Ra . V terapii najčastejšie používaným zmiešaným beta-gama žiaričom je ^{131}I , a v poslednom čase hlavne ^{177}Lu .

Ak je použitý na liečbu čistý beta alebo alfa žiarič, zníži sa možné riziko ožiarenia osôb v okolí pacienta na minimum. Beta žiarenie (s doletom v tkanive v mm) alebo alfa žiarenie (s doletom v tkanive v mikrometroch) totiž nevychádza mimo tela liečeného pacienta. Hlavnou hrozbou zostáva tak riziko vnútornej kontaminácie personálu a ďalších osôb. Je teda nevyhnutné pri týchto typoch žiaričov prísne dodržiavanie osobnej hygieny pacientom (väčšina rádiofarmák sa vylučuje z tela močom, potom a slinami), aby nedošlo ku

kontaminácii iných osôb týmito telovými tekutinami. Pacient musí byť poučený o zásadách dôsledného dodržiavania hygienických pravidiel tak v rodine, ako aj v zamestnaní, nakoľko pacient liečbu absolvuje ambulantne. (Rimpler, 2014)

Použitie zmiešaného žiariča s gama zložkou má výhodu možnosti zobrazenia rozloženia terapeuticky použitého rádiofarmaka, zároveň však prináša nevýhodu zbytočného ožiarenia aj vzdialených častí tela pacienta (mimo požadovaného objemu) a ďalej nevýhodu možného ožiarenia osôb v okolí pacienta. Okrem povinností zvýšenej úrovne osobnej hygieny je nevyhnutné obmedzenie dlhodobého kontaktu s inými osobami. Pri aplikácii vyšších aktivít rádiofarmák je potrebná hospitalizácia na špecializovanom oddelení nukleárnej medicíny, pri aplikácii nižších aktivít alebo po prepustení z lôžkového oddelenia, po vyžiarení a vylúčení prevažnej časti rádionuklidu je nevyhnutné v rodine a v zamestnaní dodržiavať počas stanovenej doby obmedzenie styku s inými osobami.

Ako zmiešané žiariče sa najčastejšie vyžívajú ^{131}I a ^{177}Lu (ktorého využitie v poslednej dobe rýchlo stúpa). Celý rad ďalších rádionuklidov, používaných v terapii v nukleárnej medicíne, je uvedený v tretej kapitole tejto práce. (Kubinyi, 2018, s. 235)

Terapia otvorenými žiaričmi sa využíva tak na liečbu malígnych ochorení, ako aj pri benígnych ochoreniach. (Koranda, 2014, s. 188)

2.1 Nádory

Nádor (tumor, neoplazma, novotvar) je súbor abnormálnych buniek, ktoré sa vyznačujú neregulovaným autonómnym rastom, to znamená, že rastú nezávisle na nositeľovi. Nádor sa prejavuje ako uzlovitý útvar v tkanive, ktorý sa zvyčajne odlišuje od okolitého tkaniva svojím vzhľadom (napr. sfarbením, konzistenciou).

Funkčné prejavy nádorov sú rôzne:

- drobné nádory v priaznivej lokácii sa neprejavujú vôbec
- väčšie nádory v nepriaznivej lokalizácii spôsobujú útlak na okolité tkanivo
- môžu narušiť funkciu orgánov
- nádory zo žliaz s vnútornou sekréciou (vnútorným vylučovaním) sa môžu prejavovať produkciou hormónov.

Biologické vlastnosti nádorov sú charakterizované spôsobom rastu nádoru a jeho chovaním k nositeľovi. Podľa biologických vlastností delíme nádory na dva základné typy:

- benígne (z lat. slova bene – dobre), nezhubné; svojho nositeľa zvyčajne výrazne neohrozujú, len v prípade nepriaznivej lokalizácie, rast býva pomalý, nádor je zvyčajne

dobre ohraničený väzivovým puzdrom, neprerastá do okolitého tkaniva, chirurgicky sa dobre odstraňuje, nerecidivuje a nevytvára metastázy

- malígne (z lat. slova male – zle), zhubné; svojho nositeľa, pokiaľ nie je zavčasu a zodpovedajúco liečený, závažným spôsobom ohrozujú; rast nádoru býva rýchly, nádor nie je ohraničený, prerastá do okolitého tkaniva a ničí ho, zle sa chirurgicky odstraňuje, často nie je možné odstrániť ho celý, preto recidivuje, metastázuje, čiže zakladá druhotné ložiská. (Dohnalová, 2014, s. 35-36)

2.2 Metastázy

Metastázy sa podľa spôsobu šírenia delia na:

- hematogénne (šírenie krvnou cestou, malígne bunky prenikajú do krvných ciev a tým sa šíria do rôznych orgánov)
- lymfogénne (z nádorového ložiska sa bunky lymfatickou cievou dostanú do spádovej lymfatickej uzliny, ktorá nádorové bunky síce zadrží, ale nezabráni jej šíreniu do ďalších lymfatických uzlín)
- porogénne, cestou dutých orgánov, napríklad dýchacími cestami a tráviacim traktom. (Mačák, 2022, s. 86)

Pre hodnotenie nádorov je dôležitá ich typizácia:

- typing
- grading
- staging

Typing je hodnotenie nádoru podľa jeho histologickej štruktúry.

Grading (G_x - G_4) je stanovenie stupňa diferenciácie nádorových buniek a jeho proliferatívnej aktivity. Všeobecne platí, že čím je nádor menej diferencovaný, tým je malígnejší a nezrelejší, krajné polohy pre toto kritérium tvorí nádor dobre diferencovaný, pri ktorom sa nádorové bunky podobajú bunkám v okolí a nediferencovaný (anaplastický) nádor, kedy je táto podobnosť značne znížená alebo chýba:

- G_x (nedá sa stanoviť stupeň diferenciácie)
- G_1 (dobre diferencovaný nádor z pravidelných buniek a s dobrou prognózou)
- G_2 (stredne diferencovaný nádor z menej pravidelných buniek a horšou prognózou)
- G_3 (málo diferencovaný nádor z nepravidelných buniek rôzneho tvaru a veľkosti so zlou prognózou)
- G_4 (nediferencovaný anaplastický nádor z nezrelých buniek s veľmi zlou prognózou).

Staging je stanovenie stupňa pokročilosti nádoru (aktuálny stav); používa sa číselné vyjadrenie v tzv. TNM systéme (T-tumor, N-nodus lymphaticus a znamená postihnutie regionálnych uzlín metastázami, M-metastázy vzdialené). (Bártová, 2021, s. 60; Mačák, 2022, s. 128)

TNM klasifikácie:

T – tumor, hodnotí veľkosť nádoru a jeho šírenie do okolia; značí sa T1 (malý nádor) až T4 (veľký nádor výrazne prerastajúci do okolia)

- T 0: nádor nepreukázaný
- T X: nie je možné sa vyjadriť ku pôvodnému nádoru

N: hodnotí metastázy v lymfatických uzlinách

- N 0: žiadne metastázy
- N 1: metastázy v spádových lymfatických uzlinách
- N 2: metastázy vo vzdialenejších uzlinách

M – metastázy v orgánoch

- M 0: žiadne metastázy v orgánoch
- M 1: metastázy v orgánoch sú už vytvorené

Príklad označenia nádoru: T1 N0 M0: znamená malý nádor, ktorý neprerastá do okolia, bez metastáz v uzlinách, bez metastáz v orgánoch, s dobrou prognózou. (Dohnalová, 2014, s. 37)

2.3 Prekancerózy

Prekancerózy (prednádorové stavy) sú stavy, pri ktorých dochádza k takým zmenám v tkanive, z ktorých by sa mohol rozvinúť malígny nádor. Je dôležité tieto zmeny v tkanive diagnostikovať, nakoľko je to účinná cesta, ako efektívne predchádzať rozvoju príslušných malígnych nádorov. Všeobecne povedané, zvýšené riziko rozvinutia malígneho nádoru majú niektoré stavy tkanív z týchto porúch:

- dysplázia epitelu (intraepiteliálna neoplázia a carcinoma in situ),
- chronické zápaly,
- hyperplastické lézie,
- niektoré benígne nádory.

Dysplázia je označenie pre mikroskopické nepravidelnosti v epiteli, ktoré sú morfológickým odrazom rôzneho stupňa nádorovej transformácie buniek. Dysplastické zmeny v epiteli sú ale vždy nad neporušenou bazálnou membránou epitelu. Dysplázia nie je makroskopicky zjavná tak, ako nádor, skôr sa jedná o drobné ložisko epitelu s odlišnou

charakteristikou od okolitého epitelu. Pre hodnotenie stupňa dysplázie sa používa trojstupňové označenie a to ľahká, stredná a ťažká dysplázia.

Medzi chronické zápaly, ktoré zvyšujú riziko nádorového ochorenia patria:

- chronické infekcie (chronická gastritída, vírusová hepatitída B);
- chronické autoimunitné zápaly (autoimunitná tyreoiditída, ulcerózna kolitída);
- zápaly vyvolané chronickým dráždením (chronická bronchitída – fajčenie, chronická pankreatitída – pitie alkoholu).

Niektoré hyperplastické lézie, hlavne pod vplyvom dlhodobej neprimeranej hormonálnej stimulácie tiež zvyšujú riziko vzniku malígneho nádoru.

Benígnych nádorov, na podklade ktorých by sa mohla rozvinúť malignita, je málo a patria medzi ne napríklad benígne nádory sliznice hrubého čreva a neurofibrómy. (Zámečník, 2019, s. 225-226)

2.4 Miesta, určené na výkon terapie otvorenými žiaričmi

Terapia sa vykonáva na pracoviskách nukleárnej medicíny, ktorých vybavenie a prevádzka zodpovedá určeným predpisom. Terapie s aplikáciou čistých β^- (napr. ^{90}Y) a β^- žiariacou so sprievodnou emisiou málo intenzívneho žiarenia γ , napr. ^{186}Re a ^{153}Sm sa môžu vykonávať aj ambulantne. Terapie s použitím väčších aktivít (viac ako 550 MBq) sa musia vykonávať len za hospitalizácie na lôžkovom oddelení nukleárnej medicíny. (Koranda, 2014, s. 188)

Pacienti, ktorý podstúpia terapiu otvorenými žiaričmi, musia byť informovaní a náležite poučení o správaní sa pri kontaktoch s inými osobami, či už absolvujú liečbu ambulantnou formou alebo hospitalizáciou.

Pre každú liečbu rádionuklidmi musia byť osobitne stanovené pravidlá, aby sa zamedzilo ožiareniu iných osôb. (Lepej, 2018, s. 179)

3 Najčastejšie používané rádionuklidy v terapii

3.1 ^{131}I Iód

Najbežnejšie používaným terapeutickým rádionuklidom je ^{131}I značený jodidom sodným; je dostupný ako perorálne želatínové kapsuly, perorálny roztok na pitie alebo intravenózne injekcie. Liečba je všeobecne známa ako terapia rádioaktívnym jódom (RAI), ktorá využíva ^{131}I na liečbu chorôb súvisiacich so štítnou žľazou, akými sú Gravesova choroba, toxický adenóm, toxická multinodulárna struma, netoxická multinodulárna struma, diferencovaný karcinóm štítnej žľazy. Účinnosť terapie rádioaktívnym jódom závisí od prípravy pacienta, špecifických charakteristík nádoru, miesta ochorenia a aktivity podávaného rádiojódu. Dávkovanie ^{131}I pri hypertyreóze je 148 až 370 MBq, dávkovanie pri karcinóme štítnej žľazy je 3700 až 5550 MBq.

Počas liečby rádioaktívnym jódom môžu látky obsahujúce jód brániť jeho vychytávanie z transportéra buniek štítnej žľazy, keďže jód je prirodzeným prekursorom hormónov štítnej žľazy. Pred začatím liečby rádioaktívnym jódom je potrebné, aby pacienti držali bezjódomú diétu najmenej sedem dní.

Liečba rádioaktívnym jódom je absolútnou kontraindikáciou v prípadoch: tehotenstva a dojčenia. (Padda, 2022)

^{131}I -tositumomab

Je monoklonálna protilátka, ktorá je označená ^{131}I . Používa sa na liečbu určitých typov NHL (non-Hodgkinov lymfóm), difúzneho veľkobunkového B-lymfómu a mnohopočetného myelómu. ^{131}I -tositumomab je známy ako Bexxar® a bol schválený FDA (Food and Drug Administration) pre klinickú prax už v roku 2004. (Yeong, 2014)

^{131}I -Lym-1

Oncolym® (mAb značená ^{131}I) sa naviaže na špecifický proteín, ľudský leukocytový antigén (HLA)-DR10, ktorý sa nachádza iba na povrchu B-lymfocytov, ako sú rakovinové B-bunky, nachádzajúce sa v mnohých formách NHL. Oncolym® sa používa na liečbu NHL a CLL (chronická lymfocytová leukémia). (Yeong, 2014)

^{131}I -chTNT

Rádiofarmakum ^{131}I -chTNT (Cotara®) bolo schválené v roku 2003 na liečbu refraktérnej alebo relapsujúcej rakoviny pľúc, neskôr sa postupne začalo podávať aj na liečbu

anaplastického astrocytému, mozgového glioblastómu a hepatocelulárneho karcinómu. (Tu, 2015; Yeong, 2014)

¹³¹I-MIBG

MIBG (metajódbenzylguanidín) značený ¹³¹I preukazuje aktivitu na cieleňú terapiu neuroendokrinných nádorov – feochromocytómu, a neuroblastómu. Terapeutický program si vyžaduje rozsiahlu prípravu zariadení, tvorbu protokolov a školenie personálu, zamerané predovšetkým na radiačnú ochranu. Každá časť terapie ¹³¹I-MIBG vyžaduje vhodné tienenie a izoláciu pacienta. (Sharp, 2016)

3.2 ⁹⁰Y Ytrium

⁹⁰Y-citrát

Rádiofarmakum sa používa na terapeutickú metódu – rádioizotopovú synovektómiu (RS), ktorá spočíva v aplikácii rádiofarmaka (emitujúceho β^- žiarenie) intraartikulárnou injekciou do kolenného kĺbu. Rádiofarmakum sa viaže na koloid, ktorý má afinitu k synoviálnym bunkám. β^- spôsobuje nekrózu synoviálnych buniek, čistí bunkové infiltráty a vyvoláva postupnú fibrózu synoviálnej membrány. Protizápalový účinok na synovitídu závisí od množstva absorbovanej β energie, ktorá musí byť dostatočná na to, aby prenikla a zničila synoviu bez poškodenia okolitého tkaniva.

Účinnosť rádiofarmaka sa potvrdila aj ako doplnok k chirurgii pri liečbe pigmentovanej villonodulárnej synovitíde (PVNS). Povzbudivé výsledky boli dosiahnuté aj u pacientov, liečených synovektómiou ⁹⁰Y-citrát ako doplnkom k operácii PVNS v bedrovom kĺbe alebo členku. (André, 2018)

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

Zevalin® bol zaregistrovaný na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho, folikulárneho lymfómu nízkeho stupňa a transformačného B-bunkového non-Hodgkinovho lymfómu. Môže sa podávať ako ambulantná liečba bez výrazných obmedzení pacienta. Schválený FDA bol v roku 2002. (Rizzieri, 2016)

⁹⁰Y-clivatuzumab tetraxetan (PAM4)

PAM4 je nová monoklonálna protilátka, známa ako clivatuzumab. Je vysoko reaktívna s rakovinou pankreasu a značená ⁹⁰Y má veľký potenciál pri terapii adenokarcinómu pankreasu. (Han, 2014)

3.3 ⁸⁹Sr Stroncium

⁸⁹SrCl

⁸⁹SrCl sa podáva pomalou intravenóznou infúziou (150MBq). Ióny ⁸⁹Sr sú analógy iónov vápnika a preto sú intenzívne vychytávané v osteoplastických léziách, ktoré sú príčinou intenzívnej bolesti u pacientov s malígnymi nádormi, metastázujúcimi do skeletu (karcinóm prostaty). Rádiofarmakum je určené pre paliatívnu terapiu kostných metastáz, ktorej výsledkom je významné zlepšenie kvality života pacienta v dôsledku zníženia jeho bolesti. (Manafi-Farid, 2020)

3.4 ²²³Ra Rádium

Rádium-223 dichlorid (²²³Ra) emituje žiarenie α , je schválený na liečbu pacientov s hormonálne refraktérnymi karcinómami prostaty, metastázujúcimi do skeletu. ²²³Ra zvyšuje dobu prežitia, má výrazný analgetický efekt, znižuje používanie externej radiačnej terapie na zmiernenie bolesti kostí, znižuje mieru kompresie miechy a skracuje hospitalizáciu. Pri ²²³Ra terapii je minimálny výskyt vedľajších účinkov. (Brito, 2020)

3.5 ¹⁵³Sm Samárium

¹⁵³Sm-etyléndiamíntetrametylénfosfonát

¹⁵³Sm-EDTMP je známe rádiofarmakum na zmiernenie bolesti kostí, od schválenia FDA má široké využitie pri rôznych osteoblastických metastatických léziách, najmä pri rakovine prostaty a prsníka. Ku zníženiu bolesti dochádza už v prvom týždni po podaní injekcie, čím sa pacientom zlepšuje kvalita života. (Manafi-Farid, 2020)

3.6 ¹⁸⁶Re Rénium

¹⁸⁶Re-hydroxyetyléndifosfonát

¹⁸⁶Re-HEDP je kombinovaný izotop β/γ žiariča, značený fosfonátovým komplexom HEDP, na zmiernenie bolesti kostí s rýchlejšim nástupom úľavy, používa sa hlavne pri rakovine prsníka a prostaty. (Manafi-Farid, 2020)

¹⁸⁶Re-sulfid

Ďalším rádioizotopom používaným na rádioizotopovú synovektómiu je ¹⁸⁶Re-sulfid, ktorý sa používa na stredne veľké klíby, ako je rameno, lakeť, zápästie a členok. Odporúčaná dávka na jedno sedenie je 370 MBq. (André, 2018)

3.7 ¹⁷⁷Lu Lutécium

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Prínos tejto terapie je založený na väzbe, internalizácii a retencii PSMA (prostatický špecifický membránový antigén) ligandov v nádorových bunkách. Významné poznatky o účinnosti PSMA rádioligandovej terapii (RLT) sa získali v poslednom desaťročí.

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-vipivotide tetraxetan) bol schválený EFDA v marci 2022 na cielenú liečbu pre dospelých, ktorý majú PSMA-pozitívny metastatický karcinóm prostaty, rezistentný na kastráciu (mCRPC). Dosiahol široké uznanie ako životaschopná cielená liečba. (Parent, 2022)

¹⁷⁷Lu-hydroxyapatit

Na liečbu reumatoidnej artritídy (RA) kolenných kĺbov sa s úspechom požíva ¹⁷⁷Lu-hydroxyapatit. (Shinto, 2022)

3.8 ¹⁶⁹Er Erbium

¹⁶⁹Er-citrát

¹⁶⁹Er-citrát patrí medzi tri hlavné používané rádioizotopy na rádioizotopovú synovektómiu (RS), ktorá sa používa na terapiu reumatických ochorení, najmä refrakternej synovitídy u pacientov s chronickým zápalovým ochorením kĺbov (cIJD).

¹⁶⁹Er-citrát sa požíva na malé kĺby PIP (proximálny interfalangeálny kĺb), DIP (distálny interfalangeálny kĺb), MCP (metakarpofalangeálny kĺb) a MTP (metatarzofalangeálny kĺb). Maximálna odporúčaná dávka ¹⁶⁹Er-citrátu na jedno sedenie je 750 MBq. Medzi dvoma injekciami do toho istého kĺbu sa odporúča interval aspoň 6 mesiacov. Na zvýšenie účinnosti rádioizotopovej synovektómie sa podáva na konci procedúry injekcia dlhodobého pôsobiaceho glukokortikoidu, ktorý zároveň zabráni spätnému toku rádioizotopov a obmedzí zápalovú odpoveď na nekrózu synoviálnych buniek. Následná imobilizácia kĺbu na 48 až 72 hodín je nevyhnutná na minimalizáciu extraartikulárnej difúzie rádioizotopu. (André, 2018)

4 Terapia pomocou ^{177}Lu

4.1 ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®)

Rádiofarmakum Lutathera® (^{177}Lu -DOTATATE) je indikované na liečbu neresekovateľných alebo metastázujúcich, progresívnych a dobre diferencovaných gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov (GEP-NET) a bronchiálnych neuroendokrinných nádorov, ktoré na svojom povrchu prezentujú somatostatínové receptory. Tieto receptory sú cieľmi pre rádioaktívne značený analóg somatostatínu ^{177}Lu -DOTATATE.

^{177}Lu má polčas rozpadu 6,647 dňa. Tento izotop sa rozpadá s emisiou β^- žiarenia na stabilné ^{177}Hf , pričom najväčšia časť paprsku β^- (79,3%) má maximálnu energiu 0,497 MeV. Priemerná energia tohto β žiarenia je približne 0,13 MeV. Dochádza tiež ku slabému γ žiareniu, napríklad s energiou 113 keV (6,2%) a 208 keV (11%).

Pred zahájením liečby je nevyhnutné potvrdiť nadmernú expresiu somatostatínových receptorov (scintigraficky alebo pomocou pozitronovej emisnej tomografie – PET) v nádorovom tkanive, pričom nádorové tkanivo musí mať záchyt izotopu najmenej rovnako vysoký ako normálne tkanivo pečene.

Pred podaním prípravku a počas liečby je nevyhnutné vykonávať laboratórne testy na posúdenie stavu pacienta a na prípadnú úpravu terapeutického protokolu (čo sa týka dávky, intervalu alebo počtu infúzií).

Minimálne pred každou infúziou sa musia vykonať tieto testy:

- hematológia (hemoglobín, leukocyty a trombocyty),
- testy funkcie obličiek (kreatinín v sére a clearance kreatinínu),
- testy funkcie pečene (alanínaminotransferáza-ALT, aspartátaminotransferáza-AST, albumín v sére, bilirubín).

Tieto testy je potrebné vykonať aspoň raz za 2 až 4 týždne pred podaním a potom ešte raz krátko pred podaním prípravku. (Brabander, 2017)

Lutathera v liekovej forme je infúzny roztok (číry, bezfarebný až mierne žltkastý), určený len na jednorazové použitie (použiteľné už pri dodaní). Jeden ml roztoku obsahuje ku dňu a hodine kalibrácie lutécium (^{177}Lu) oxodotreotídum 370 MBq. Celkové množstvo rádioaktivity na injekčnú fľaštičku činí v dobe infúzie 7400 MBq. Vzhľadom na fixnú volumetrickú aktivitu 370 MBq/ml v dobe kalibrácie, sa množstvo roztoku v injekčnej fľaštičke upraví na objem 20,5-25,0 tak, aby bola v čase infúzie podaná potrebná dávka rádioaktivity. V infúznom roztoku sa nachádzajú pomocné látky: kyselina octová, natrium-acetát, kyselina gentisová, kyselina askorbová, kyselina pentetová, chlorid sodný, hydroxid

sodný, voda pre injekciu.

Na podávanie prípravku Lutathera je možnosť výberu medzi rôznymi infúznymi metódami a to gravitačnej metódy, metódy infúzie fyziologickým roztokom, pumpovej metódy s liekovkou a pumpovej metódy so striekačkou. Bez ohľadu na použitú metódu je potrebné pri príprave a podávaní Lutathery použiť vhodné tienenie proti žiareniu a aseptickú techniku, vrátane nosenia vhodných osobných ochranných prostriedkov, používania klieští pri manipulácii s fľaštičkou, aby sa minimalizovalo vystavenie žiareniu. Je nevyhnutné podávať ho priamo z originálneho obalu, injekčná fľaštička sa nesmie otvárať, roztok sa nesmie prelievať do iného obalu a pri aplikácii sa musí používať len jednorazový materiál. (Hope, 2019)

Na zabezpečenie ochrany obličiek je nevyhnutné 30 minút pred započatím infúzie prípravku Lutathera zahájiť infúziu roztoku aminokyselín a podávať ju po dobu štyroch hodín (pred týmto úkonom je nevyhnutné v dostatočnom predstihu vykonať premedikáciu antiemetikom).

Odporúčaný liečebný režim prípravkom Lutathera u dospelých pacientov pozostáva zo štyroch infúzií po 7400 MBq s intervalom medzi infúziami 8 týždňov.

Prípravok Lutathatera môžu podávať len osoby oprávnené na manipuláciu s rádiofarmakami v určených zdravotníckych zariadeniach a výhradne po tom, čo pacienta vyhodnotil kvalifikovaný lekár. (Strosberg, 2017; Palury, 2023)

4.1.1 Postup aplikovania Lutathery intravenóznou gravitačnou infúziou

- Liečivé prípravky na podanie:
 - jedna injekčná fľaštička prípravku Lutathera,
 - jeden vak s 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného (9 mg/ml – 0,9%),
 - vaky s roztokom aminokyselín,
 - 100 ml chloridu sodného 0,9% na preplachy,
 - antiemetiká.
- Pomôcky a vybavenie:
 - dva infúzne stojany,
 - jedna dlhá ihla (odporúča sa 90 až 100 mm, veľkosť 18),
 - jedna krátka ihla (odporúča sa 25 mm, veľkosť 20),
 - dve intravenózne súpravy na gravitačnú infúziu so svorkou na reguláciu alebo zastavenie prietoku (jeden na prípravok Lutathera, druhý na roztok aminokyselín),
 - dva periférne intravenózne plastové katétre (kanyly), jedna sterilná hadička so

svorkou na reguláciu alebo zastavenie prietoku,

- jeden combifix adaptér (spojenie dlhej ihly s hadičkou),
- klieštiky na manipuláciu s injekčnou fľaštičkou Lutathera,
- kalibrovaný systém na meranie rádioaktivity a Geigerov čítač na monitorovanie rádioaktivity prípravku Lutathera. (Interná dokumentácia FNOL)
- Pripojenie fľaštičky Lutathera k hadičke:
 - hadička sa vopred naplní roztokom injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %) a potom pripojí k venóznemu katéttru, už zavedenému do pacientovej ruky,
 - infúzna súprava sa pripojí k vaku s injekčným roztokom chloridu sodného (0,9%) a vopred naplní otvorením svorky,
 - do fľaštičky s prípravkom Lutathera sa zavedie krátka ihla tak, aby sa nedotýkala roztoku rádiofarmaka, tým sa vyrovná tlak a zníži sa riziko úniku,
 - krátka ihla sa potom pripojí k vopred naplnenej infúznej súprave,
 - dlhá ihla sa pripojí k naplnenej hadičke a potom zavedie do fľaštičky s prípravkom Lutathera tak, aby sa dotýkala jej dna; len tak bude možné využiť celý objem rádiofarmaka,
 - prietok rádiofarmaka sa má regulovať pomocou svoriek.
- Lekár vykoná príjem pacienta, ktorému bude prípravok Lutathera podaný. Urobí sa záznam 12-zvodového EKG, odmeria telesná teplota, krvný tlak a tepová frekvencia. Počas infúzie sa odporúča starostlivé monitorovanie vitálnych funkcií. (Abbott, 2018; Interná dokumentácia FNOL)

Ďalej sa postupuje podľa týchto bodov:

1. Do periférnej žily na každej ruke pacienta sa zavedie jeden intravenózný plastový katéter.
2. Katétre sa pripoja k infúznej súprave (jeden k súprave Lutathera, druhý k roztoku aminokyselín).
3. Najmenej 30 minút pred zahájením infúzie aminokyselín sa musí urobiť premedikácia antiemetikami.
4. Podávanie aminokyselín je potrebné začať 30 minút pred infúziou Lutathera a to rýchlosťou 250 ml/hod. Aminokyseliny sa podávajú po dobu štyroch hodín.
5. Rádioaktivita vo fľaštičke Lutathera sa musí odmerať bezprostredne pred použitím a to pomocou kalibrovaného systému na meranie rádioaktivity. Pri aplikácii musí byť prítomný rádiologický fyzik, ktorý priebežne meria hodnotu aktivity vo fľaštičke, na hrudi pacienta a nad katétrom.
6. Infúzia prípravku Lutathera sa má začať 30 min po začiatku infúzie aminokyselín. Prvých

15 minút sa aplikuje prípravok rýchlosťou jedna kvapka za 3 sekundy (rýchlosť < 100 ml/h), potom sa aplikácia pustí naplno. Prípravok sa podáva približne 30 ± 10 minút (rýchlosť podávania musí zohľadňovať stav žíl pacienta). Počas celej doby infúzie je potrebné udržiavať konštantný tlak vo vnútri fľaštičky prípravku, aby bol podaný celý objem prípravku. Hladina roztoku vo fľaštičke by mala zostať po celý čas infúzie konštantná, je nevyhnutná priama vizuálna kontrola hladiny.

7. Po celý čas infúzie je potrebné sledovať tok prípravku z fľaštičky do tela pacienta. Prítomný rádiologický fyzik krátko po zahájení infúzie pomocou Geigerovho čítača overí prítomnosť prípravku v krvi. Počas infúzie by malo žiarenie z hrudníka pacienta neustále stúpať, zatiaľčo z fľaštičky by malo klesať.
8. Infúzia má byť ukončená, akonáhle sa hodnota aktivity vo fľaštičke nemení – je stabilná. Pacient sa odpojí od infúzie, je potrebné prepláchnuť kanylu fyziologickým roztokom a kanylu ponechať pre prípadné zhoršenie stavu.
9. Celkové podané množstvo rádioaktivity sa rovná aktivite vo fľaštičke pred infúziou mínus jej zvyšková aktivita po infúzii (fľaštička Lutathery sa odnesie do laboratória, kde sa aktivita odmeria pomocou kalibrovaného systému a hodnota zvyškovej aktivity sa zapíše do sprievodky rádiofarmaka). (Lutathera : EPAR - Product Information, ©1995-2022; Interná dokumentácia FNOL)

4.1.2 Vedľajšie (nežiaduce) účinky Lutathery

- Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov, užívajúcich prípravok Lutathera, sú nevoľnosť a vracanie.
- Ako veľmi časté nežiaduce účinky sú zaznamenané únava a znížená chuť do jedla.
- Ako časté nežiaduce účinky sú uvádzané:
 - refraktérna cytopénia s viacliniovou dyspláziou (myelodysplastický syndróm),
 - poruchy krvi a lymfatického systému – trombocytopénia, lymfopénia, anémia, pancytopenia, leukopénia, neutropénia,
 - endokrinné poruchy – sekundárna hypotyreóza,
 - poruchy metabolizmu a výživy – hyperglykémia, dehydratácia, hypomagnezémia, hyponatrémia,
 - psychiatrické poruchy – poruchy spánku,
 - poruchy nervového systému – závraty, dysgeúzia, bolesť hlavy, letargia,
 - srdcové poruchy – predĺžený QT interval na EKG,
 - cievne poruchy – hypertenzia, sčervenanie, návaly tepla, hypotenzia,

- respiračné poruchy – dyspnoe, kašeľ,
- gastrointestinálne poruchy – hnačka, bolesť brucha, plynatosť, zápcha, dyspepsia, gastritída,
- poruchy pečene a žlčových ciest – zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, hyperbilirubinémia, (menej časté je poškodenie pečene, zlyhanie pečene, cholestáza),
- poruchy kože a podkožného tkaniva – alopecia, (menej časté suchá koža, výsyp, opuch tváre),
- poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva – muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče,
- poruchy obličiek a močových ciest – akútne poškodenie obličiek, hematúria, renálne zlyhanie, proteinúria, (menej časté močová inkontinencia, porucha funkcie obličiek, znížená glomerulárna filtrácia),
- celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie – periférny edém, bolesť v mieste vpichu, stvrdnutie a opuch v mieste vpichu, zimnica, ochorenie podobné chrípke, (Lutathera Side Effects, ©2000-2023; Lutathera : EPAR - Product Information, ©1995-2022; Jia, 2022)

4.1.3 Dozimetria

Dozimetria sa vykonáva u pacientov počas podávania prípravku Lutathera, následne 6 hodín po aplikácii (WB), 24 hodín po aplikácii (WB+SPECT/CT), 48 hodín po aplikácii (WB) a 72 hodín po aplikácii (WB).

Dozimetria vykonávaná u pacientov pri podávaní prípravku Lutathera sa robí na účel zistenia dávky žiarenia na vybrané ohrozené orgány, ako sú obličky a kostná dreň. Ďalej sa dozimetria vykonáva na účel prevencie.

Dozimetria na cieľové orgány je náročnejšia na vykonávanie a používa sa na účel stanovenia zmeny dávky žiarenia na dané metastázy. (Lutathera : EPAR - Product Information, ©1995-2022; Interná dokumentácia FNOL)

4.1.4 Monitorovanie pacientov po liečbe

Nevyhnutnou súčasťou liečebného plánu je monitorovanie pacientov po liečbe. Monitorovanie by malo zahŕňať klinické hodnotenie na posúdenie symptómov a detekciu následkov liečby, ako aj laboratórne a zobrazovacie testy.

Monitorovanie by sa malo vykonať o jeden mesiac, tri mesiace, šesť mesiacov a o rok

po liečbe. (Hope, 2019)

4.1.5 Pokyny pre pacientov pri prepustení po liečbe

Na zníženie rádioaktívneho prenosu a možnej expozície je nevyhnutné dodržiavať:

- používanie toaliet v sede (aj muži) minimálne dva až tri dni po ošetrení, po každom použití spláchnuť dva až trikrát
- dôkladné umývanie rúk po každom použití toalety,
- spláchnutie toaletného papiera s výlučkami z tela (moč, krv, stolica) do toalety,
- je nevyhnutné dodržiavať používanie oddelenej kúpeľne a toalety, (ak takáto možnosť nie je, zabrániť vstupu malých detí a domácich zvierat do priestorov kúpeľne a toalety),
- je nevyhnutné dodržiavať pitný režim (každú hodinu pohár vody) v deň liečby a počas nasledujúcich dvoch dní,
- je nevyhnutné dodržiavať močenie každú hodinu v deň liečby a počas nasledujúcich dvoch dní,
- sprchovanie sa každý deň najmenej prvých sedem dní po ošetrení,
- používanie samostatných uterákov, osušiek, kuchynského náčinia,
- dodržiavanie odstupu minimálne jeden meter od ostatných ľudí po dobu dvoch až troch dní; pri deťoch mladších ako 10 rokov a tehotných ženách dodržiavať odstup minimálne jeden meter až po dobu siedmich dní,
- spanie v oddelených posteliach vo vzdialenosti najmenej jeden meter (prípadne spanie v oddelenej miestnosti) po dobu siedmich dní,
- žiadnu sexuálnu aktivitu po dobu siedmich dní,
- používanie účinných metód antikoncepcie (muži aj ženy) počas liečby a šesť mesiacov po nej,
- pranie spodnej bielizne, posteľnej bielizne a akéhokoľvek oblečenia (môžu obsahovať pot, krv alebo moč) oddelene od bielizne ostatných členov domácnosti po dobu jedného týždňa; každú náplň práčky pláchať dvoma cyklami,
- nosenie jednorazových rukavíc (opatrovatelia) pri poskytovaní asistencie na toalete po dobu najmenej troch dní po liečbe,
- okamžité vyprázdenie, vyčistenie a vypláchnutie špeciálneho vybavenia, ako sú katétre, kolostomické vaky, posteľné misy alebo čokoľvek, kontaminované telesnými tekutinami; jednorazové špeciálne vybavenie je podstatne lepšia alternatíva,
- návrat do zamestnania najskôr tri dni po liečbe,
- nepoužívanie verejnej dopravy,

- obmedzenie pohybu a zotrvávanía na verejných priestranstvách,
- nosenie prepúšťacej správy so sebou najmenej 3 mesiace po každej terapii,
- informovanie pohotovostnej lekárskej služby o rádioaktívnej terapii, pokiaľ bude pacient potrebovať jej pomoc. (Newton, 2022)

Záver

Táto prehľadová bakalárska práca na tému terapia otvorenými žiaričmi bola vypracovaná na základe rešeršnej činnosti z knižných publikácií a z dostupných publikovaných zahraničných a domácich článkov, venujúcich sa tejto problematike. Nakoľko terapia otvorenými žiaričmi v posledných rokoch zaznamenáva výrazný pokrok, počet publikácií neustále stúpa s pribúdajúcimi novými, štúdiami overenými poznatkami.

Bakalárska práca zahŕňa štyri kapitoly. Prvá kapitola popisuje definíciu nukleárnej medicíny, ďalej prináša vysvetlenie a popis: indikátorového princípu, rádiofarmák, druhov rádioaktívnych premien, zobrazovacích metód nukleárnej medicíny, klasickej planárnej scintigrafie, jednofotónovej emisnej tomografie SPECT, pozitronovej emisnej tomografie PET, zobrazovacích metód a rádiodiagnostiky, teranostiky a molekulárneho zobrazenia. Ďalej prináša stručný výhľad do budúcnosti nukleárnej medicíny a prehľad radiačnej ochrany v nukleárnej medicíne.

Druhá kapitola popisuje mechanizmy na zabezpečenie selektívnej akumulácie rádiofarmaka v cieľovom tkanive, ďalej rozdelenie rádionuklidov podľa druhu žiarenia a popis ich využitia. V druhej kapitole je tiež zahrnutý popis nádorov, ich rozdelenie. Ďalej prináša rozdelenie metastáz podľa spôsobu šírenia, popis prekanceróz a informáciu o miestach, určených na výkon terapie.

V tretej kapitole sa uvádzajú najčastejšie používané rádionuklidy v terapii s ich krátkym popisom.

Celá štvrtá kapitola sa venuje podrobnému popisu liečivého prípravku Lutathera®, vrátane jeho indikácií. Uvádzajú sa v nej úkony, ktorými je nevyhnutné potvrdiť nadmernú expresiu somatostatínových receptorov v nádorovom tkanive, ďalej potrebné laboratórne testy na posúdenie stavu pacienta a na prípadnú úpravu terapeutického protokolu. Sú tam uvedené aj testy, ktoré sa musia vykonať pred každou infúziou.

V tejto kapitole sa ďalej uvádzajú možnosti výberu spôsobu podania, nevyhnutné zabezpečenie ochrany obličiek, odporúčaný liečebný režim a podrobný popis aplikovania prípravku intravenóznou gravitačnou infúziou. Štvrtá kapitola ďalej obsahuje popis vedľajších účinkov Lutathery®, dozimetriu, monitorovanie pacientov po liečbe a pokyny pre pacientov pri prepustení po liečbe.

Táto bakalárska práca by mohla byť využívaná študentami zdravotníckych odborov, hlavne rádiologickej asistencie.

Referenčný zoznam

1. ABBOTT, Amanda, Christopher G. SAKELLIS, Eric ANDERSEN et al., 2018. Guidance on ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy from the Experience of a Single Nuclear Medicine Division. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. **46**(3), 237-244 [cit. 2023-04-08]. ISSN 0091-4916. Dostupné z: doi:10.2967/jnmt.118.209148
2. ANDRÉ, Vincent, Vincent DALIBARD, Emmanuelle DERNIS, Stéphane VARIN a Grégoire CORMIER, 2018. Current role for radioisotope synovectomy. *Joint Bone Spine* [online]. **85**(3), 295-299 [cit. 2023-04-01]. ISSN 1297319X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbspin.2017.06.002
3. BÁRTOVÁ, Jarmila, 2021. *Přehled patologie*. Vydání druhé. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-4775-3.
4. BRABANDER, Tessa, Wouter A. VAN DER ZWAN, Jaap J.M. TEUNISSEN et al., 2017. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research* [online]. **23**(16), 4617-4624 [cit. 2023-04-02]. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743
5. BRITO, Ana Emília a Elba ETCHEBEHERE, 2020. Radium-223 as an Approved Modality for Treatment of Bone Metastases. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. **50**(2), 177-192 [cit. 2023-04-01]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.11.005
6. CZERNIN, Johannes, Ida SONNI, Aria RAZMARIA a Jeremie CALAIS, 2019. The Future of Nuclear Medicine as an Independent Specialty. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **60**(2), 3-12 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.118.220558
7. DOHNALOVÁ, Dagmar, 2014. *Repetitorium patologie pro praktická cvičení*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4002-6.
8. FAHEY, Frederic, Alison GOODKIND, S. TREVES a Frederick GRANT, 2016. Nuclear Medicine and Radiation Protection. *Journal of Radiology Nursing* [online]. **35**(1), 5-11 [cit. 2023-02-24]. ISSN 15460843. Dostupné z: doi:10.1016/j.jradnu.2015.12.005

9. GOLDSMITH, Stanley J., 2020. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. **50**(1), 87-97 [cit. 2023-02-18]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.07.006
10. GUDKOV, Sergey, Natalya SHILYAGINA, Vladimir VODENEEV a Andrei ZVYAGIN, 2016. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **17**(1) [cit. 2023-02-06]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms17010033
11. HAN, Suxia, Guihua JIN, Lijuan WANG, Meng LI, Chenchen HE, Xijing GUO a Qing ZHU, 2014. The Role of PAM4 in the Management of Pancreatic Cancer: Diagnosis, Radioimmunodetection, and Radioimmunotherapy. *Journal of Immunology Research* [online]. **2014**, 1-7 [cit. 2023-04-01]. ISSN 2314-8861. Dostupné z: doi:10.1155/2014/268479
12. HOPE, Thomas A., Amanda ABBOTT, Karen COLUCCI et al., 2019. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **60**(7), 937-943 [cit. 2023-04-08]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.118.230607
13. CHOUDHURY, Partha a Manoj GUPTA, 2018. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *The British Journal of Radiology* [online]. **91**(1091) [cit. 2023-02-07]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr.20180136
14. *Interná dokumentácia FNOL.*
15. JIA, Angela Y., Rojano KASHANI, Nicholas G. ZAORSKY et al., 2022. Lutetium-177 DOTATATE: A Practical Review. *Practical Radiation Oncology* [online]. **12**(4), 305-311 [cit. 2023-04-08]. ISSN 18798500. Dostupné z: doi:10.1016/j.prro.2022.02.002
16. KORANDA, Pavel, 2014. *Nukleární medicína*. 1. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4031-6.
17. KUBINYI, Jozef, 2018. *Principy radiační ochrany v nukleární medicíně a dalších oblastech práce s otevřenými radioaktivními látkami Jozef Kubinyi, Jozef Sabol, Andrej Vondrák*. Praha: Grada. ISBN 9788027101689.
18. KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, 2015. *Nukleární medicína*. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). V Praze: P3K. ISBN 978-80-87343-54-8.
19. LEPEJ, Ján a Anton LACKO, 2018. *Nukleárna medicína I*. Košice: EQUILIBRIA. ISBN 978-80-8143-222-4.

20. Lutathera : EPAR - Product Information, ©1995-2022. In: *European Medicines Agency* [online]. [cit. 2023-04-09]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_sk.pdf
21. Lutathera Side Effects, ©2000-2023. In: *Drugs.com* [online]. [cit. 2023-04-08]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/sfx/lutathera-side-effects.html>
22. MAČÁK, Jirka a Jana MAČÁKOVÁ, 2022. *Patologie*. 3., doplněné a přepracované vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-3507-3.
23. MANAFI-FARID, Reyhaneh, Fardad MASOUMI, Ghasemali DIVBAND et al., 2020. Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 9(8) [cit. 2023-04-01]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: [doi:10.3390/jcm9082622](https://doi.org/10.3390/jcm9082622)
24. MATTSSON, Sören, 2013. Introduction: The Importance of Radiation Protection in Nuclear Medicine. In: MATTSSON, Sören a Christoph HOESCHEN, ed., Sören MATTSSON, Christoph HOESCHEN. *Radiation Protection in Nuclear Medicine* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, s. 1-3 [cit. 2023-02-24]. ISBN 978-3-642-31166-6. Dostupné z: [doi:10.1007/978-3-642-31167-3_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-31167-3_1)
25. NEWTON, Regen, 2022. Lu 177-Dotatate (Lutathera) Therapy Discharge Instructions. In: *University of Michigan* [online]. [cit. 2023-04-09]. Dostupné z: <https://www.med.umich.edu/1libr/radiology/LutatheraDischarge.pdf>
26. PADDA, Inderbir a Minhthao NGUYEN, 2022. Radioactive Iodine Therapy. *StatPearls* [online]. [cit. 2023-03-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557741/>
27. PALURY, Ravi K. a Robert B. KILLEEN, 2023. Neuroendocrine Tumor Lu-177-Dotatate Therapy. *StatPearls* [online]. [cit. 2023-04-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587368/>
28. PARENT, Ephraim E., Bitai SAVIR-BARUCH, Isis W. GAYED et al., 2022. 177 Lu-PSMA Therapy. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. 50(3), 205-212 [cit. 2023-04-10]. ISSN 0091-4916. Dostupné z: [doi:10.2967/jnmt.122.263814](https://doi.org/10.2967/jnmt.122.263814)
29. PUENTES, Laura, Mehran MAKVANDI a Robert MACH, 2021. Molecular Imaging: PARP-1 and Beyond. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 62(6), 765-770 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: [doi:10.2967/jnumed.120.243287](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.243287)

30. RIMPLER, Arndt a Ilona BARTH, 2014. Radiation Protection of Staff and Public. In: BAUM, Richard P., ed., Richard BAUM. *Therapeutic Nuclear Medicine* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, s. 843-852 [cit. 2023-03-14]. Medical Radiology. ISBN 978-3-540-36718-5. Dostupné z: doi:10.1007/174_2012_738
31. RIZZIERI, David, 2016. Zevalin® (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. **105**, 5-17 [cit. 2023-04-01]. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2016.07.008
32. SHARP, Susan E., Andrew T. TROUT, Brian D. WEISS a Michael J. GELFAND, 2016. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *RadioGraphics* [online]. **36**(1), 258-278 [cit. 2023-04-01]. ISSN 0271-5333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.2016150099
33. SHINTO, Ajit, K KAMALESHWARAN, Sudipta CHAKRABORTY et al., 2022. Radiosynovectomy of Painful Synovitis of Knee Joints Due to Rheumatoid Arthritis by Intra-Articular Administration of 177 Lu-Labeled Hydroxyapatite Particulates: First Human Study and Initial Indian Experience. *World Journal of Nuclear Medicine* [online]. **14**(02), 81-88 [cit. 2023-04-10]. ISSN 1450-1147. Dostupné z: doi:10.4103/1450-1147.153908
34. SRIVASTAVA, Suresh a Leonard MAUSNER, 2014. Therapeutic Radionuclides: Production, Physical Characteristics, and Applications. In: BAUM, Richard P., ed., Richard BAUM. *Therapeutic Nuclear Medicine* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, s. 11-50 [cit. 2023-03-11]. Medical Radiology. ISBN 978-3-540-36718-5. Dostupné z: doi:10.1007/174_2012_782
35. STROSBERG, Jonathan, Ghassan EL-HADDAD, Edward WOLIN et al., 2017. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* [online]. **376**(2), 125-135 [cit. 2023-04-02]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1607427
36. TU, Jianfei, Jiansong JI, Fazong WU, Yonghui WANG, Dengke ZHANG, Zhongwei ZHAO a Xihui YING, 2015. Effectiveness of Combined 131I-chTNT and Radiofrequency Ablation Therapy in Treating Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cell Biochemistry and Biophysics* [online]. **71**(2), 777-784 [cit. 2023-03-31]. ISSN 1085-9195. Dostupné z: doi:10.1007/s12013-014-0262-4

37. YEONG, Chai-Hong, Mu-hua CHENG a Kwan-Hoong NG, 2014. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* [online]. **15**(10), 845-863 [cit. 2023-03-18]. ISSN 1673-1581. Dostupné z: doi:10.1631/jzus.B1400131
38. ZÁMEČNÍK, Josef, 2019. *Patologie*. Praha: Prager. ISBN 978-80-270-6457-1.

Zoznam značiek

⁸⁹ Sr	stroncium-89
⁹⁰ Y	ytrium-90
¹³¹ I	jód-131
¹⁵³ Sm	samárium-153
¹⁷⁷ Lu	lutécium-177
¹⁸⁶ Re	rénium-186
¹⁸⁹ Er	erbium-189
²²³ Ra	rádium-223
GBq	gigabecquerel
keV	kiloelektrónvolt
MBq	megabecquerel
MBq/ml	megabecquerel na mililiter
MeV	megaelektrónvolt
ml/hod	mililiter za hodinu
mm	milimeter

Zoznam skratiek

ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
cIJD	chronické zápalové ochorenie kĺbov
CLL	chronická lymfocytová leukémia
CT	počítačová tomografia
DIP	distálny interfalangeálny kĺb
EDTMP	kyselina etyléndiaminotetrakys metyléndifosfónová
FDA	Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv
FNOL	Fakultná nemocnica Olomouc
GEP-NET	gastroenteropankreatické neuroendokrinné nádory
HEDP	1, 1-hydroxy-etylidin disfosfonát
MCP	metakarpofalangeálny kĺb
mCRPC	metastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu
MDS	myelodysplastický syndróm
MIBG	metajódbenzylguanidín
MR	magnetická rezonancia
MTP	metatarzofalangeálny kĺb
NET	neuroendokrinné nádory
NHL	non-Hodgkinov lymfóm
NM	nukleárna medicína
PET	pozitrónová emisná tomografia
PIP	proxymálny interfalangeálny kĺb
PRRT	rádionuklidová terapia peptidových receptorov
PSMA	prostatický špecifický membránový antigén
PVNS	pigmentová villonodulárna synovitída
RA	reumatoidná artritída
RLT	rádioligandová terapia
RS	rádioizotopová synovektómia
RTG	röntgen
SPECT	jednofotónová emisná tomografia
TNM	tumor, noduli, metastasi

TTP	time to progress (čas do progresie)
WB	whole body

Zoznam symbolov

α	alfa
β	beta
γ	gama