

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Patrik Hajovyč

**Radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty  
otevřenými zářiči**

Bakalářská práce

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

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 14. dubna 2022

---

Podpis

Děkuji Ing. Bc. Jiřímu Horalíkovi, DiS za odborné vedení bakalářské práce.

## ANOTACE

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Typ závěrečné práce:</b>          | Bakalářská práce   |
| <b>Téma práce:</b>                   | Radioterapie otevřenými zářiči   |
| <b>Název práce:</b>                  | Radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty otevřenými zářiči  |
| <b>Název práce v AJ:</b>             | Radiotherapy of bone metastases of prostate carcinoma using unsealed sources   |
| <b>Datum zadání:</b>                 | 2021-11-23   |
| <b>Datum odevzdání:</b>              | 2022-4-14  |
| <b>Vysoká škola, fakulta, ústav:</b> | Univerzita Palackého v Olomouci<br>Fakulta zdravotnických věd<br>Ústav radiologických metod  |
| <b>Autor práce:</b>                  | Patrik Hajovýč   |
| <b>Vedoucí práce:</b>                | Ing. Bc. Jiří Horalík, DiS   |
| <b>Oponent práce:</b>                | Ing. Bc. Petr Vybíral, DiS.  |
| <b>Abstrakt v ČJ:</b>                | Tato bakalářská práce popisuje radioterapii kostních metastáz karcinomu prostaty otevřenými zářiči, s hlavním zaměřením na terapii $^{223}\text{RaCl}_2$ . Bakalářská práce charakterizuje nukleární medicínu, nádorová onemocnění, s podrobnějším popisem karcinomu prostaty, jednotlivá $\beta$ částice emitující radiofarmaka sloužící k jeho terapii a radioterapii pomocí $^{223}\text{RaCl}_2$ . Cílem práce je na základě rešeršní činnosti zpracovat informace o zmíněných tématech. |
| <b>Abstrakt v AJ:</b>                | This bachelor's thesis describes radiotherapy of bone metastases of prostate carcinoma using unsealed sources with the main focus on therapy using $^{223}\text{RaCl}_2$ . The bachelor's thesis characterizes nuclear medicine, cancer illnesses, with detailed   |

description of prostate cancer, individual  $\beta$  particles emitting radiopharmaceuticals used for its treatment and radiotherapy using  $^{223}\text{RaCl}_2$ . The aim of the thesis is to compile information about mentioned topics on the basis of research activity.

**Klíčová slova v ČJ:**

$^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{223}\text{RaCl}_2$ , metastázy, nádor, nukleární medicína, nuklid, paliativní terapie, prostata, radioterapie, záření, zářič

**Klíčová slova v AJ:**

$^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{223}\text{RaCl}_2$ , metastases, cancer, nuclear medicine, nuclide, palliative therapy, prostate, radiotherapy, radiation, radiator

**Rozsah:**

54/4

# Obsah

|  |    |
|--|----|
| Úvod.....  | 8  |
| 1 Nukleární medicína .....   | 10 |
| 1. 1 Příprava pacienta před provedením výkonu v nukleární medicíně .....     | 11 |
| 1. 2 Radiační ochrana v nukleární medicíně.....                              | 12 |
| 1. 3 Diagnostika v nukleární medicíně .....                                  | 13 |
| 1. 3. 1 Principy snímání jednotlivými přístroji .....                        | 14 |
| 1. 4 Terapie v nukleární medicíně.....                                       | 15 |
| 1. 4. 1 Nejpoužívanější terapeutická radiofarmaka v nukleární medicíně ..... | 15 |
| 2 Nádory.....  | 17 |
| 2. 1 Benigní nádory.....   | 18 |
| 2. 2 Maligní nádory .....  | 18 |
| 2. 3 Metastázy .....   | 19 |
| 2. 4 Prekancerózy.....   | 20 |
| 2. 5 Grading a TNM klasifikace.....  | 20 |
| 2. 5. 1 Grading .....  | 20 |
| 2. 5. 2 TNM klasifikace.....   | 21 |
| 2. 6 Terapie nádorů .....  | 21 |
| 2. 6. 1 Chirurgická terapie .....  | 22 |
| 2. 6. 2 Radioterapie.....  | 22 |
| 2. 6. 3 Chemoterapie.....  | 23 |
| 2. 6. 3 Hormonální terapie.....  | 23 |
| 2. 6. 4 Imunoterapie .....   | 24 |
| 2. 7 Karcinom prostaty.....  | 24 |
| 2. 7. 1 Symptomy karcinomu prostaty .....                                    | 25 |
| 2. 7. 2 Diagnostika karcinomu prostaty .....                                 | 25 |
| 2. 7. 3 Terapie karcinomu prostaty.....                                      | 26 |

|   |    |
|---|----|
| 3 Radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty za použití $\beta$ zářičů ..... | 28 |
| 3. 1 $^{89}\text{Sr}$ .....   | 29 |
| 3. 2 $^{186}\text{Re}$ -HEDP .....  | 29 |
| 3. 3 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP .....   | 30 |
| 3. 4 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP .....   | 31 |
| 4 Terapie kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí $^{223}\text{RaCl}_2$ .....   | 33 |
| 4. 1 Historie Radia a terapie $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                           | 33 |
| 4. 2 Studie ALSYMPCA .....  | 34 |
| 4. 3 Fyzikální a chemické vlastnosti $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                    | 34 |
| 4. 4 Mechanismus účinku terapie $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                         | 35 |
| 4. 5 Indikace a kontraindikace terapie $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                  | 36 |
| 4. 6 Příprava pacienta před podáním $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                     | 36 |
| 4. 7 Průběh terapie $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                                     | 37 |
| 4. 8 Vedlejší efekty terapie $^{223}\text{RaCl}_2$ .....                            | 38 |
| 4. 9 Kombinace terapií .....  | 38 |
| Závěr .....   | 39 |
| Referenční seznam .....   | 41 |
| Seznam zkratk.....  | 46 |
| Seznam symbolů.....   | 49 |
| Seznam tabulek.....   | 50 |
| Přílohy .....   | 51 |

## Úvod

Nukleární medicína je neinvazivní zdravotnický obor, který slouží k diagnostice nebo terapii za použití otevřených zářičů neboli radiofarmak, jejichž hlavní složkou je záření emitující radionuklid. (Fahey et al., 2016, s. 5)

Nádor neboli tumor je soubor abnormálních, patologických buněk s nekontrolovatelným růstem a množením. Nádory se podle biologických vlastností dělí na benigní (nezhoubné), které mají příznivou prognózu, lze je jednoduše léčit a na maligní (zhoubné), které se projevují celkovými příznaky a mohou postiženého ohrozit na životě. Maligní nádory mohou tvořit metastázy, čímž nádory vytváří vzdálená druhotná ložiska. (Dohnalová, 2014, s. 35-36)

Karcinom prostaty je jednou z nejčastějších onkologických chorob na světě a kostní metastázy jsou jeho nejčastějším symptomem. Tyto metastázy způsobují zhoršení kvality života např. kvůli selhání kostní dřeně, patologické zlomenině nebo kompresi míchy, případně mohou vést až ke smrti. Cílená radioterapie otevřenými  $\beta$  zářiči ( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ) se používá spíše ke tlumení bolesti a zlepšení kvality života, jde tedy o paliativní terapii. Nový způsob radioterapie za použití radiofarmaka  $^{223}\text{RaCl}_2$  krom paliativního účinku má i prokázanou schopnost prodloužení doby přežití pacienta. (Kubinyi, Ptáčník, 2015, s. 152-153)

Pro tvorbu bakalářské práce byly stanoveny tyto otázky:

1. Co je nukleární medicína? Na jakém principu funguje diagnostika a terapie v nukleární medicíně?
2. Jak vznikají nádory? Jak se rozdělují, diagnostikují a léčí? Jak je charakterizován karcinom prostaty?
3. Jaké jsou možnosti radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí  $\beta$  zářičů?
4. Co je radiofarmakum  $^{223}\text{RaCl}_2$ ? Jaký je jeho mechanismus účinku? Jak probíhá terapie?

Na základě stanovených otázek byly formulovány tyto cíle bakalářské práce:

1. Popsat nukleární medicínu, princip fungování diagnostiky a terapie v nukleární medicíně.
2. Vysvětlit vznik nádorů, jejich rozdělení diagnostiku a terapii, charakterizovat karcinom prostaty.



3. Vylíčit možnosti radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí  $\beta$  zářičů.
4. Charakterizovat radiofarmakum  $^{223}\text{RaCl}_2$ , jeho mechanismus účinku a průběh terapie.

Pro tvorbu této bakalářské práce byla využita následující vstupní literatura:

1. KORANDA, Pavel. Nukleární medicína. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
2. KLENER, Pavel. Základy klinické onkologie. Praha: Galén, c2011. ISBN 9788072627165.
3. ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
4. Klinická Onkologie. 26. 2013. ISSN 0862-495X.

Bakalářská práce byla vyhotovena na základě rešeršní činnosti v českém a anglickém jazyce. Ke zpracování byly použity databáze ScienceDirect, PubMed, vyhledávač Google Scholar a On-line knihovna Bookport.

Vyhledávání odborných článků v databázích bylo limitováno na publikace vydané od roku 2011 do současnosti za použití těchto klíčových slov:  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{223}\text{RaCl}_2$ , metastázy, nádor, nukleární medicína, nuklid, paliativní terapie, prostata, radioterapie, záření, zářič.

Odborné články byly doplněné akademickými bibliografickými zdroji a odbornými časopisy.

# 1 Nukleární medicína

Nukleární medicína je neinvazivní zdravotnický obor, jenž se zabývá diagnostikou a terapií otevřenými zářiči. Otevřený zářič je radionuklidový zdroj ionizujícího záření, který se ve formě radiofarmaka různými způsoby a cestami vpravuje přímo do těla pacienta. Radiofarmakum může mít formu tuhé látky, kapaliny, plynu nebo aerosolu. Nukleární medicína se v praxi používá již více než 80 let k diagnostice a terapii patologických procesů celého těla včetně srdce a mozku. Tyto metody jsou vysoce efektivní, neinvazivní, bezpečné a v absolutní většině případů bezbolestné. (Koranda et al., 2017, s. 7; Fahey et al., 2016, s. 5-6)

Radiofarmaka jsou bioaktivní sloučeniny (molekuly) nesoucí radionuklid. Vhodný radionuklid se vybírá podle požadovaného diagnostického vyšetření nebo terapeutického účinku a díky fyziologickým procesům v těle cestuje bioaktivní jádro spolu s radionuklidem do požadovaného místa. Radionuklid emituje záření ( $\alpha$ ,  $\beta$  nebo  $\gamma$ ), toto záření poté umožňuje detekci v případě diagnostiky, nebo má terapeutický účinek. Radiofarmakum se volí podle požadované farmakokinetiky, aby se vychytávalo v požadované oblasti, čehož nelze 100 % dosáhnout, jelikož se radiofarmakum vychytává i v okolní tkáni, čímž se zhoršuje konečný obraz, nebo v případě terapie se ozařuje i zdravá tkáň. Radiofarmakum je nejčastěji pacientovi aplikováno intravenózně (roztoky, molekulární, iontové a koloidní disperze a suspenze), dále se může podat inhalačně (radioaktivní plyny nebo dispergované roztoky), intramuskulárně, subkutánně (koloidní disperze), intralumbálně (roztoky a plyny), intraperitoneálně (koloidní disperze a roztoky) intraartikulárně (koloidní disperze) nebo perorálně (roztoky, emulze nebo pevné látky). V případě radioterapie otevřenými zářiči se může radiofarmakum aplikovat i přímo do požadované oblasti, např. peritumorózně. Radiofarmakum poté cestuje v těle závisle na biochemickém složení, farmakokinetiku neovlivňuje radionuklid, ale jeho nosič, např.  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP slouží ke scintigrafii skeletu, zatímco  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI slouží ke scintigrafii myokardu, přestože obě radiofarmaka využívají stejný radionuklid. (Brugarolas et al., 2020, s. 35; Fahey et al., 2016, s. 6-7)

Radionuklid je atom s nestabilním jádrem, s přebytkem energie, kterou vyzařuje ve formě protonu, elektronu, pozitronu nebo fotonu, čímž se přeměňuje na stabilnější prvek. Toto záření lze detekovat v těle pacienta, což umožňuje zobrazit fyziologické děje nebo ho lze využít k ničení patologické tkáně. Pro každý diagnostický či

terapeutický výkon je nutné zvolit vhodný nuklid s požadovaným druhem emitovaného záření, energii emitovaného záření a fyzikálním poločasem rozpadu. V nukleární medicíně se používají téměř výhradně uměle vyrobené radionuklidy, které se dají vyrobit v jaderném reaktoru, cyklotronu nebo radionuklidovém generátoru. Pro diagnostiku se využívají převážně radionuklidy emitující záření  $\gamma$ , dále také záření  $\beta^+$  a charakteristické rentgenové záření. Diagnostické radionuklidy mají oproti terapeutickým menší energii, řádově desítky až stovky keV, energie terapeutických radionuklidů je v řádech MeV, kratší poločas rozpadu, už od 13 s ( $^{81m}\text{Kr}$ ) až dny, zatímco poločas rozpadu terapeutických radionuklidů začíná ve dnech. Dále v diagnostické nukleární medicíně je potřeba větší dolet emitovaného záření, jelikož je třeba jej detekovat, zatímco v terapeutické NM je výhodnější menší dolet, aby biologický efekt záření byl co nejvíce limitován na patologickou tkáň, aby nezasahoval i tkáň zdravou. Nejběžnější radionuklidy při diagnostice jsou  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{81m}\text{Kr}$  a  $^{18}\text{F}$  používané při jednofotonové emisní tomografii (SPECT) a  $^{18}\text{F}$  používané při pozitronové emisní tomografii (PET) a nejběžnější terapeutické radionuklidy jsou  $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  a  $^{223}\text{Ra}$ . (Koranda et al., 2017, s. 8-10, 16; Waller, Chowdhury, 2016, s. 201-202) (Fyzikální charakteristiky některých radionuklidů používaných v nukleární medicíně jsou uvedeny v Tab. 1)

## **1. 1 Příprava pacienta před provedením výkonu v nukleární medicíně**

Před provedením výkonu v nukleární medicíně je pacientovi podán k podpisu informovaný souhlas ohledně účelu výkonu, povahy výkonu, jeho předpokládaném prospěchu, alternativách výkonu, možných rizik a následcích výkonu a jak se má pacient chovat po propuštění. Pokud pacient nemůže onen souhlas podepsat sám, např. z důvodu zbavení svéprávnosti nebo neplnoletosti, může onen souhlas podepsat zákonný zástupce. Výkon lze provést bez souhlasu pouze v tom případě, jednali se o neodkladnou péči, kdy zdravotní stav neumožňuje pacientovi vyslovit souhlas. Pacient dále vyplňuje dotazník s informacemi, které by mohly být důvodem kontraindikace výkonu. (Interní dokumentace FNOL)

Podle § 7 vyhlášky 410/2012 Sb. se lékařské ozáření pacientek v průběhu těhotenství může provést pouze v neodkladných případech, nebo z důvodu indikace pro potřeby porodu. Musí se přitom dávat zvláštní pozor, aby při použití zdrojů ionizujícího záření (radiofarmak) diagnostická informace nebo terapeutický účinek převyšoval negativní efekt vystavení záření. Dále je nutné zvolit zdroj ionizujícího

záření a postup, který zajistí maximální ochranu embrya nebo plodu. U kojících žen se v nukleární medicíně musí obdobně odůvodnit podání radiofarmaka pro diagnostické či terapeutické účely a posoudit naléhavost.

Před většinou výkonů je nutná specifická příprava týkající se především stravování, například, že pacient musí přijít na lačno při dynamické scintigrafii trávicího traktu, nebo dobrá hydratace před scintografií ledvin, dále je před provedením některých výkonů nutné vysadit jistá farmaka, například před scintografií štítné žlázy je nutno vysadit tyroxin a trijodthyronin na 6 týdnů. V závislosti na druhu vyšetření se radiofarmakum podává předem určený čas před vyšetřením. U některých druhů vyšetření, například při dynamické scintigrafii myokardu může lékař požadovat i dodatečné snímkování, v tomto případě zobrazení v klidu. Před podáním radiofarmaka musí radiologický asistent zkontrolovat dodržení přípravy a stvrzení pacientem. (Interní dokumentace FNOL; Koranda et al., 2017, s. 92, 117, 179)

## **1. 2 Radiační ochrana v nukleární medicíně**

Všechna pracoviště nakládající se zdroji ionizujícího záření se musí řídit pravidly radiační ochrany. Hlavní legislativou zabývající se radiační ochranou je zákon o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon, zákon č. 18/1997 Sb.) v aktuálním znění zákon č. 264/2016 Sb. A dále vyhlášky SÚJB č. 184/1997 v aktuálním znění SÚJB č. 499/2005, vyhláška SÚJB č. 146/1997 v aktuálním znění SÚJB č. 315/2002 a vyhláška SÚJB č. 214/1997. Radiační ochrana se snaží maximálně snížit vzniku stochastických<sup>1</sup> účinků ionizujícího záření a zcela zamezit vzniku deterministických<sup>2</sup> účinků ionizujícího záření. Nukleární medicína se k tomuto účelu snaží hlavně snížit množství podané aktivity v radiofarmaku, aniž by to zhoršovalo diagnostický nebo terapeutický účinek. Hlavním zásadou radiační ochrany je ALARA (As Low As Reasonably Possible), kdy dávka nesmí být příliš vysoká, aby zbytečně neohrozila pacienta, ale ani nízká kde by nebylo dosaženo požadovaného účinku. (Koranda et al., 2017, s. 46-47; Vomáčka et al. 2015, s. 14; Fahey et al., 2016, s. 9; König et al., 2019, s. 513; Do, 2016, s. 6-9)

Radiační ochrana pracovníků se zakládá hlavně na ochraně časem, vzdáleností a stíněním. Ochrana časem spočívá v tom, že pracovník je v blízkosti radioaktivního zdroje co nejmenší dobu, jelikož s časem roste dávka. Ochrana vzdáleností je

---

<sup>1</sup> Vznikají při jakékoli dávce, se stoupající dávkou roste pravděpodobnost vzniku, hlavně nádorová onemocnění a genetické změny.

<sup>2</sup> Vznikají po překročení prahové dávky, např. akutní nemoc z ozáření nebo radiační dermatitida.

založena na faktu, že dávka klesá s čtvercem vzdálenosti. Ochrana stíněním znamená, že mezi zdroj záření a pracovníka je umístěn stínící materiál, který zeslabuje svazek záření a tím vystavuje pracovníka menší dávce. Na pracovištích s ionizujícím zářením se vymezuje kontrolované a sledované pásmo. Kontrolované pásmo je oblast, kde efektivní dávka může překročit 6 mSv/rok a ekvivalentní dávka 3/10 limitu pro oční čočku, končetiny a kůži. Sledované pásmo jsou hlavně místa sousedící s kontrolovaným pásmem, kde dávka dosahuje menších hodnot. (Koranda et al., 2017, s. 47-51; Vomáčka et al. 2015, s. 14)

K monitorování dávky, které byl pracovník vystaven slouží osobní dozimetry  $\beta$  a  $\gamma$  záření, ty jsou buď filmové, termoluminiscenční nebo opticky simulovaně luminiscenční. Osobní dozimetr by měl být správně nošen na levě straně hrudníku. Osobní dozimetr měří osobní dávkový ekvivalent, mění se každý měsíc a použitý se vždy posílá na vyhodnocení efektivní dávky. Dávkový limit efektivní dávky pro pracovníky je 20 mSv/rok, ekvivalentní dávky v oční čočce 150 mSv/rok na končetinách 500 mSv/rok a pro 1 cm<sup>2</sup> kůže 500 mSv/rok. Limity nejsou hranicí mezi bezpečným a nebezpečným, pouze značí přijatelné riziko. (Koranda et al., 2017, s. 47-51; Vomáčka et al. 2015, s. 14; König et al., 2019, s. 518-519)

Nakládání s odpady v nukleární medicíně se liší od ostatních pracovišť v tom, že vše nacházející se na pracovišti je radioaktivní. Z tohoto důvodu se odpad a prádlo nejprve izoluje v tzv. vymíracích místnostech, dokud není aktivita dostatečně nízká, aby mohlo být s odpadem a prádlem naloženo jako s běžným. Ke sledování aktivity prádla a odpadu ve vymíracích místnostech slouží proporcionální detektor. S odpadní vodou je zacházeno podobně jako s odpady, nejprve je odváděna to vymíracích jímek, kde zůstává do doby, dokud není aktivita dostatečně nízká, aby s ní mohlo být naloženo stejně jako s běžnou odpadní vodou. (Interní dokumentace FNOL)

### **1. 3 Diagnostika v nukleární medicíně**

Zobrazování v nukleární medicíně umožňuje získávat informace o zdravotním stavu pacienta, zejména o jeho fyziologických funkcích. Na rozdíl od metod klasické radiodiagnostiky (RTG, CT, MR, UZ), které se zaměřují spíše na zobrazování anatomické struktury těla, nukleární medicína je funkční vyšetření orgánů, metabolismu a jiných fyziologických funkcí těla. V mnoha případech se onemocnění projeví funkčními změnami před změnami anatomickými, a tudíž tyto metody umožňují brzkou detekci onemocnění. Dále stanovují rozsah onemocnění, vývoji nemoci a zda

je terapie účinná. Metody nukleární medicíny jsou obzvlášť užitečné při diagnostice a zobrazování nádorových onemocnění, dále také infekčních a zánětlivých chorob. (Koranda et al., 2017, s. 7, 35; Fahey et al., 2016, s. 5-6)

Během diagnostického vyšetření v nukleární medicíně se pacientovi aplikuje radiofarmakum, které poté cestuje v těle v závislosti na fyziologických a funkčních cestách. Pacient je snímán externími detektory, které zaznamenávají in vivo distribuci radiofarmaka, díky těmto informacím může lékař nukleární medicíny zhodnotit pacientovy fyziologické funkce a vyvodit diagnózu, prognózu, staging a odpověď na terapii. V začátcích diagnostické nukleární medicíny se záření detekovalo pomocí sond, které takto dokázaly pouze zhodnotit aktivitu v určité tkáni, nedokázaly však zhodnotit prostorovou distribuci radiofarmaka uvnitř tkáně. V polovině 50. let 20. století vytvořil Hal Anger první prototyp gama kamery, ta se vyvíjela a v polovině 60. let. 20. století se již začaly gama kamery vyrábět komerčně. Gama kamera je v dnešní době nejvíce používaný přístroj pro diagnostiku v nukleární medicíně. (Ziessman et al., 2014, s. 41-43)

### **1. 3. 1 Principy snímání jednotlivými přístroji**

Jednofotonová emisní tomografie (SPECT) funguje na principu gama kamery, která sice poskytuje planární zobrazení, ale trojrozměrné snímky se dají vytvořit pomocí rotace kamer kolem pacienta. Při této rotaci se pořizuje sada snímků, kterým se říká projekce. Následná rekonstrukce trojrozměrného snímku je podobná rekonstrukci při počítačové tomografii. Výhodou trojrozměrného zobrazování oproti planárnímu je vyšší kontrast, naopak nevýhodou je horší prostorová rozlišovací schopnost a vyšší šum. (Koranda et al., 2017, s. 29-30; Fahey et al., 2016, s. 7-8)

Přístroj pro pozitronovou emisní tomografii (PET) je tvořen prstenci malých scintilačních detektorů, které se kolem pacienta neotáčejí. Princip PET závisí na emisi pozitronu. Ten nedokáže ve tkáni penetrovat více než pár milimetrů, ale pokud dojde ke kolizi s negativně nabitým elektronem, dojde k jejich anihilaci a vytvoří se dva fotony gama o energii 511 keV, které cestují v opačných směrech rychlostí světla. Detektory jsou zapojeny v koincidenčním obvodu, skrz který se dostanou dále jen ty fotony, které na detektory dopadly maximálně 10 ns po sobě. Díky koincidenčním obvodům je získávána informace o poloze dopadu fotonů i o směru příletu. (Koranda et al., 2017, s. 30-31; Fahey et al., 2016, s. 8-9)

## 1. 4 Terapie v nukleární medicíně

Nukleární medicína byla původně primárně zaměřena na terapii, ne zobrazování. První pacienti byli vystaveni léčbě otevřenými zářiči před více než 80 lety. Radioterapie otevřenými zářiči neboli radionuklidová terapie, je část nukleární medicíny, jenž se zabývá léčbou různých onemocnění, převážně nádorů, pomocí radioaktivních látek, které se vpravují přímo do těla pacienta. Původně se používaly jednoduché izotopy, například  $^{32}\text{P}$  nebo  $^{131}\text{I}$ , od té doby byly vyvinuty složitější izotopy a metody léčby. Terapie otevřenými zářiči má malé vedlejší účinky a zvyšuje kvalitu života i šanci na přežití. (Koranda et al., 2017, s. 188; Buscombe, Navalkisoor, 2012, s. 381)

### 1. 4. 1 Nejpoužívanější terapeutická radiofarmaka v nukleární medicíně

Léčba  $^{131}\text{I}$  se používá k léčbě maligních onemocnění štítné žlázy, hlavně hypertyreózy a diferencovaného karcinomu štítné žlázy.  $^{131}\text{I}$  se v terapii uplatňuje přes 60 let, kdy se hlavní výhody této léčby projevily u dětských pacientů a pacientů s vysokou šancí návratu nemoci.  $^{131}\text{I}$  je podáván perorálně ve formě roztoku pacientům s dostatečným množstvím tyreotropinu v krvi. V případě, kdy se v krvi nenachází dostatek tyreotropinu, například po tyreoidektomii se musí jeho množství zvýšit uměle. Kromě terapeutického  $\beta^-$  záření, které slouží k ničení patologické tkáně, vyzařuje  $^{131}\text{I}$  dále také  $\gamma$  záření, které je užitečné při diagnostice. (Schmidbauer et al., 2017, s. 7-8; Luster et al., 2017, s. 126-129)

$^{90}\text{Y}$  emitující  $\beta^-$  záření se v radioterapii používá převážně k léčbě synoviortézy, ale kdysi mělo i roli v terapii hepatocelulárního karcinomu, leukemie a lymfomu.  $^{90}\text{Y}$  se k radionuklidové synovektomii používá přes dvacet let.  $^{90}\text{Y}$  je koloidní radiofarmakum, které ozařuje kloubní výstelku, čímž tlumí zánětlivý proces a bolest. Při léčebném procesu se nejprve vysaje kloubní výpotek a poté je aplikován koloid  $^{90}\text{Y}$  pomocí intraartikulární jehly. (Sunny et al., 2020, s. 144; Guerra Liberal et al., 2016, s. 90)

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{89}\text{Sr-chlorid}$  a  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  emitující  $\beta^-$  záření a  $^{223}\text{RaCl}_2$  emitující  $\alpha$  záření se používají k terapii kostních metastáz. Tyto radiofarmaka mají hlavně analgetický účinek a jedná se spíše o paliativní léčbu.  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  je aplikováno intravenózně, čímž jsou metastázy v kostní dřeni dostatečně ozářeny, ale červená kostní dřeň dostane pouze malou dávku. Analgetický účinek  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  se dostaví za 2 až 3 týdny a trvá 1 až 8 měsíců.  $^{89}\text{Sr-chlorid}$  je podáván intravenózně a k absorpci v kostech dochází hlavně v oblasti osteogeneze, a tudíž je záření

koncentrováno hlavně v metastázách, zatímco normální kost je zasažena jen nepatrně. Analgetický účinek  $^{89}\text{Sr}$ -chlorid se většinou dostaví za 2 až 3 týdny a trvá 3 až 6 měsíců.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP je ze zmíněných  $\beta^-$  zářičů nejnovější radiofarmakum, podává se intravenózně pacientům s kostními metastázemi karcinomu prostaty a CNS. Analgetický účinek může nastat už za 8-14 dnů a trvá až 12 týdnů. (Tsoucalas et al., 2014, s. 1084-1085; Guerra Liberal et al., 2016, s. 90-91; Manafi-Farid, 2020, s. 6-7)



## 2 Nádory

Nádor neboli tumor, či novotvar je abnormální proliferace–růst a množení buněk. Nádor může vzniknout na jakémkoli orgánu či tkáni a je tvořen buňkami, které ztratily schopnost zastavit svůj růst. Generační čas nádorových buněk je značně delší než u zdravých buněk. Přeměna normální buňky na nádorovou je způsobena genetickým poškozením buňky, kdy se v DNA buňky vytváří geny způsobující tuto přeměnu, tzv. onkogeny. Onkogeny jsou buďto exogenní, které pronikají do postižené buňky z vnějšího prostředí, nebo se může jednat o pozměněné normální geny, tzv. endogenní onkogeny. Onkogenní faktory se dělí na fyzikální (ionizující nebo UV záření), chemické (kancerogeny), biologické (viry). Dále sem patří porucha produkce hormonů, porucha imunitních procesů, potrava a vliv prostředí. Dále k příčinám vzniku nádorů patří také stáří pacienta, kdy výskyt nádorů se zvyšuje s narůstajícím věkem, a genetika, kdy se některé nádory mohou přenášet dědičně. Vývoj nádoru se nazývá karcinogeneze. U nádorů často dochází k mutacím, kvůli kterým vznikají klony s odlišnými biologickými vlastnostmi, hlavně rychlejší proliferací, menší citlivostí k léčbě a účinnějším metastazováním. (Roy, Saikia, 2016, s. 441-442; Dohnalová, 2014, s. 35-38; Mačák et al., 2012, s. 507-518; Klener, 2011, s. 17-19; Bártová, 2015, s. 59)

Nádor lze vyléčit čtyřmi základními způsoby; chirurgickým odstraněním nádoru, chemoterapií, hormonální terapií či radioterapií, nebo ve vzácných případech se může nádor sám zmenšit až odumřít. Toto může nastat např. u melanomů nebo nádorů ledvin. (Roy, Saikia, 2016, s.441-442)

Největším nebezpečím nádorových onemocnění není přeměna normální buňky na buňku nádorovou, ale neschopnost imunitního systému najít a zničit nádorové buňky v časném stádiu. Pokud je nádor detekován v raném stádiu, skládá se léčba z chirurgického odstranění a následné chemoterapie či radioterapie. Vyvinutější nádory se léčí systematicky, hlavně chemoterapií a imunoterapií. (Roy, Saikia, 2016, s.441-442)

Nádory lze rozdělit buď podle biologických vlastností nebo podle histogeneze. Nádory se podle biologických vlastností rozdělují do dvou skupin, benigní neboli nezhoubné a maligní neboli zhoubné. Druhá skupina je více nebezpečná a je jí tudíž věnována větší pozornost. Podle tkáně, ze které nádor vychází (histogeneze) lze

nádory rozdělit na mezenchymové, epitelové, neuroektodermové, germinální a smíšené.

## **2. 1 Benigní nádory**

Benigní nádory se na rozdíl od nádorů maligních nacházejí pouze v primární lokalitě, jsou tvořeny buňkami, které nedokážou prorůst do okolní tkáně nebo orgánů, jejich růst je pomalejší a ani netvoří metastázy, rostou pouze expanzivně. Fenotypově jsou buňky benigních nádorů podobné buňkám tkáně, ze které pocházejí, jsou dobře diferencované. Benigní nádor bývá dobře ohraničen vazivovým pouzdem, má kulovitý tvar, díky čemuž ho lze lehce odstranit. (Patel, 2020; Dohnalová, 2014, s. 35; Bártová, 2015, s. 59; Mačák et al., 2012, s. 126-127)

Benigní nádory jsou méně nebezpečné oproti nádorům maligním, jelikož na okolní orgány působí pouze tlakem. Hlavní riziko pro život postiženého tudíž nastane v případě, kdy se nádor nachází v blízkosti životně důležitého orgánu. Dále může způsobit poškození nervové soustavy, poškození produkce hormonů nebo narušit krevní oběh, čímž může dojít až k nekróze. Nejvíce rizikové nádory se nacházejí v lebce. Dále benigní nádor plic může tlačit na tracheu a tím způsobit obtíže při dýchání. Pokud je benigní nádor odstraněn, ve většině případů nerecidivuje. (Patel, 2020; Dohnalová, 2014, s. 35)

Symptomy benigních nádorů se liší podle jejich lokalizace a patří mezi ně například zimnice, bolest, únava, horečka, ztráta chuti, noční pocení a hubnutí.

Za jistých okolností, například pokud mají dostatek času, se mohou některé druhy benigních nádorů maligně zvrhnout. Z tohoto důvodu je třeba monitorovat jakékoli změny. Typickým příkladem je polyp tlustého střeva nebo adenom, ze kterého může vzniknout adenokarcinom. (Patel, 2020)

## **2. 2 Maligní nádory**

Maligní neboli zhoubné nádory, laicky rakovina, jsou tvořeny buňkami s nekontrolovatelným růstem. Jejich růst je infiltrativní (invazivní) a destruktivní, to znamená, že prorůstají do okolní tkáně a ničí ji. Maligní nádory nejsou většinou opouzdřeny, kvůli čemuž jsou chirurgicky špatně odstranitelné. Maligní nádory se dokážou pomocí metastáz šířit i do dalších částí těla, hlavně do jater, plic, mozku a kostí, a to buď lymfatickým nebo krevním systémem. Následně vytváří druhotná ložiska a recidivují. Fenotypově jsou buňky maligních nádorů málo diferencované a

jsou málo podobné tkáni, ze které vycházejí. (Dohnalová, 2014, s. 35-36; Patel, 2020; Mačák et al., 2012, s. 126-127; Bártová, 2015, s. 60)

Mezi systémové symptomy maligních nádorů patří hlavně únava, anémie, snížená imunita, silné noční pocení, nechutenství a hubnutí až kachexie, která může vést až ke smrti. Dále existují i symptomy lokální, které závisí na místě nádoru, např. kolorektální karcinom se projevuje přítomností krve ve stolici a zácpou, karcinom prostaty častým močením, karcinom plic kašlem a vykašláváním krve nebo karcinom prsu zduřením. (Dohnalová, 2014, s. 35-36; Adam et al., 2011, s. 67)

Nádorová onemocnění patří celosvětově mezi nejčastější příčiny úmrtí. Větší výskyt těchto onemocnění je ve vyspělých zemích, kvůli čemuž jsou maligní nádory často označovány jako choroby civilizace. Mezi nejnebezpečnější nádory patří maligní nádor plic a kolorekta, karcinom prostaty u mužů a karcinom prsu u žen. (Bártová, 2015, s. 60)

## **2. 3 Metastázy**

Maligní nádory mají schopnost tvořit metastázy, tzn. přenos nádorové buňky z primárního ložiska do sekundárního. Nádorové buňky se mohou přenášet třemi způsoby: lymfatickou cestou, krevní cestou a porogenně. (Mačák et al., 2012, s. 86)

Lymfogenní metastázy vznikají v případě, kdy se nádorové buňky z primárního ložiska šíří do lymfatické cévy, z lymfatické cévy poté do spádové (sentinelové) lymfatické uzliny a dále se šíří i do dalších, vzdálených uzlin. Při chirurgickém odstranění jsou odebrány i spádové uzliny. Tímto způsobem se šíří např. karcinom prsu. (Mačák et al., 2012, s. 86; Dohnalová, 2014, s. 36)

Hematogenní metastázy se vytváří, když se nádorové buňky dostanou do krevních cév a dále do různých orgánů. Podle typu cévy, kterou nádorové buňky infiltrují se hematogenní metastázy dělí na arteriální (karcinom plic), kavální (karcinom ledvin), portální (karcinomy zažívacího traktu) a parvertebrální (karcinom prostaty). (Dohnalová, 2014, s. 36)

Porogenní metastázy se šíří cestou dutých orgánů nebo serózními dutinami, např. dýchacími cestami nebo zažívacím traktem. Nádorové buňky se dostanou na místo, kde vytvoří druhotné ložisko, v tomto místě se implantují a vzniká implantační metastáza. Porogenní metastázy vytváří např. karcinom vaječníku. (Mačák et al., 2012, s. 86; Dohnalová, 2014, s. 36)

## 2. 4 Prekancerózy

Prekancerózy neboli přednádorové stavy či preblastomatózy jsou histopatologické změny tkáně se značným buněčným neklidem a bujením. Tyto změny ještě neznačí nádor, ale mohou v maligní nádor přejít. Podle závažnosti se rozlišují tři typy prekanceróz: stacionární, progredientní a preinvazivní neboli carcinoma in situ. (Dohnalová, 2014, s. 37)

Stacionární prekancerózy jsou nejlehčím a nejméně závažným typem prekanceróz, riziko vzniku maligního nádoru je malé. V tomto typu prekanceróz ještě nedochází ke změnám na buňkách, ale už zde vzniká potenciál pro vznik maligního nádoru, např. jizvy po spáleninách, pagetova choroba, imunodeficience. (Dohnalová, 2014, s. 37)

Progredientní prekancerózy mají vysoké riziko vzniku maligního nádoru. Dochází k pozorovatelným změnám na buňkách, jak morfologickým (tvar, velikost, uspořádání) tak i genetickým. Tuto tkáň lze odlišit od zdravé tkáně a jedná se už v podstatě o počáteční stádia karcinomu. Tyto buněčné změny se označují pojmem dysplazie a dle závažnosti změn se rozlišují na lehkou, střední a těžkou. Pokud není tato dysplazie léčena může vzniknout carcinoma in situ. (Dohnalová, 2014, s. 37)

Carcinoma in situ (karcinom v místě), někdy označován jako neinvazivní karcinom je nejtěžší forma prekanceróz. Buňky už jsou maligní, ale nedokážou pronikat do cév, šířit se a zakládat metastázy, tudíž se nachází pouze v primární lokalizaci. V případě, kdy není tento neinvazivní karcinom odstraněn, může prorůst až k cévám a začít tvořit metastázy. (Dohnalová, 2014, s. 37)

## 2. 5 Grading a TNM klasifikace

K posouzení stupně malignity nádoru prognózy nádorového onemocnění se používají systémy Grading a Staging (TNM klasifikace).

### 2. 5. 1 Grading

Grading určuje histopatologický stupeň mikroskopické diferenciacie primárního maligního nádoru a jeho proliferační aktivity. Čím méně je nádor diferencovaný, tím horší má prognózu. (Dohnalová, 2014, s. 37; Brierley et al., 2018. s. 26; Adam et al., 2011, s. 94)

- GX Nelze hodnotit stupeň diferenciacie
- G1 Dobře diferencovaný
- G2 Středně dobře diferencovaný

- G3 Špatně diferencovaný
- G4 Nediferencovaný

### 2. 5. 2 TNM klasifikace

TNM klasifikace popisuje anatomický rozsah maligního nádoru. TNM klasifikace slouží k plánování léčby, určuje prognózu, zhodnocuje výsledky léčby, napomáhá k dalšímu výzkumu karcinomů, a optimalizuje výměnu informací mezi zdravotnickými zařízeními. (Dohnalová, 2014, s. 37; Ferko et al., 2015, s. 690-699; Brierley et al., 2018, s. 19-23; Adam et al., 2011, s. 93)

„T“ Tumor popisuje velikost primárního tumoru a jeho šíření do okolí.

- TX Nelze hodnotit velikost nádoru
- T0 Nádor neprokázán
- T1 Nádor do 2 cm
- T2 Velikost nádoru 2 až 4 cm
- T3 Nádor nad 4 cm
- T4 Nádor prorůstá do okolí

„N“ Noduli určuje rozsah metastáz lymfatických uzlin.

- NX Nelze určit rozsah metastáz v lymfatických uzlinách
- N0 Neprokázané metastázy v lymfatických uzlinách
- N1 Metastázy ve spádových lymfatických uzlinách
- N2 Metastázy ve vzdálených lymfatických uzlinách
- N3 Metastázy větší než 6 cm

„M“ Metastasi hodnotí metastázy v orgánech.

- MX Nelze hodnotit metastázy v orgánech
- M0 Bez metastáz v orgánech
- M1 Přítomnost metastáz v orgánech

## 2. 6 Terapie nádorů

Nádorová onemocnění jsou velmi heterogenní, mají různé fenotypy, biologické účinky a patogenezi. Proto neexistuje žádná všeobecná terapeutická metoda pro léčbu nádorů, a tudíž je důležité znát příčinu a druh nádoru a posoudit jeho malignitu. Pokud není známa příčina nádoru, terapie může mít pouze dílčí účinky. Kurativní terapie slouží ke kompletnímu vyléčení nádorového onemocnění, léčí jeho příznaky i příčiny. Paliativní terapie se nasazuje v případě, kdy není možno kvůli rozsahu a povaze nádorového onemocnění nasadit léčbu kurativní. Paliativní terapie tedy neslouží

k léčbě onemocnění, ale napomáhá ke zlepšení kvality života s nemocí a zvyšuje délku dožití. Jelikož terapie nádorů bývá pro organismus velice náročná, je nutno ji doprovázet podpůrnou léčbou, která tlumí nežádoucí účinky a zmírňuje původní příznaky nádorového onemocnění. Terapie nádorů je interdisciplinární a používají se k ní všechny dostupné možnosti. Pacient podstupující nádorovou terapii je sledován i po jejím ukončení, aby bylo jisté, že nádor nerecidivuje, nebo že se nerozvíjí další nádory. (Klener, 2011, s. 35; Adam et al., 2011, s. 83-86)

### **2. 6. 1 Chirurgická terapie**

Samotná chirurgická terapie má při terapii nádorů význam pouze u dobře ohraničených nádorů malých rozměrů, které netvoří metastázy. Ve většině případů slouží chirurgická léčba k odstranění části nádoru, čímž se zlepší účinnost radioterapie nebo chemoterapie. Dále slouží i ke zmírnění příznaků a komplikací, které jsou vyvolané tlakem ohrožujícím život nemocného. Endokrinní chirurgie se využívá u nádorů závislých na hormonech a slouží např. k orchiektomii u rakoviny prostaty nebo ovaiektomii u karcinomu prsu. Rekonstrukční chirurgie slouží k anatomické a funkční reparaci orgánů po nádorové terapii. (Klener, 2011, s. 35-36)

### **2. 6. 2 Radioterapie**

Nádorová terapie ionizujícím zářením je spolu s chemoterapií nejčastější způsob léčby nádorových onemocnění. Účinnost tohoto druhu terapie závisí na energii záření, čím větší energie, tím lepší terapeutický účinek, hlubší ozáření a menší ozáření zdravé tkáně. Radioterapie se dělí na teleterapii, kdy se postižená tkáň ozařuje zvenčí pacienta a na brachyterapii, kdy se zářič zavádí poblíž, nebo přímo do nádoru. Radionuklidové ozařovače jako například  $^{60}\text{Co}$  o energii 1,25 MeV nebo  $^{137}\text{Cs}$  o energii 0,66 MeV jsou prakticky nahrazeny lineárními urychlovači, které dosahují energií 4 až 20 MeV. Mezi speciální přístroje pro radioterapii se řadí např. Leksellův gama nůž, který je součástí stereotaktické radioterapie (radiochirurgie), a který je určený k izocentrickému ozařování nádorů mozku ze spousty kobaltových ozařovačů umístěných kolem hlavy, či Cyber kníže využívající lineární urychlovač na robotickém ramenu k velice přesnému ozařování nádorů. Jelikož je při radioterapii důležitá přesnost, aby léčba dosahovala co nejvyššího účinku v potřebném místě a zároveň byla co nejméně porušena zdravá tkáň, je před samotným ozářením nutné ozáření naplánovat a nasimulovat, v dnešní době především pomocí CT. Dále se v radioterapii uplatňují frakcionační schémata, díky kterým se pacient neozařuje najednou, ale

potřebná dávka je mu podána po určité době v menších dávkách. Při protonové terapii jsou protony k terapeutickým účelům akcelerovány v cyklotronu nebo synchrotronu na energii 70-250 MeV. Hlavní výhodou terapie protonovým svazkem je malá oblast ozáření, čímž se snižuje negativní efekt na zdravou tkáň. Samotný ozařovač je umístěn na rotující gantry, čímž se docílí izocentrického ozáření. Speciálním druhem léčby nádorových onemocnění je i terapie otevřenými zářiči. (Klener, 2011, s. 36-38; Mohan, Grosshans, 2017, s. 1-2)

### **2. 6. 3 Chemoterapie**

Základem chemoterapie neboli internistické léčby je podávání přírodních či syntetických látek specifické chemické struktury s cytotoxickým<sup>3</sup> účinkem. Tento účinek není zaměřen pouze na nádorové buňky, ale ničí i zdravou tkáň, a tudíž je chemoterapie doprovázená nežádoucími účinky. K chemoterapii se používají různé druhy cytostatik s rozdílnými farmakologickými účinky a během léčby se používá jejich kombinace, jelikož se tím zlepší účinek a sníží riziko vzniku rezistence. Důležité je zahájit léčbu co nejdříve, jelikož menší nádory se lépe ničí. Dávka cytostatik musí být dostatečně velká, jinak by mohlo dojít k rezistenci. Chemoterapie je podávána vždy v intervalech umožňující regeneraci zdravých buněk a zotavení imunitního systému. Doba mezi těmito intervaly nesmí být příliš dlouhá, protože by mohlo dojít k repopulaci nádorových buněk. Zároveň by doba mezi těmito intervaly neměla být příliš krátká, jelikož by mohlo dojít k těžkému poškození zdravých buněk. Chemoterapie je podávána i po zdárném vyléčení, jelikož se v těle nemocného můžou nacházet zbytkové nádorové buňky. Adjuvantní chemoterapie se podává po dokončení radioterapie nebo po chirurgickém odstranění nádoru a slouží ke zničení zbytkové nádorové populace. Neoadjuvantní chemoterapie snižuje nádorovou populaci, která se poté lépe chirurgicky odstraňuje nebo ničí radioterapií. (Klener, 2011, s. 38-42)

### **2. 6. 3 Hormonální terapie**

Hormonální terapie je nejdéle používaný druh terapie nádorových onemocnění. Již v 19. století bylo zjištěno, že růst některých nádorových buněk je hormonálně závislý. Na počátku spočívala hormonální terapie nádorů v odstranění endokrinních žláz produkujících hormony, až ve 40. letech 20. století se začaly podávat hormony s antagonistickým účinkem. Ablativní terapie je založena na chirurgickém odstranění ovaríí či varlat nebo utlumení jejich funkce zářením nebo farmaky. Během kompetitivní

---

<sup>3</sup> Inhibice buněčného dělení a zániku buněk

terapie se pacientovi podávají antihormony, rušící biologické účinky normálních hormonů. Inhibiční terapie blokuje syntézu hormonů v endokrinních žlázách. Během aditivní terapie jsou pacientovi podávány farmakologické dávky gestagenů, androgenů nebo estrogenů, tato terapie je využívána hlavně jako paliativní u karcinomu prsu po menopauze. (Klener, 2011, s. 46-47)

#### **2. 6. 4 Imunoterapie**

Imunoterapie slouží k regeneraci funkce imunitního systému porušeného nádorovým onemocněním, čímž napomáhá k uzdravení. Výhodami imunoterapie je schopnost ničit nádorové buňky v jakémkoli buněčném cyklu a menší riziko poškození zdravé tkáně než u radioterapie nebo chemoterapie. Pokud je populace nádorových buněk menší než  $10^5$  lze očekávat její naprosté zničení. Z tohoto důvodu se imunoterapie uplatňuje především po ukončení jiného druhu léčby. Pasivní imunoterapie je založená na autologní<sup>4</sup> nebo alogenní<sup>5</sup> transplantaci imunitních buněk, jež byly pomnoženy v laboratoři. Při aktivní imunoterapii je stimulována imunitní odpověď proti nádorovým buňkám, tato metoda se dnes používá pouze při léčbě karcinomu močového měchýře. (Klener, 2011, s. 48-51)

#### **2. 7 Karcinom prostaty**

Karcinom prostaty, přesněji adenokarcinom (karcinom ze žlázového epitelu) prostaty je jedním z nejčastějších karcinomů u mužů. Incidence roste zejména po 60. roce života, a to hlavně u mužů s vysokým příjmem nasycených mastných kyselin. Úmrtnost způsobena tímto onemocněním se díky časnému zachycení nádoru snižuje. Počet diagnostikovaných případů karcinomu prostaty se díky zavedení screeningu zvýšil, jelikož díky tomu lze detekovat raná stádia tohoto nádoru. U karcinomu prostaty se zvyšuje hladina PSA (prostatický specifický antigen), díky čemuž ho lze detekovat. Právě toto je důvodem, proč se mužům po 50. roce dělá vyšetření hladiny PSA. K diagnostice karcinomu prostaty je dále používána biopsie prostaty. (Adam et al., 2004, s. 169-171; Dohnalová, 2014, s. 126-127)

Epitelové buňky prostaty abnormálně rostou, množí se a ztrácejí původní fyziologické funkce. Na rozdíl od ostatních nádorů, roste karcinom prostaty relativně pomalu a může stagnovat i několik let. Karcinom prostaty roste invazivně a zakládá metastázy jak lymfogenní, tak i hematogenní a porogenní cestou. Karcinom prostaty

---

<sup>4</sup> Transplantované buňky pocházejí ze stejného jedince

<sup>5</sup> Transplantované buňky pocházejí ze zdravého jedince stejného druhu



je hormonálně dependentní, čehož se využívá při terapii, obzvláště u pokročilých stádií nádorů. (Dohnalová, 2014, s. 126-127; Adam et al., 2004, s. 169)

### **2. 7. 1 Symptomy karcinomu prostaty**

Průběh karcinomu prostaty je z počátku asymptomatický, často se projevuje až symptomy metastáz v jiných orgánech, zejména bolestmi, které jsou způsobeny kostními metastázami. Symptomy karcinomu prostaty jsou často podobné symptomům benigní hyperplazie prostaty. Mikční příznaky, například retence moči nebo hematurie, vznikají až u více rozvinutého karcinomu prostaty. Mezi další symptomy patří hypospermie, erektilní disfunkce a priapismus. (Büchler et al., 2017, s. 6; Adam et al., 2004, s. 170)

### **2. 7. 2 Diagnostika karcinomu prostaty**

Vyšetřením per rectum lze odhalit i asymptomatický karcinom prostaty, kdy jakákoli odchylka od běžných anatomických struktur je znakem pro další vyšetření, ale pouze 1/3 povrchu prostaty lze vyšetřit palpačně. (Adam et al., 2004, s. 170)

PSA je nádorový marker sloužící ke stanovení diagnózy i ke sledování průběhu léčby, případně postupu nádoru. Hladina PSA roste s věkem a objemem prostaty. Při patologicky zvýšené hladině PSA se pacient vyšetřuje transrektální ultrasonografií s biopsií. ALP (alkalická fosfáza) pomáhá ke stanovení prognózy při diseminaci do kostí. (Adam et al., 2004, s. 170)

Transrektální ultrasonografií lze určit objem prostaty i nádorového ložiska, které je většinou hypoechogenní. Lze posoudit i penetraci tumoru do okolních tkání. Transrektální ultrasonografie se využívá i při cíleném odběru biopsických vzorků. (Adam et al., 2004, s. 170)

Jelikož kromě málo diferencovaných karcinomů prostaty jich většina neakumuluje nevyužívanější radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FDG, je při PET diagnostice karcinomu prostaty nejčastěji využíván  $^{18}\text{F}$ -fluoromethylcholin. Ten může sloužit k iniciálnímu stagingu karcinomu, detekci jeho metastáz, detekci relapsu karcinomu nebo detekci lokální recidivy.  $^{18}\text{F}$ -axumin je nejnovější radiofarmakum používané při diagnostice karcinomu prostaty a je využíván k detekci recidiv, určení primárního stagingu a ke zjištění odpovědi na léčbu. (Ptáčník, Kubinyi, 2016, s. 8; Ghafoor, 2019, s. 1351-1352)

Pro definitivní stanovení diagnózy se používá biopsie prostaty. Biopsie prostaty se provádí převážně transrektálním, vzácněji perineálním prostorem. Ultrazvuk je

během biopsie používán k přesnému zacílení na oblast zájmu. Dříve bylo běžné odebírat 6 až 8 vzorků tkáně, v dnešní době se však už odebírá vzorků více. (Adam et al., 2004, s. 170)

### **2. 7. 3 Terapie karcinomu prostaty**

O průběhu terapie karcinomu prostaty rozhoduje jeho rozsah, histologický nálezn, jako například grading, Gleasonovo skóre a TNM klasifikace (viz Tab. 2, 3). Na rozdíl od většiny druhů nádorů, má chemoterapie u karcinomu prostaty jen malý význam a používá se především u vysoce agresivních typů karcinomů. (Adam et al., 2004, s. 174-176)

Hlavní kurativní metodou chirurgické terapie je radikální prostatektomie, kdy se odstraňuje prostata s pouzdem a semennými váčky. Je to nejčastější druh terapie karcinomu prostaty. Paliativní metodou chirurgické terapie je TURP (Transuretrální resekce prostaty), během tohoto výkonu dochází k rekanalizaci prostatické uretry. (Adam et al., 2004, s. 176-177)

Zevní kurativní radioterapie je spíše alternativní metodou k radikální prostatektomii, u pacientů, kteří ji nemohou nebo nechtějí podstoupit. U větších karcinomů má radioterapie výhodu ozáření i pánevních lymfatických uzlin. Dále se stále častěji uplatňuje dočasná nebo permanentní implantace radioaktivních zrn <sup>125</sup>I do prostaty. Výsledky této metody jsou srovnatelné s radikální prostatektomií a radioterapií. Adjuvantní radioterapie je využívána při resekci okrajů po radikální prostatektomii. (Adam et al., 2004, s. 177-178)

Až 80 % karcinomů prostaty je hormonálně dependentních, z tohoto důvodu jsou tyto nádory citlivé na hormonální léčbu. Většina pacientů (až 80 %) podstupuje hormonální terapii kvůli analgetickému účinku. K remisi nádoru, ať už částečné nebo kompletní dochází u menšího počtu nádorů. (Adam et al., 2004, s. 178-179)

U pacientů s pokročilým a diseminovaným karcinomem prostaty s metastázemi v uzlinách se neprovádí radikální prostatektomie, jelikož by neprodloužila přežití pacienta ani nevyřešila jeho mikční problémy, z chirurgických možností se v tomto případě používá pouze transuretrální prostatektomie. Dále je indikována paliativní radioterapie za účelem úlevy od bolesti, jako prevence patologických zlomenin a usnadnění jejich hojení a zlepšení mobility pacienta a tím i zlepšení jeho života. Dále bifosfonáty mohou brzdit osteolýzu, a tudíž i zpomalovat růst osteoplastických metastáz, mají analgetický účinek a zlepšují celkově kvalitu života nemocného.

Hormonální terapie má u lokálně pokročilých karcinomů prostaty malý význam. (Adam et a., 2004, s. 178-181)

### 3 Radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty za použití $\beta$ zářičů

Kostní metastázy jsou častým projevem maligních urologických chorob, v případě karcinomu prostaty jde dokonce o nejčastější symptom. Symptomy kostních metastáz jsou: bolest (zpočátku provokovaná těžkou zátěží a určitými pohyby), patologické zlomeniny, komprese míchy, neefektivní krvetvorba a hyperkalcémie. Kostní metastázy zhoršují kvalitu života nemocného, nebo mohou dokonce vést až ke smrti. Protinádorová léčba přispívá k demineralizaci skeletu, čímž vznikají další komplikace. Terapie kostních metastáz je multidisciplinární a převážně paliativní, slouží ke snížení bolesti, zachování funkční nezávislosti pacienta, zlepšení kvality jeho života, oddálení vzniku i prevence skeletových komplikací a jejich recidiv. Kromě zevní i vnitřní radioterapie se k léčbě kostních metastáz používají analgetika, ortopedické a chirurgické operace a biofosfonáty. (Poršová et al., 2007, s. 272)

Až u 75 % pacientů s karcinomem prostaty dochází k rozvoji kostních metastáz. Pro karcinom prostaty jsou typické metastázy osteoblastické, méně často smíšené (osteoblastické a osteoklastické), dochází ke zvýšení kostní resorpce. Nádorové buňky vylučují faktory aktivující osteoblasty, které vytvářejí novou hmotu v místech, kde nedochází k resorpci a osteoklasty resorbující kost v ostatních oblastech a vylučují další růstový faktor. (Poršová et al., 2007, s. 272-273)

Terapie pomocí radiofarmak se používá u pacientů, u kterých klasická terapie analgetiky není dostatečně účinná a kdy je scintigrafií skeletu zjištěno, že bolest je způsobená metastázemi s osteoplastickou aktivitou. V případě solitárních ložisek se dává přednost zevnímu ozáření. Během terapie otevřeným zářičem jsou ozářeny jak metastatické buňky, tak i okolní kostní struktury a nervová zakončení. Mechanismus analgetického účinku záření není zcela jasný, může jít o ovlivnění nervových zakončení procházejících vrstvou osteoblastů, změnu pH, ovlivnění aferentace periostu, redukci masy nádoru a snížení intraoseálního tlaku nebo o snížení tvorby cytokinů a jiných chemických mediátorů. Absolutní kontraindikací je těžká myelosuprese, komprese míchy, renální selhání, gravidita, laktace a terminální fáze karcinomu prostaty u pacientů s předpokládaným přežitím pod dva měsíce. Relativní kontraindikace je inkontinence, neschopnost dodržovat hygienická pravidla a vysoké riziko patologické zlomeniny. (Koranda et al., 2017, s. 197; Doležal, 2011, s. 35)

Pro paliativní terapii kostních metastáz karcinomu prostaty se používají  $\beta$  zářiče  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  a relativně nové radiofarmakum  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  a  $\alpha$  zářič  $^{223}\text{Ra}$ . (Charakteristika radiofarmak používaných k terapii kostních metastáz karcinomu prostaty jsou uvedeny v Tab. 4)

### 3. 1 $^{89}\text{Sr}$

$\beta^-$  záření emitující  $^{89}\text{Sr}$  se k paliativní terapii kostních metastáz používá od roku 1942.  $^{89}\text{Sr}$  má poločas rozpadu 50,5 dne, průměrnou energii  $\beta^-$  částic 0,58 MeV a maximální energii 1,46 MeV. Doporučená terapeutická dávka je 150 MBq v 90denních intervalech. Kvůli delšímu poločasu rozpadu  $^{89}\text{Sr}$  nastupuje analgetický účinek později než u ostatních radiofarmak, účinek však trvá déle. Jelikož je  $^{89}\text{Sr}$  analogem vápníku, sleduje v organismu podobnou metabolickou dráhu jako vápník a absorbuje se v místech osteogeneze (osteoplastické lézi), díky čemuž je jeho koncentrace v metastázách asi 10krát větší než v okolní kosti. Z důvodu jeho chemické podobnosti s vápníkem je nutno aspoň jeden týden před podáním  $^{89}\text{Sr}$  vysadit preparáty kalcia. Asi 70 %  $^{89}\text{Sr}$  se vychytá v kostech, ze zbylých 30 % se asi 80 % vyloučí močí a žlučí a asi 20 % gastrointestinálním traktem.  $^{89}\text{Sr}$  se podává ve formě chloridu intravenózně, aplikace je snadná, nenákladná a nevyžaduje speciální zařízení a díky faktu, že emituje  $\beta^-$  záření, které má krátký dolet může být  $^{89}\text{Sr}$  podáváno i v menších ambulantních zařízeních.  $^{89}\text{Sr}$  se podává u pacientů trpících difuzním metastatickým kostním postižením, nepodává se u pacientů s předpokládaným dožitím do tří měsíců a u pacientů s DIC. (Koranda et al., 2017, s. 197-198; Poršová et al., 2007, s. 276-277; Murray, Du, 2020, s. 98-99)

Podle řady studií asi u 76 % pacientů vystavených radioterapii  $^{89}\text{Sr}$  byla zaznamenána alespoň částečná odpověď na léčbu a až 32 % pacientů potvrdilo úplný analgetický účinek. Analgetický účinek nastupuje za 2-3 týdny s maximálním účinkem za 6 týdnů. U 10-20 % pacientů dochází ke „flare“ fenoménu, kdy u pacientů dochází k několikadennímu zhoršení bolesti z důvodu ozáření metastázy. Tento fenomén je známkou dobrého analgetického účinku. (Koranda et al., 2017, s. 197; Poršová et al., 2007, s. 277; Murray, Du, 2020, s. 98-99)

### 3. 2 $^{186}\text{Re-HEDP}$

$^{186}\text{Re-HEDP}$  je kombinovaný zářič, který krom záření  $\beta^-$  s terapeutickým účinkem o energii 1,07 MeV emituje i záření  $\gamma$  o energii 137 keV. Terapeutické  $\beta^-$  záření má maximální dolet 5 mm a průměrný dolet v kosti činí 0,64 mm. Záření  $\gamma$  napomáhá

k dozimetrické studii a scintigrafickému zobrazení. Doporučená terapeutická dávka  $^{186}\text{Re}$ -HEDP je 1295-2405 MBq. Fyzikální poločas rozpadu  $^{186}\text{Re}$ -HEDP je 90,6 hodin. Jelikož samotné  $^{186}\text{Re}$  není osteotropní (nevychytává se v osteoplastickém ložisku) je nutné ho spojit s biofosfonátem (HEDP-1,1-hydroxy-etylidin difosfonát). Následný mechanismus chemiabsorpce je identický s diagnostickou scintografií skeletu.  $^{186}\text{Re}$ -HEDP se aplikuje intravenózně a po 24 hodinách se asi 22 % aktivity vychytá v kostech a asi 70 % aktivity je vyloučeno močí.  $^{186}\text{Re}$ -HEDP se může použít pouze k analgetické terapii osteoblastických metastáz, jelikož se tento komplex váže na nově vznikající krystaly hydroxyapatitu v oblasti zvýšené osteoblastické aktivity. Absolutní kontraindikací k léčbě  $^{186}\text{Re}$ -HEDP je anémie, leukémie, trombocytopenie, renální insuficience Karnofského index mobility pod hodnotou 40, předpokládané dožití do tří měsíců a probíhající chemoterapie nebo radioterapie, relativní kontraindikací je inkontinence. Odpověď na léčbu nastupuje v prvním až třetím týdnu od aplikace a trvá 3 týdny až 12 měsíců. I zde může dojít ke „flare“ fenoménu. (Koranda, et al., 2017, s. 197; Doležal, 2011, s. 34-35; Manafi-Farid, et al., 2020, s. 5-6)

Podle Doležala (2011, s. 35-36) u 34 pacientů ve věku 38-82 let trpících hormonálně rezistentním karcinomem prostaty (18) a karcinomem prsu (16), kterým bylo podáno intravenózně jednorázově  $^{186}\text{Re}$ -HEDP s aktivitou 1426 MBq, bylo za jeden měsíc dosaženo u 21 % pozorovaných pacientů úplného analgetického účinku, u 23 % pacientů významného analgetického účinku, u 21 % pacientů částečného analgetického účinku a 35 % pacientů nepocítilo žádné zlepšení. Po třech měsících 6 % pacientů potvrdilo úplný analgetický účinek, 24 % významný analgetický účinek, 29 % částečný analgetický účinek a 41 % nepocítilo efekt léčby. Díky léčbě  $^{186}\text{Re}$ -HEDP byla pacientům snížena dávka analgetik a bylo u nich pozorováno zlepšení mobility. Pacienti po aplikaci  $^{186}\text{Re}$ -HEDP trpěli mírnou hematologickou toxicitou, která vyvrcholila jeden měsíc po aplikaci a následně začala odeznívat.

### **3.3 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP**

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP se v praxi používá od roku 1997.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP je stejně jako  $^{186}\text{Re}$ -HEDP kombinovaný zaříč, který emituje terapeutické  $\beta^-$  i diagnostické záření  $\gamma$ . Energie  $\beta^-$  záření používaného ke snížení bolesti dosahuje energie 640 keV, 710 keV a 810 keV. Energie záření  $\gamma$  je 103 keV. Maximální dolet  $\beta^-$  v kosti je 1,7 mm a v měkkých tkáních 3,1 mm.  $\gamma$  záření slouží ke scintigrafickému zobrazení distribuce  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP v těle pacienta. Doporučená terapeutická dávka  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP je 37-

55 MBq/kg, podání takto vysoké aktivity je umožněno krátkým fyzikálním poločasem rozpadu, který je 46,3 hodin. Aby se  $^{153}\text{Sm}$  fixovalo v osteoplastickém ložisku, musí se stejně jako  $^{186}\text{Re}$  spojit s biofosfonátem, v tomto případě jde o EDTMP (kyselina ethylendiamino tetrakis methylen difosfonová).  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP se aplikuje intravenózně a rychle se vychytává v osteoblastických metastázách v kosti, kde se spojuje s krystalky hydroxyapatitu. Absolutní kontraindikací jsou mnohočetné osteoblastické metastázy ve skeletu s výraznými bolestmi, které nelze ztlumit analgetiky, anémie, leukopenie, trombocytopenie, renální insuficience, krátký interval od předchozí myelotoxické léčby, Karnofského index mobility pod hodnotou 30, předpokládaná délka dožití do tří měsíců, míšňí komprese a léčba neaktivními fosfonáty v předchozích 6 týdnech, relativní kontraindikací je inkontinence. Ke zmírnění bolesti může dojít už v prvním týdnu a trvá dva až tři měsíce. I zde může dojít ke „flare“ fenoménu. (Koranda, et al., 2017, s. 197; Doležal, 2008, s. 22-23; Poršová, et al., 2007, s. 277; Manafi-Farid, et al., 2020, s. 4-5)

Podle Doležala (2008, s. 23-24) u 38 pacientů ve věku 50-83 let trpících hormonálně rezistentním karcinomem prostaty s bolestivými kostními metastázami, kterým bylo podáno intravenózně jednorázově  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP s průměrnou aktivitou 40 MBq/kg, bylo za jeden měsíc dosaženo u 13 % pozorovaných pacientů úplného analgetického účinku, u 32 % pacientů významného analgetického účinku, u 32 % pacientů částečného analgetického účinku a 23 % pacientů nepocítilo žádné zlepšení. Po třech měsících 8 % pacientů potvrdilo úplný analgetický účinek, 32 % významný analgetický účinek, 30 % částečný analgetický účinek a 30 % nepocítilo efekt léčby.

### 3.4 $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP

$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP patří mezi nejnovější radiofarmaka používající se k paliativní terapii kostních metastáz karcinomu prostaty.  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP je kombinovaný zářič emitující terapeutické  $\beta^-$  a  $\gamma$  záření sloužící ke sledování radiofarmaka v těle pacienta. Maximální energie  $\beta^-$  záření je 0,49 MeV a střední energie je 0,149 MeV, díky nízké energii záření  $\beta^-$  je menší riziko hematotoxicity, energie záření  $\gamma$  jsou 113 keV a 208 keV. Díky velmi nízkému doletu  $\beta^-$  částic ve tkáni (1,8 mm) lze ozařovanou oblast dobře omezit, čímž se zabrání přílišnému ozáření okolní zdravé tkáně. Největší výhodou  $^{177}\text{Lu}$  je možnost její masově vyrábět, buďto neutronovou aktivací  $^{223}\text{Lu}$  nebo při rozpadu obohaceného  $^{203}\text{Yb}$ . Díky dlouhému poločasu rozpadu (6,73 dnů) je  $^{177}\text{Lu}$  logisticky výhodné. Nosičem  $^{177}\text{Lu}$  do metastatické lokace je biofosfonát EDTMP

(kyselina ethylendiamino tetrakis methylenfosfonová). Během porovnávání vysoké (2590-3700 MBq) a nízké (1295 MBq) terapeutické dávky byla zjištěna nevýznamně lepší odpověď na vyšší dávku. Pacienti pocítili úlevu od bolesti už 8. až 14. den od aplikace a analgetický účinek trval až 12 týdnů. Relativní kontraindikací této terapie je inkontinence. (Guerra Liberal et al., 2016, s. 90-91; Shinto et al., 2014, s. 55-58; Manafi-Farid, 2020, s. 6-7)

Podle Shinto et al. (2014, s. 55) bylo deseti pacientům o průměrném věku 65, 8 trpících rozsáhlými kostními metastázemi podána jedna aplikace  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  o dávce 3, 7 MBq. U všech pacientů se vyskytovaly kostní metastázy ve více než jedné anatomické oblasti a nebyla jim podána narkotická analgetika. Před zahájením terapie  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  pacienti udávali průměrnou intenzitu bolesti 8, 44. Po jednom měsíci od aplikace radiofarmaka pacienti udávali průměrnou intenzitu bolesti 5, 73. 6 pacientů, kteří užívali analgetika do čtyř týdnů od aplikace snížilo jejich dávku nebo je úplně vysadili. Všem pacientům se po čtyřech týdnech zlepšila mobilita.



## 4 Terapie kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí $^{223}\text{RaCl}_2$

$^{223}\text{Ra}$  ve spojení s dichloridem ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) je radiofarmakum známé pod jménem Xofigo® od společnosti Bayer AG a používá se k terapii symptomatických kostních metastáz kastračně rezistentního a hormonálně refrakterního karcinomu prostaty od roku 2013 a v dnešní době nahrazuje starší  $\beta$  částice emitující radiofarmaka jako např.  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP nebo  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.  $^{223}\text{Ra}$  emituje z asi 96 % záření  $\alpha$ , které má během terapie největší vliv, dále emituje v zanedbatelném množství záření  $\beta$  i  $\gamma$ . Oproti ostatním radiofarmakům využívajících se k terapii kostních metastáz, mající hlavně analgetický účinek,  $^{223}\text{RaCl}_2$  slouží i k prodloužení celkového přežití, které dosahuje stejných výsledků jako při použití moderní biologické terapie, a tudíž nelze terapii  $^{223}\text{RaCl}_2$  považovat jen za paliativní. (Manafi-Farid, et al., 2020, s. 8; Koranda et al., 2017, s. 198)

### 4. 1 Historie Radia a terapie $^{223}\text{RaCl}_2$

Radium bylo objeveno roku 1898 Marií Curie-Skłodowskou a jejím manželem Pierrem Curie. Elementární forma radia byla poprvé izolována v roce 1911 elektrolýzou roztoku čistého chloridu radia za použití rtuťové katody. Radium se používalo při výrobě luminiscenčních barev, jako zdroj neutronů, a především při radioterapii řady chorob. V první třetině dvacátého století bylo radium téměř považováno za univerzální lék. Např. izotop radia  $^{226}\text{Ra}$  s poločasem rozpadu 1 600 let se používal po dlouhou dobu ke gynekologické brachyterapii a až na přelomu století byl nahrazen radionuklidy s vhodnějšími vlastnostmi, týkajícími se hlavně radiační ochrany. Maligní karcinomy skeletu se mohou objevit u pacientů vystavených terapii  $^{226}\text{Ra}$ , ale při středně vysoké dávce (do 20 Gy) je nebezpečí vzniku maligního karcinomu skeletu zanedbatelné. Dále bylo  $^{224}\text{Ra}$  s poločasem rozpadu 3, 2 dny používáno k radioterapii ankylozující spondylitidy. (Bruland, Larsen, 2003, s. 195-196)

$^{223}\text{RaCl}_2$  byl schválen Evropskou komisí 13. listopadu 2013 pro léčbu dospělých pacientů trpících symptomatickými metastázemi kastračně rezistentního a hormonálně refrakčního karcinomu prostaty ve skeletu a bez identifikovaných viscerálních metastáz.  $^{223}\text{RaCl}_2$  bylo schváleno na základě výsledků studie ALSYMPCA. V roce 2016 byla na základě doporučení amerického Národního institutu standardů a technologie (NIST z anglického National Institute of Standards and Technology) zvýšena doporučená terapeutická dávka na 55 kBq/kg.  $^{223}\text{RaCl}_2$  vyrábí firma Bayer AG

pod názvem Xofigo® (dříve Alpharadin). V roce 2013 bylo  $^{223}\text{RaCl}_2$  přijato i americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a v roce 2015 španělskou agenturou pro léčiva a zdravotnické produkty (AEMPS). (Fínek, 2013, s. 440; Lozano, 2019, s. 106-107; Kindlová, 2014, s. 25)

## 4. 2 Studie ALSYMPCA

Radiofarmakum  $^{223}\text{RaCl}_2$  bylo schválenou Evropskou komisí na základě studie ALSYMPCA. Studie se zúčastnilo 921 pacientů s progresivním, pokročilým metastaticky kastročně rezistentním karcinomem prostaty se symptomatickým metastázemi ve skeletu, nepočítaje pacienty s viscerálními metastázemi a lymfatickými metastázemi většími než 3 cm. Pacienti byli rozdělení do dvou skupin v poměru 2:1, kdy početnější skupině bylo intravenózně do ramene podáno 6 aplikací  $^{223}\text{RaCl}_2$  v čtyřdenních intervalech s terapeutickou dávkou 50 kBq/kg, zatímco méně početné skupině bylo podáno placebo (fyziologický roztok). Průměrná délka přežití u pacientů, kterým byla podána terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  bylo 14, 9 měsíců, zatímco u pacientů, kterým bylo podáno jen placebo byla průměrná délka přežití nižší (11, 3 měsíců). Dále byla u pacientů léčených  $^{223}\text{RaCl}_2$  zjištěna průměrně delší doba do výskytu symptomatické kostní příhody (15, 8 oproti 9, 8 měsíců v případě placebo) a dále toto radiofarmakum prodlužuje i dobu do zvýšení hladiny alkalické fosfatázy (ALP) (7, 4 oproti 3, 8 měsíců v případě placebo) i prostatického specifického antigenu (PSA) (3, 6 oproti 3, 4 měsíců v případě placebo). V roce 2016 byla na základě doporučení amerického Národního institutu standardů a technologie (NIST z anglického National Institute of Standards and Technology) zvýšena doporučená terapeutická dávka na 55 kBq/kg. (Fínek, 2013, s. 440; Lozano, 2019, s. 106-107; Kindlová, 2014, s. 25)

## 4. 3 Fyzikální a chemické vlastnosti $^{223}\text{RaCl}_2$

$^{223}\text{Ra}$  se vyskytuje v přírodě ve stopovém množství při rozpadu  $^{235}\text{U}$ .  $^{223}\text{Ra}$  se uměle vyrábí v generátoru z  $^{227}\text{Ac}$  s poločasem rozpadu 21, 7 let, to se nachází v generátoru v rovnováze s  $^{227}\text{Th}$  a po 11 dnech je v generátoru vyrobeno asi 50 %  $^{223}\text{Ra}$  jeho celkové kapacity.  $^{227}\text{Ac}$  se získává neutronovým ozářením  $^{226}\text{Ra}$ , které se vyskytuje relativně běžně. Poločas rozpadu  $^{223}\text{Ra}$  je 11, 4 dnů.  $^{223}\text{Ra}$  při rozpadu emituje 4  $\alpha$  částice o průměrné energii 5, 7 MeV. Prvním produktem rozpadové řady  $^{223}\text{Ra}$  je  $^{219}\text{Rn}$  s poločasem rozpadu 3, 96 s, ten emituje  $\alpha$  záření, čímž vzniká  $^{215}\text{Po}$  s poločasem rozpadu 1, 78 ms, které emituje záření  $\alpha$  za vzniku  $^{211}\text{Pb}$ . Fakt, že tyto první prvky při rozpadu vyzařují záření  $\alpha$ , a že mají velmi krátký poločas rozpadu,

napomáhá ke zvýšení celkové radiační dávky v místě rozpadu  $^{223}\text{Ra}$ . Stabilním rozpadovým produktem  $^{223}\text{Ra}$  je  $^{207}\text{Pb}$ . (Bruland, Larsen, 2003, s. 196; Guerra Liberal, et al., 2016, s. 91)

Záření  $\alpha$  má větší lineární přenos energie (LET z anglického Linear Energy Transfer) než záření  $\beta$ , a díky tomu má  $^{223}\text{Ra}$  vyzařující  $\alpha$  částice intenzivnější ionizační účinek než zářiče  $\beta$  jako např.  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$  nebo  $^{153}\text{Sm}$ . Zářiče  $\beta$  potřebují k usmrcení patologické buňky přibližně 1 000 zásahů, zatímco k letálnímu efektu zářičů  $\alpha$  dochází už při jednom až čtyřech zásazích. „*Radiační váhový faktor záření  $\alpha$  je 20, což znamená, že v tomto případě je účinek 1 Gy absorbované dávky dvacetinásobně vyšší než při ozáření zářením  $\beta$ .*“ (Koranda et al., 2017, s. 198) Dále větší dolet částic  $\beta$ , který je v rozmezí 50-12 000  $\mu\text{m}$  způsobuje kompresi kostní dřeně, hlavně trombocytopenii a leukopenii, a proto je menší dolet částic  $\alpha$  u  $^{223}\text{Ra}$  (pod 100  $\mu\text{m}$ ) bezpečnější, jelikož se snižuje poškození okolní zdravé tkáně a redukuje se tím pádem i hematologická toxicita. Hlavní frakce (95, 3 %) záření jsou emitovány částice  $\alpha$  o energii 5, 0 až 7, 5 MeV. Dále je z menší části (3, 6 %) emitováno záření  $\beta$  o energii 0,445 MeV. Záření  $\gamma$  tvoří 1, 1 % celé frakce (0, 01 až 1, 27 MeV) a má využití v radiační ochraně, jelikož umožňuje měření aktivity radiofarmaka a detekci kontaminace pomocí standartních přístrojů. (Koranda et al., 2017, s. 198; Kindlová, 2014, s. 25; Guerra Liberal, et al., 2016, s. 91; Kubinyi, Ptáčník, 2015, s.152)

#### **4. 4 Mechanismus účinku terapie $^{223}\text{RaCl}_2$**

Metastatická nemoc kostí vzniká během interakcí mezi maligními buňkami a nádorovým mikroprostředím, kvůli čemuž vzniká nerovnováha mezi osteolytickou a osteoblastickou aktivitou, ta poté přeměňuje kostní stavbu. Nejprve nastává zvýšená osteolýza, ta z důvodu zvýšené aktivity kostní matrix a velkého uvolnění cytokinů pokračuje ke zvýšení diferenciaci a osteoblastické aktivity. (Lozano et al., 2019, s. 107)

Aktivní složkou radiofarmaka  $^{223}\text{RaCl}_2$  (Xofigo®) je  $^{223}\text{Ra}$  emitující záření  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ , kdy největší frakcí je částice  $\alpha$  s hlavním terapeutickým účinkem. To napodobuje strukturu vápníku, díky čemuž působí selektivně na skelet, především v místech, kde se vyskytují kostní metastázy.  $^{223}\text{Ra}$  zde poté vytváří komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem. Díky vysokému přenosu lineární energie částic  $\alpha$  (80 keV/ $\mu\text{m}$ ) a jejich krátkému doletu (pod 100  $\mu\text{m}$ ) se ve dvoušroubovici DNA sousedících nádorových buněk patologické tkáně vytváří velké množství neopravitelných ruptur, po kterých

následuje silný cytotoxický efekt. Sekundárně k hlavnímu účinku radiofarmaka  $^{223}\text{RaCl}_2$  se také zvyšuje efektivita interakcí mezi osteoblasty a osteoklasty v postižené tkáni. (Lozano et al., 2019, s. 107)

Díky intravenózní aplikaci  $^{223}\text{RaCl}_2$ , má radiofarmakum 100% biologickou dostupnost. Z krve se poté rychle eliminuje, přičemž většina se ukládá v kostech a kostních metastázách a zbytek se vylučuje do střev. 4 hodiny po aplikaci radiofarmaka zůstane v krvi asi 20 % aplikované aktivity a 24 hodin po aplikaci klesne aktivita pod jedno procento její původní hodnoty. Přibližně za 10 minut může být aktivita  $^{223}\text{RaCl}_2$  zaznamenána v kostech a střevech, 4 hodiny po aplikaci radiofarmaka je jeho úroveň aktivity v kostech 44 až 77 %, zatímco vychytávání v jiných orgánech je zanedbatelné. Izotop  $^{223}\text{Ra}$  se rozpadá a není metabolizován. Většina (95 %) radiofarmaka  $^{223}\text{RaCl}_2$  se vylučuje stolicí, zbylých 5 % močí. (Kindlová, 2014, s. 25)

#### **4. 5 Indikace a kontraindikace terapie $^{223}\text{RaCl}_2$**

Hlavní indikací k terapii  $^{223}\text{RaCl}_2$  je kastročně rezistentní karcinom prostaty a hormonálně refrakterní karcinom prostaty s mnohočetnými symptomatickými metastázami ve skeletu. U pacientů, kterým je podáváno  $^{223}\text{RaCl}_2$  se nesmí nacházet viscerální metastázy (v plicích, mozku, játrech...) a maligní adenopatie nesmí mít průměr nad 3 cm. (Du et al., 2017, s. 1674; Rušarová, Študentová, 2017, s. 203)

Radioterapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  nemá žádné známé specifické kontraindikace. Podání  $^{223}\text{RaCl}_2$  se ale kvůli jeho vylučování střevy nedoporučuje u pacientů trpících chronickou nebo aktivní střevní nemocí, jako např. Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida. Pacienti, kterým hrozí komprese míchy, nebo jí už dokonce trpí, musí stejně jako pacienti, u kterých došlo k patologické fraktuře kosti, nejprve podstoupit standardní terapii těchto potíží. V případě, kdy se kombinuje terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  s terapií biofosfonáty, se zvyšuje riziko osteonekróz čelisti. Terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  se nepodává pacientům, u kterých se neočekává přežití delší než tři měsíce. (Du et al., 2017, s. 1674; Kindlová, 2014, s. 25)

#### **4. 6 Příprava pacienta před podáním $^{223}\text{RaCl}_2$**

Aby dosahovala terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  nejlepších možných výsledků, je při ní důležitý multidisciplinární přístup, kromě oboru nukleární medicíny, zasahuje do procesu i onkologie a urologie. Tento multidisciplinární přístup taktéž slouží k rozeznání klinických změn u pacienta podstupujícího terapii  $^{223}\text{RaCl}_2$ . (Du et al., 2017, s. 1673)

Lékař urologie nebo onkologie navrhne vhodné pacienty k radioterapii  $^{223}\text{RaCl}_2$  (bez zjištěných kontraindikací). Poté se s pomocí metod nukleární medicíny zjišťuje rozsah metastáz ve skeletu a celkového postižení karcinomem prostaty. Nejpoužívanější PET/CT radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FDG se při detekci kostních metastáz nepoužívá, jelikož jeho vychytávání ve skeletu je minimální. K průkazu kostních metastáz karcinomu prostaty slouží nejčastěji PET/CT s použitím radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -fluormethylcholin. Dále se může použít i  $^{18}\text{F}$ -NaF (fluorid sodný), ten se ale z logistických a ekonomických důvodů rutinně prakticky nevyužívá.  $^{18}\text{F}$ -fluormethylcholin i  $^{18}\text{F}$ -NaF mají významně vyšší senzitivitu při detekci metastáz než CT nebo scintigrafie skeletu. CT se používá při vyšetření hrudníku a břicha. (Du et al., 2017, s. 1674; Ptáčník, Kubinyi, 2016, s. 8-9; van der Doelen et al., 2018, s. 10)

Před začátkem terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  pacient podstupuje konzultace s lékařem na klinice nukleární medicíny, doporučuje se, aby mezi doporučující konzultací a konzultací na počátku terapie neuběhlo více než jeden týden. Dále se doporučují konzultace před každým podáním  $^{223}\text{RaCl}_2$ . Během studie ALSYMPCA bylo zjištěno, že čtyřtýdenní pauza mezi aplikace radiofarmaka nemusí být přesně dodržována, ale  $^{223}\text{RaCl}_2$  se může podávat tři dny před a sedm dnů po uplynutí čtyř týdnů od poslední aplikace. Během konzultací je pacient seznámen s průběhem terapie, možnými riziky, vedlejšími účinky nebo s radiační dávkou, kterou pacient obdrží. Pacient dále před každým podáním  $^{223}\text{RaCl}_2$  podstupuje krevní testy, aby byl zjištěn stav pacienta, a zda nebude potřeba zákroku před samotnou terapií, např. krevní transfuze při nízké hladině hemoglobinu, dále se hodnotí stav trombocytů, laktátdehydrogenázy, alkalické fosfatázy a prostatického specifického antigenu. Krevní testy může pacient podstoupit během konzultací, nebo i v den podání  $^{223}\text{RaCl}_2$ . (Du et al., 2017, s. 1676; van der Doelen et al., 2018, s. 10)

#### **4. 7 Průběh terapie $^{223}\text{RaCl}_2$**

$^{223}\text{RaCl}_2$  o aktivitě 55kBq/kg se podává intravenózně každé 4 týdny v celkově šesti cyklech. Radiofarmakum se do cévy aplikuje předem připravenou intravenózní sondou nebo kanylou, pomalou jehlou (až jednu minutu), sonda nebo kanyla se před a po podání  $^{223}\text{RaCl}_2$  propláchne fyziologickým roztokem. Terapie se podává převážně u pacientů se symptomatickými metastázemi kastročně rezistentního karcinomu prostaty, u kterých se nesmí nacházet viscerální metastázy a metastázy v lymfatických uzlinách mohou dosahovat maximálně tří centimetrů v průměru. Laboratorní testy

prováděné maximálně 60 dnů před podáním  $^{223}\text{RaCl}_2$  musí prokázat, že počet neutrofilních granulocytů je větší než  $1,5 \times 10^9/\text{l}$  a že počet trombocytů je větší než  $100 \times 10^9/\text{l}$ . (van der Doelen et al, 2018, s. 10; Interní dokumentace FNOL)

#### **4. 8 Vedlejší efekty terapie $^{223}\text{RaCl}_2$**

Více než 10 % pacientů podstupujících terapii  $^{223}\text{RaCl}_2$  trpí průjemem, nevolností, zvracením nebo trombocytopenií. Nejzávažnějším nepříznivým účinkem terapie je trombocytopenie a neutropenie. Pacienti s narušenou funkcí kostní dřeně (např. po podstoupené chemoterapii, zevní radioterapii, nebo s pokročilým metastatickým onemocněním kostí) mohou trpět hematologickou reakcí, čímž se zvyšuje šance na vznik infekce nebo krvácení. Mezi další vedlejší účinky patří leukopenie, pancytopenie a reakce v místě podání radiofarmaka, např. erytém, bolest a otok. Vzácně může pacient trpět lymfopenií a osteonekrózou v čelisti v případě, kdy dříve podstoupil terapii bifosfonáty. Další rizika vznikají z důvodu vystavení pacienta záření, čímž se zvyšuje riziko vzniku nádorového onemocnění, např. osteosarkom, myelodysplastický syndrom nebo leukémie. (Poepfel et al., 2018, s. 830)

#### **4. 9 Kombinace terapií**

Kyselina zoledronová vyvolává apoptózu osteoklastů a díky tomu při její kombinaci s radioterapií  $^{223}\text{RaCl}_2$  snižuje riziko vzniku symptomatických kostních příhod. Dále se může radioterapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  kombinovat s terapií monoklonální protilátkou denosumab, která inhibuje osteoklastickou aktivitu. Díky této kombinaci se nejen snižuje riziko vzniku symptomatických kostních příhod, ale i samotná terapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  je účinnější. Také se studovala možnost kombinace s terapií hormonálním činidlem abirateron acetátem, který je používán jako samostatná terapie, ale prospektivní studie ERA-223 prokázala zvýšené riziko vzniku kostních fraktur i sníženou celkovou dobu přežití při kombinované terapii s  $^{223}\text{RaCl}_2$  než při monoterapii. Dále se zkoumají možnosti kombinace radioterapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  s hormonální terapií jako např. enzalutamid nebo s imunoterapií. (Murray, Du, 2021, s. 102)

## Závěr

Tato bakalářská práce na téma radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty otevřenými zářiči byla vypracována na základě rešeršní činnosti. Toto téma je stále aktuální, jelikož karcinom prostaty patří mezi nejčastější a nejnebezpečnější onkologické choroby. Z tohoto důvodu a z důvodu neinvazivnosti nukleární medicíny se tento obor neustále zdokonaluje a vyvíjí se nové, vhodnější radiofarmaka. Mezi nejnovější tyto radiofarmaka patří  $\alpha$  záření emitující  $^{223}\text{RaCl}_2$ , který oproti starším možnostem radioterapie kostních metastáz dokáže prodloužit dobu přežití.

Prvním cílem této bakalářské práce bylo popsat nukleární medicínu, princip fungování diagnostiky a terapie v nukleární medicíně, čemuž se věnuje první kapitola. V této kapitole jsou dále popsány radiofarmaka a radionuklidy, příprava pacienta před provedením výkonu v nukleární medicíně, principy jednotlivých přístrojů (SPECT a PET) pro diagnostiku a stručně jsou zde charakterizována nejpoužívanější radiofarmaka pro radioterapii otevřenými zářiči.

Druhým cílem bakalářské práce bylo vysvětlit vznik nádorů, jejich rozdělení diagnostiku a terapii, charakterizovat karcinom prostaty. Tento cíl je zformulován v druhé kapitole. Zde je vysvětlen vznik nádorů, v čem spočívá jejich nebezpečí, rozdíly mezi benigními a maligními nádory. Jsou zde charakterizovány metastázy a prekancerózy. Dále je vysvětleno jak grading a TNM klasifikace napomáhá k diagnostice nádorů a zjištění jejich rozsahu. V kapitole jsou zkráceně vysvětleny jednotlivé možnosti terapie nádorů, a to: chirurgická terapie, radioterapie, chemoterapie, hormonální terapie a imunoterapie. Poslední podkapitola je věnována samotnému karcinomu prostaty, jaké jsou jeho symptomy, způsoby diagnostiky a terapie.

Třetí kapitola se věnuje splnění třetího cíle-vylíčit možnosti radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí  $\beta$  zářičů. Počátek kapitoly je věnován samotným kostním metastázám, je zde vysvětleno kdy se indikuje radioterapie otevřeným zářičem a mechanismus analgetického účinku záření. Vybrané  $\beta$  záření emitující radiofarmaka jsou  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  a  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ . U jednotlivých radiofarmak jsou popsány jejich fyzikální a chemické vlastnosti, jejich mechanismus účinku, způsob podání a jejich indikace a kontraindikace. U každého radiofarmaka je vylíčen výsledek studie zabývající se jeho účinností.

Posledním cílem této bakalářské práce bylo charakterizovat radiofarmakum  $^{223}\text{RaCl}_2$ , jeho mechanismus účinku a průběh terapie. Tomuto radiofarmaku byla věnována větší pozornost než starším  $\beta$  záření emitujícím radiofarmakum. První podkapitola se věnuje nedávné historii této radioterapie i historii samotného radia. Je zde vylíčena studie ALSYMPCA, která zkoumala účinek radioterapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  a na jejíž základě bylo toto radiofarmakum pod názvem Xofigo® schváleno Evropskou komisí. Dále jsou popsány fyzikální a chemické vlastnosti  $^{223}\text{RaCl}_2$ , včetně výhod  $\alpha$  zářiče oproti zářiči  $\beta$ . V další podkapitole je charakterizován mechanismus účinku  $^{223}\text{RaCl}_2$ , hlavní terapeutický účinek  $^{223}\text{Ra}$  i biologická dráha radiofarmaka po aplikaci. Dále jsou v této kapitole charakterizovány indikace a kontraindikace radioterapie, příprava pacienta před samotným podáním  $^{223}\text{RaCl}_2$ , průběh této radioterapie a její vedlejší účinky. Poslední podkapitola poslední kapitoly se věnuje možnosti kombinace radioterapie  $^{223}\text{RaCl}_2$  s jinými druhy terapie kostních metastáz.

Tato bakalářská práce by mohla sloužit jakožto prvotní seznámení s problematikou radioterapie kostních metastáz karcinomu prostaty otevřenými zářiči pro studenty zdravotnických oborů, hlavně radiologické asistence.



## Referenční seznam

1. ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
2. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
3. BÁRTOVÁ, Jarmila. *Přehled patologie*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2745-8.
4. BRIERLEY, James, M. K. GOSPODAROWICZ, Christian WITTEKIND, et al., ed. *TNM: klasifikace zhoubných novotvarů*. Česká verze 2018. Přeložil Kristýna SALAČOVÁ, přeložil Miroslav ZVOLSKÝ. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky], 2018. ISBN 978-80-7472-173-1.
5. Brugarolas P, Comstock J, Dick DW, Ellmer T, Engle JW, Lapi SE, Liang SH, Parent EE, Kishore Pillarsetty NV, Selivanova S, Sun X, Vavere A, Scott PJH; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Radiopharmaceutical Sciences Council. Fifty Years of Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med Technol*. 2020 Jun;48(Suppl 1):34S-39S. PMID: 32605944.
6. BRULAND, Oyvind. *Targeted Cancer Therapies: An Odyssey*. Tromsø: University Library of Tromsø, 2003. 240 s. ISBN 82-91378-32-0.
7. BÜCHLER, Tomáš, Marcela ČECHOVÁ, Otto HERBER a Michaela MATOUŠKOVÁ. *Léčba vybraných urologických onemocnění: novelizace 2017*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, [2017]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-87-9.
8. BUSCOMBE, John a Shaunak NAVALKISSOOR. Molecular radiotherapy. *Clinical Medicine* [online]. 2012, **12**(4), 381-386 [cit. 2022-01-15]. ISSN 1470-2118. Dostupné z: doi:10.7861/clinmedicine.12-4-381
9. ČESKO. § 7 odst. 1 vyhlášky č. 410/2012 Sb., o stanovení pravidel a postupů při lékařském ozáření - znění od 1. 12. 2012. In: *Zákony pro lidi.cz* [online]. © AION CS 2010-2022 [cit. 10. 3. 2022]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-410#p7-1>
10. DO, Kyung-Hyun. General Principles of Radiation Protection in Fields of Diagnostic Medical Exposure. *Journal of Korean Medical Science* [online].

- 2016, **31**(Suppl 1) [cit. 2022-01-15]. ISSN 1011-8934. Dostupné z: doi:10.3346/jkms.2016.31.S1.S6
11. DOHNALOVÁ, Dagmar. *Repetitorium patologie pro praktická cvičení*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 9788024440026.
12. Doležal, J. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz 186Rheniem-HEDP. *Onkologie*, 2011, vol. 5, iss. 1, p. 34-39.
13. Doležal, J. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz Samariem-153-EDTMP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. *Ces Urol*, 2008, vol. 12, iss. 1, p. 21-30.
14. DU, Yong, Ignasi CARRIO, Giuseppe DE VINCENTIS, et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2017, **44**(10), 1671-1678 [cit. 2022-02-10]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-017-3756-7
15. FAHEY, Frederic H., Alison GOODKIND, S. Ted TREVES a Frederick D. GRANT. Nuclear Medicine and Radiation Protection. *Journal of Radiology Nursing* [online]. 2016, **35**(1), 5-11 [cit. 2022-01-15]. ISSN 15460843. Dostupné z: doi:10.1016/j.jradnu.2015.12.005
16. FERKO, Alexander, Zdeněk ŠUBRT a Tomáš DĚDEK, ed. *Chirurgie v kostce*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-1005-1.
17. GHAFLOOR, Soleen, Irene A. BURGER a Alberto H. VARGAS. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2019, **60**(10), 1350-1358 [cit. 2022-01-16]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.119.228320
18. GUERRA LIBERAL, Francisco D.C., Adriana Alexandre S. TAVARES a João Manuel R.S. TAVARES. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Applied Radiation and Isotopes* [online]. 2016, **110**, 87-99 [cit. 2022-01-15]. ISSN 09698043. Dostupné z: doi:10.1016/j.apradiso.2016.01.003
19. Interní dokumentace FNOL
20. Kindlová, E. Radium-223 dichlorid (Xofigo) - v managementu léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie*, 2014, vol. 8, iss. 1, p. 24-26.

21. KLENER, Pavel. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-716-5.
22. *Klinická Onkologie*. 26. 2013. ISSN 0862-495X
23. KÖNIG, Alexander Marc, Robin ETZEL, Rohit Philip THOMAS a Andreas H. MAHNKEN. Personal Radiation Protection and Corresponding Dosimetry in Interventional Radiology: An Overview and Future Developments. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* [online]. 2019, **191**(06), 512-521 [cit. 2022-01-15]. ISSN 1438-9029. Dostupné z: doi:10.1055/a-0800-0113
24. KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
25. Kubinyi, J., , F. AND Ptáčník, V. Radionuklidová léčba postižení skeletu u generalizovaného karcinomu prostaty. *Urol. praxi*, 2015, vol. 16, iss. 4, p. 152-153.
26. LOZANO, R., E. ALMAGRO a E. CASTRO. Relevance of radium-223 in hospital clinical practice from a medical oncologist point of view. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)* [online]. 2019, **38**(2), 106-111 [cit. 2022-02-04]. ISSN 22538089. Dostupné z: doi:10.1016/j.remnie.2019.02.001
27. LUSTER, Markus, Andreas PFESTROFF, Heribert HÄNSCHEID a Frederik A. VERBURG. Radioiodine Therapy. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. 2017, **47**(2), 126-134 [cit. 2022-01-15]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.10.002
28. MAČÁK, Jirka, Jana MAČÁKOVÁ a Jana DVOŘÁČKOVÁ. *Patologie*. 2., dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6.
29. MANAFI-FARID, Reyhaneh, Fardad MASOUMI, Ghasemali DIVBAND, et al. Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2020, **9**(8) [cit. 2022-01-15]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9082622
30. MOHAN, Radhe a David GROSSHANS. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2017, **109**, 26-44 [cit. 2022-01-16]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2016.11.006

31. MURRAY, I. a Y. DU. Systemic Radiotherapy of Bone Metastases With Radionuclides. *Clinical Oncology* [online]. 2021, **33**(2), 98-105 [cit. 2022-03-05]. ISSN 09366555. Dostupné z: doi:10.1016/j.clon.2020.11.028
32. PATEL, Aisha. Benign vs Malignant Tumors. *JAMA Oncology* [online]. 2020, **6**(9) [cit. 2021-12-22]. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2020.2592
33. POEPEL, Thorsten D., Daria HANDKIEWICZ-JUNAK, Michael ANDREEFF, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2018, **45**(5), 824-845 [cit. 2022-03-08]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-017-3900-4
34. Poršová, M., Porš, J., Kolombo, I., & Pabišta, R. (2007). Současná léčba kostních metastáz. *Urol. praxi*, **8**(6), 272-280
35. Ptáčník, V. AND Kubinyi, J. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. *Urol. praxi*, 2016, vol. 17, iss. 1, p. 7-10.
36. Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016 Jul-Sep;53(3):441-442. doi: 10.4103/0019-509X.200658. PMID: 28244479.
37. Rušarová, N. AND Študentová, H. Současné možnosti léčby metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie*, 2017, vol. 11, iss. 4, p. 200-204.
38. SHINTO, A. S., D. SHIBU, K. K. KAMALESHWARAN, et al. 177Lu-EDTMP for Treatment of Bone Pain in Patients with Disseminated Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine Technology* [online]. 2014, **42**(1), 55-61 [cit. 2022-03-13]. ISSN 0091-4916. Dostupné z: doi:10.2967/jnmt.113.132266
39. SCHMIDBAUER, Benedikt, Karin MENHART, Dirk HELLWIG a Jirka GROSSE. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2017, **18**(6) [cit. 2022-04-06]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18061292
40. Sunny SS, Hephzibah J, Shanthly N, Oommen R, Mathew D, Abraham A. Yttrium-90 Synovectomy in Hemophilic Arthropathy: An Institutional Experience for 15 Years. *Indian J Nucl Med*. 2020 Apr-Jun;35(2):143-146. doi: 10.4103/ijnm.IJNM\_141\_19. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32351269; PMCID: PMC7182316.

41. Tsoucalas G, Sarafianou E, Galanos A, Parpa E, Baziotis N, Sgantzos M, Gennimata V, Lymperi M, Patiraki E, Kouloulis V, Mystakidou K. Samarium-153Sm-EDTMP as an equivalent variant to pharmaceutical analgesic treatment. *J BUON*. 2014 Oct-Dec;19(4):1083-91. PMID: 25536620.
42. *Urologie pro praxi*. 8. 2007. ISSN 1213-1768.
43. VAN DER DOELEN, Maarten J., Malou C.P. KUPPEN, Marianne A. JONKER, Niven MEHRA, Marcel J.R. JANSSEN, Inge M. VAN OORT a Winald R. GERRITSEN. 223Ra Therapy in Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases. *Clinical Nuclear Medicine* [online]. 2018, **43**(1), 9-16 [cit. 2022-03-05]. ISSN 1536-0229. Dostupné z: doi:10.1097/RLU.0000000000001904
44. VOMÁČKA, Jaroslav. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4508-3.
45. WALLER, Michael L. a Fahmid U. CHOWDHURY. The basic science of nuclear medicine. *Orthopaedics and Trauma* [online]. 2016, **30**(3), 201-222 [cit. 2022-01-15]. ISSN 18771327. Dostupné z: doi:10.1016/j.mporth.2016.05.013
46. ZIESSMAN, Harvey A., Janis P. O'MALLEY, James H. THRALL a Frederic H. FAHEY. *Nuclear medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, c2014. Requisites series. ISBN 978-0-323-08299-0.

## Seznam zkratek

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| $\mu\text{m}$                 | mikrometr   |
| $^{18}\text{P}$               | fosfor-18   |
| $^{18}\text{F-FDG}$           | fluor-18-fluorodeoxyglukóza                           |
| $^{18}\text{F-NaF}$           | fluor-18-fluorid sodný                                |
| $^{60}\text{Co}$              | kobalt-60   |
| $^{81\text{m}}\text{Kr}$      | krypton-81 metastabilní                               |
| $^{89}\text{Sr}$              | stroncium-89  |
| $^{90}\text{Y}$               | yttrium-90  |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$      | technecium-99 metastabilní                            |
| $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  | technecium-99 metastabilní-methyldifosfonát           |
| $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ | technecium-99 metastabilní-methoxyisobutyl-isonitril  |
| $^{123}\text{I}$              | jód-123   |
| $^{125}\text{I}$              | jód-125   |
| $^{131}\text{I}$              | jód-131   |
| $^{137}\text{Cs}$             | cesium-137  |
| $^{153}\text{Sm}$             | samarium-153  |
| $^{177}\text{Lu}$             | lutencium-177   |
| $^{186}\text{Re}$             | rhenium-186   |
| $^{203}\text{Yb}$             | ytterbium-203   |
| $^{207}\text{Pb}$             | olovo-207   |
| $^{211}\text{Pb}$             | olovo-211   |
| $^{215}\text{Po}$             | polonium-215  |
| $^{219}\text{Rn}$             | radon-219   |
| $^{223}\text{Lu}$             | lutencium-223   |
| $^{223}\text{Ra}$             | radium-223  |
| $^{223}\text{RaCl}_2$         | radium-223 dichlorid                                  |
| $^{224}\text{Ra}$             | radium-224  |
| $^{226}\text{Ra}$             | radium-226  |
| $^{227}\text{Ac}$             | aktinium-227  |
| $^{277}\text{Th}$             | thorium-277   |
| $^{235}\text{U}$              | uran-235  |
| AEMPS                         | Španělská Agentura pro léčiva a zdravotnické produkty |

|              |   |
|--------------|---|
| ALARA        | As Low As Reasonably Possible                         |
| ALP          | alkalická fosfatáza                                   |
| ALSYMPCA     | ALpharadin in SYMPTomatic Prostate CANcer             |
| Cm           | centimetr   |
| CT           | počítačová tomografie                                 |
| DIC          | diseminovaná intravaskulární koagulace                |
| DNA          | Deoxyribonukleová kyselina                            |
| EDTMP        | kyselina ethylendiamino tetrakis methylen difosfonová |
| FDA          | Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv           |
| FDG          | fluorodeoxyglukóza                                    |
| FNOL         | Fakultní nemocnice Olomouc                            |
| Gy           | gray  |
| HEDP         | 1,1-hydroxy-etylidin difosfonát                       |
| kBq/kg       | kilobecquerel na kilogram                             |
| keV          | kiloelektronvolt                                      |
| keV/ $\mu$ m | kiloelektronvolt na mikrometr                         |
| LET          | lineární přenos energie                               |
| MBq          | megabecquerel   |
| MBq/kg       | megabecquerel na kilogram                             |
| MeV          | megaelektronvolt                                      |
| mm           | milimetr  |
| MR           | magnetická rezonance                                  |
| Ms           | milisekunda   |
| mSv          | milisievert   |
| např.        | například   |
| NIST         | Národní institut standardů a technologie              |
| NM           | nukleární medicína                                    |
| ns           | nanosekunda   |
| PET          | pozitronová emisní tomografie                         |
| pH           | vodíkový exponent                                     |
| PSA          | prostatický specifický antigen                        |
| RTG          | rentgen   |
| S            | sekunda   |
| Sb.          | sborník   |

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| SPECT | jednofotonová emisní tomografie     |
| SÚJB  | Státní úřad pro jadernou bezpečnost |
| TNM   | tumor, noduli, metastasi            |
| TURP  | transuretrální resekce prostaty     |
| tzv.  | takzvané                            |
| UV    | ultrafialové záření                 |
| UZ    | ultrasonografie (ultrazvuk)         |



## Seznam symbolů

|          |          |
|----------|----------|
| $\alpha$ | alfa     |
| $\beta$  | beta     |
| $\gamma$ | gama     |
| $\mu$    | mikro    |
| $\S$     | paragraf |

## **Seznam tabulek**

Tab. 1 Fyzikální charakteristiky některých radionuklidů používaných v nukleární medicíně

Tab. 2 Histologické typy karcinomů prostaty a histopatologický grading

Tab. 3 Mezinárodní TNM klasifikace pro adenokarcinom prostat

Tab. 4 Charakteristika radiofarmak používaných k terapii kostních metastáz karcinomu prostaty

## Přílohy

Tab. 1 Fyzikální charakteristiky některých radionuklidů používaných v nukleární medicíně

| Radionuklid              | Fyzikální poločas | Druh přeměny | Emitované záření      | Energie záření gama, resp. CHRZ (keV) | Energie záření beta (max.) (keV) |
|--------------------------|-------------------|--------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| $^{18}\text{F}$          | 109 m             | $\beta^+$    | $\beta^+$             | 511                                   | 634                              |
| $^{99\text{m}}\text{Tc}$ | 6,03 h            | IP           | $\gamma$              | 140                                   |                                  |
| $^{131}\text{I}$         | 8,04 d            | $\beta^-$    | $\beta^-$<br>$\gamma$ | 364                                   | 606                              |
| $^{201}\text{Tl}$        | 73 h              | EZ           | CHRZ<br>$\gamma$      | 75<br>167                             |                                  |
| $^{67}\text{Ga}$         | 78,3 h            | EZ           | $\gamma$              | 93<br>185<br>300                      |                                  |
| $^{89}\text{Sr}$         | 50,7 d            | $\beta^-$    | $\beta^-$             |                                       | 1492                             |
| $^{90}\text{Y}$          | 2,7 d             | $\beta^-$    | $\beta^-$             |                                       | 2284                             |
| $^{111}\text{In}$        | 2,8 d             | EZ           | $\gamma$              | 171<br>245                            |                                  |
| $^{125}\text{I}$         | 62,2 d            | EZ           | CHRZ                  | 30                                    |                                  |
| $^{51}\text{Cr}$         | 27,7 d            | EZ           | $\gamma$              | 320                                   |                                  |
| $^{81\text{m}}\text{Kr}$ | 13 s              | IP           | $\gamma$              | 190                                   |                                  |
| $^{153}\text{Sm}$        | 1,95 d            | $\beta^-$    | $\beta^-$<br>$\gamma$ | 103                                   | 703                              |
| $^{186}\text{Re}$        | 3,78 d            | $\beta^-$    | $\beta^-$<br>$\gamma$ | 137                                   | 1077                             |

Koranda et al., 2017, s. 15

Tab. 2 Histologické typy karcinomů prostaty a histopatologický grading

| <b>Histologické typy</b>          | <b>WHO Grading</b>       | <b>Gleasonovo skóre</b>        |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Acinární adenokarcinom            | Gx-grading nestanoven    | 2-4 dobře diferencovaný        |
| Duktální adenokarcinom            | G1-dobře diferencovaný   | 5-6 středně diferencovaný      |
| Mucinózní adenokarcinom           | G2-středně diferencovaný | 7 středně špatně diferencovaný |
| Neuroendokrinní tumor             | G3-málo diferencovaný    | 8-10 špatně diferencovaný      |
| Malobuněčný anaplastický karcinom | G4-nediferencovaný       |                                |
| Nediferencovaný karcinom          |                          |                                |
| Dlaždicobuněčný karcinom          |                          |                                |
| Karcinom z přechodných buněk      |                          |                                |

Adam et al., s. 173

Tab. 3 Mezinárodní TNM klasifikace pro adenokarcinom prostaty

|          |  |
|----------|--|
| <b>T</b> | <b>Primární tumor</b>  |
| Tx       | Primární tumor nemůže být stanoven   |
| T1       | Klinicky inaparentní tumor (nepalpovatelný, nezobrazitelný vyšetřeními)  |
| T1a      | Incidentální tumor histologicky přítomný v méně než 5 % resekované tkáně   |
| T1b      | Incidentální tumor histologicky přítomný ve více než 5 % resekované tkáně  |
| T1c      | Tumor zjištěný jehlovou biopsií (při zvýšeném PSA)   |
| T2       | Tumor ohraničený na žlázu  |
| T2a      | Tumor zaujímá jeden lalok  |
| T2b      | Tumor zaujímá oba laloky   |
|          | Invaze do apexu prostaty nebo do prostatického pouzdra je klasifikována T2, ne T3  |
| T3       | Tumor penetruje přes prostatické pouzdro   |
| T3a      | Tumor se šíří i přes prostatické pouzdro unilaterálně nebo bilaterálně   |
| T3b      | Tumor infiltruje semenné váčky   |
| T4       | Tumor je fixován nebo invaduje do okolních struktur vyjma semenných váčků (hrdlo měchýře, zevní svěrač, rektum, pánevní stěna) |
| <b>N</b> | <b>Regionální lymfatické uzliny</b> (pelvické uzliny pod bifurkací a. iliaceae com.)   |
| Nx       | Regionální lymfatické uzliny nemohou být vyšetřeny   |
| N0       | Uzliny nejsou postiženy  |
| N1       | Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách (lateralita nemá na N klasifikaci vliv)   |
| <b>M</b> | <b>Vzdálené metastázy</b>  |
| Mx       | Vzdálené metastázy nemohou být potvrzeny   |
| M0       | Žádné vzdálené metastázy   |
| M1       | Vzdálené metastázy   |
| M1a      | Metastázy v juxtaregionálních lymfatických uzlinách  |
| M1b      | Metastázy v kostech  |
| M1c      | Metastázy v jiných lokalizacích  |

Adam et al., 2004, s. 173

Tab. 4 Charakteristika radiofarmak používaných k terapii kostních metastáz karcinomu prostaty

|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
| <b>Izotop</b>   | Rhenium-186                                | Samarium-153  | Stroncium-89                                  | Radium-223   |
| <b>Poločas (dny)</b>                                  | 3,8  | 1,9   | 50,5  | 11,4   |
| <b>Podávaná látka</b>                                 | $^{186}\text{Re}$ -HEDP                    | $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP                                    | $^{89}\text{SrCl}_2$                          | $^{223}\text{RaCl}_2$  |
| <b>Způsob vazby</b>                                   | Ligand biofosfonátů                        | Ligand lexidronamu  | Podobnost $\text{Sr}^{2+}$ s $\text{Ca}^{2+}$ | Podobnost $\text{Ra}^{2+}$ s $\text{Ca}^{2+}$  |
| <b>Terapeutické záření</b>                            | 1 $\beta$ -částice                         | 1 $\beta$ -částice  | 1 $\beta$ -částice                            | 4 $\alpha$ -částice, 2 $\beta$ -částice  |
| <b>Stabilní rozpadový produkt</b>                     | $^{186}\text{Os}$                          | $^{153}\text{Eu}$   | $^{89}\text{Y}$                               | $^{207}\text{Pb}$  |
| <b>Běžná dávka</b>                                    | 1295 Mbq                                   | 37MBq/kg  | 1,5-2,2 MBq/kg                                | 50kBq/kg   |
| <b>Schválení FDA na základě</b>                       | Není schválen                              | Úleva od kostní bolesti                                     | Úleva od kostní bolesti                       | Prodloužení celkového přežití  |
| <b>Cílová populace pacientů s karcinomem prostaty</b> | Pacient s bolestivými kostními metastázemi | Pacient s potvrzenými osteoblastickými kostními metastázemi | Pacient s bolestivými kostními metastázemi    | Pacienti s CRPC se symptomatickými metastázemi v kostech a bez známých viscerálních metastáz |

Kubinyi, Ptáčník, 2015, s. 153