

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2019

ZUZANA PRÁGLOVÁ

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ
Studijní program: B 5345 SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ

Zuzana Práglová

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**ROLE NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY V LÉČBĚ METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ
SKELETU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Alexander Malán

PLZEŇ 2019

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zuzana PRÁGLOVÁ**
Osobní číslo: **Z16B0060K**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Role nukleární medicíny v léčbě metastatického onemocnění skeletu**
Zadávací katedra: **Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

- Zpracovat seznam odborné literatury na vybrané téma
- Stanovit cíl kvalifikační práce
- Zpracovat teoretickou a praktickou část práce dle požadavků FZS
- Popsat metodiku praktické části
- Vypracovat diskuzi a závěr kvalifikační práce
- Dodržet formální úpravu kvalifikační práce dle požadavků FZS
- Dodržet citační normu

Rozsah grafických prací:

Rozsah kvalifikační práce:

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

- SEIDL, Zdeněk. Radiologie pro studium i praxi. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- MALÁN, Alexander. Vybrané kapitoly z nukleární medicíny. 2013.
- KUPKA, Karel, KUBINYI, Josef a ŠÁMAL, Martin. Nukleární medicína: [učební text]. Praha: P3K, c2007. ISBN 978-80-903584-9-2.
- FERDA, Jiří. Inovativní zobrazovací metody. Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-186-5.
- MALÁN, Alexander a FERDA, Jiří. Metastatická kostní nemoc u karcinomu prostaty, léčba 223Ra. 2017.
- FOGELMAN, Ignac, GNANASEGARAN, Gopinath a VAN DER WALL, Hans. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. London : Springer, 2012. ISBN: 978-3-642-02399-6.

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Alexander Malán


Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Datum zadání bakalářské práce: 31. ledna 2018

Termín odevzdání bakalářské práce: 29. března 2019



PhDr. Lukáš Stich
pověřen vedením fakulty



PhDr. Alena Tistulíková
vedoucí katedry

V Plzni dne 1. února 2019

Čestné prohlášení:

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

V Plzni dne

ABSTRAKT

Příjmení a jméno: Práglová Zuzana

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Role nukleární medicíny v léčbě metastatického onemocnění skeletu

Vedoucí práce: MUDr. Alexander Malán

Počet stran: 85

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 20

Klíčová slova: metastázy, karcinom prostaty, radiofarmakum, celotělová scintigrafie, radium-223 dichlorid

Souhrn:

Tato bakalářská práce na téma Role nukleární medicíny v léčbě metastatického onemocnění skeletu se skládá z teoretické a praktické části. Teoretická část se zabývá principem vzniku metastáz a nejčastějšími nádory metastazujícími do skeletu, zobrazovacími metodami, metodami nukleární medicíny a hybridními přístroji užívanými k diagnostice skeletálních metastáz a dále popisuje možnosti v jejich léčbě. Praktická část představuje kvantitativní výzkum formou statistického šetření zabývajícího se druhy použitých zobrazovacích metod a kvalitativní výzkum formou kazuistik, který doplňuje získaná statistická data.

ABSTRAKT

Surname and name: Práglová Zuzana

Department: Department of rescue, Diagnostic and Public Health

Title of thesis: The role nuclear medicine in the treatment of skeletal metastasis

Consultant: MUDr. Alexander Malán

Number of pages: 85

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 20

Keywords: metastases, prostate cancer, radiopharmaceutical, whole body scintigraphy, radium-223 dichloride

Summary:

This bachelor thesis The role nuclear medicine in the treatment of skeletal metastasis consists of a theoretical and a practical part. The theoretical part deals with the principle of metastatic process and the most common tumors which metastases to bones, imaging methods, nuclear medicine techniques and hybrid devices used for diagnosis of skeletal metastases and describes options for their treatment. The practical part presents quantitative research using statistical survey dealing with the types of used imaging methods and qualitative research through the case studies, which complements the acquired statistical data.

Poděkování:

Děkuji panu MUDr. Alexandru Malánovi, který mi byl nápomocen při získávání dat a obrazové dokumentace pro praktickou část této práce. Dále mu děkuji za jeho ochotu, vstřícnost, rady a věcné připomínky, které pro mě byly velice přínosné při zpracování této práce. Také děkuji paní Mgr. Ivaně Lebedové a Mgr. Evě Zmrhalové z firmy Bayer, které mi poskytly důležité informace.

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	12
SEZNAM TABULEK	13
SEZNAM ZKRATEK	14
ÚVOD	16
TEORETICKÁ ČÁST	17
1 ANATOMIE SKELETU	17
1.1 Stavba kostí.....	17
1.2 Chemické složení kostí.....	18
1.3 Vývoj a růst kostí, jejich cévní a nervové zásobení	18
1.4 Struktura kostního systému z anatomického hlediska	18
1.5 Metabolismus kostí.....	19
2 ONEMOCNĚNÍ SKELETU.....	21
2.1 Systémová onemocnění skeletu.....	21
2.2 Nádorové onemocnění skeletu	21
2.2.1 Primární nádory.....	21
2.2.2 Sekundární nádory	22
2.2.3 Nádorový rozsev	22
2.2.4 Lokalizace metastáz.....	23
3 NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA	24
3.1 Definice oboru	24
3.2 Využití metod nukleární medicíny.....	24
3.2.1 Detekce patologických ložisek při celotělovém vyšetření	24
3.2.2 Zobrazení regionálních poruch perfúze	25
3.2.3 Diagnostika poruch funkce orgánů	25
3.2.4 Prokázání poruch toku a drenáže lymfatických cest.....	25
3.2.5 Terapie radiofarmaky	25
3.2.6 Metody in vitro	25
4 RADIOFARMAKA	25
4.1 Radiofarmaka pro scintigrafické vyšetření skeletu.....	28
4.2 Radiofarmaka pro PET/CT, PET/MR.....	28
4.3 Radiofarmaka určená k terapii.....	29

5	ZOBRAZOVACÍ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY PŘI DETEKCI KOSTNÍCH METASTÁZ.....	30
5.1	Indikace k provedení scintigrafického vyšetření skeletu	30
5.1.1	Neonkologické indikace.....	30
5.1.2	Onkologické indikace	30
5.2	Příprava pacienta na vyšetření	32
5.3	Interpretace scintigrafie skeletu	32
6	METODICKÉ ALTERNATIVY SCINTIGRAFIE	34
6.1	Celotělová scintigrafie	34
6.2	Jednofotonová emisní počítačová tomografie SPECT	35
6.3	Hybridní systém SPECT/CT	35
6.4	Třífázová scintigrafie skeletu	35
6.5	Scintigrafie skeletu s ¹⁸ F-NaF a s ¹⁸ F-FDG v rámci PET.....	35
6.6	Hybridní systém PET/CT	37
6.7	Hybridní systém PET/MR	38
7	METASTATICKÁ KOSTNÍ NEMOC.....	40
7.1	Karcinom prostaty, jeho diagnostika, vývoj onemocnění	40
7.2	Možnosti v léčbě bolesti u kostních metastáz.....	43
7.2.1	Farmakoterapeutické řešení.....	43
7.2.2	Paliativní radioterapie.....	44
7.2.3	Operační léčba kostních metastáz	45
7.2.4	Role radionuklidů v terapii kostních metastáz	45
8	TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI PREPARÁTU XOFIGO	47
8.1	Výhody alfa zářiče a jeho charakteristika	48
8.2	Indikace a kontraindikace podání Xofiga	49
8.3	Interakce Xofiga s jinými léky	50
8.4	Studie a diskuze odborníků na téma Xofigo	50
	PRAKTICKÁ ČÁST	52
9	CÍLE PRÁCE, PŘEDPOKLADY, VÝZKUMNÁ OTÁZKA.....	52
9.1	Metodika.....	52
10	STATISTIKA.....	53
11	KAZUISTIKY	56
11.1	Kazuistika 1	56

11.2	Kazuistika 2	63
11.3	Kazuistika 3	69
11.4	Kazuistika 4	72
12	DISKUZE	78
	ZÁVĚR	81
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	82
	SEZNAM PŘÍLOH.....	84

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schéma techneciového generátoru	27
Obrázek 2 Foto techneciového generátoru	27
Obrázek 3 Přístroj PET/CT Biograph mCT.....	37
Obrázek 4 Přístroj PET/CT Biograph mCT.....	39
Obrázek 5 Vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty	42
Obrázek 6 Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty.....	43
Obrázek 7 Zobrazovací metoda první volby.....	53
Obrázek 8 Lokalizace primárních tumorů	54
Obrázek 9 Aplikace Xofiga 2015-2018	55
Obrázek 10 4.12.2012 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP ...	57
Obrázek 11 8.3.2013 Pacient č. 1 PET/CT s 18- F-natriumfloridem.....	58
Obrázek 12 18.6.2013 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP ...	59
Obrázek 13 28.3.2014 PET/CT s 18- F-natriumfloridem	60
Obrázek 14 2.10.2015 PET/CT s 18F-fluormetylcholinem	61
Obrázek 15 13.4.2016 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP ...	62
Obrázek 16 21.5.2013 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP ...	64
Obrázek 17 18.11.2013 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP .	65
Obrázek 18 27.11.2014 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP .	66
Obrázek 19 14.4.2015 Pacient č. 2 PET/CT s 18F- fluormetylcholinem.....	67
Obrázek 20 26.2.2016 Pacient č. 2 PET/CT s 18- F-natriumfloridem.....	68
Obrázek 21 7.6.2013 Pacient č. 3 PET/CT s 18- F-natriumfloridem.....	70
Obrázek 22 24.4.2015 Pacient č. 3 PET/CT s 18- F-natriumfloridem.....	71
Obrázek 23 6.10.2014 Pacient č. 4 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹ Tc-MDP ...	73
Obrázek 24 1.7.2016 Pacient č. 4 PET/CT s 18F- fluormetylcholinem.....	74

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Incidence kostních metastáz	40
Tabulka 2 Časový vývoj incidence a mortality u karcinomu prostaty	42
Tabulka 3 Kazuistika č. 1	62
Tabulka 4 Kazuistika č. 2	69
Tabulka 5 Kazuistika č. 3	72
Tabulka 6 Kazuistika č. 4	75
Tabulka 7 Vývoj hodnot KO během terapie Xofigem	75

SEZNAM ZKRATEK

ALSYMPCA.....	Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients
BDN.....	běžné dětské nemoci (používáno při sepisování anamnézy)
BP	bakalářská práce
Ca.....	karcinom
CMP	cévní mozková příhoda
CT	výpočetní tomografie
CRPC	kastračně rezistentní karcinom prostaty
FDG.....	fluorodeoxyglukóza
FCH.....	fluorocholin
HDP.....	hydroxymetylendifosfonát – oxidronát
IGF-1,2	insulin-like growth factors
IM	infarkt myokardu
KO	krevní obraz
LSO	lutecium oxyorthosilikát
MDCT	multidetektorová výpočetní tomografie
MDP	metylendifosfonát
MR, MRI	magnetická rezonance
NaF	natriumflorid
NM.....	nukleární medicína
ORAK	onkologická a radioterapeutická klinika
OS	overall survival
PD	progressive disease
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií

PSA prostatický specifický antigen
RAPE radikální prostatektomie
RF radiofarmakum
RTG..... rentgen, rentgenový
SI..... sakroiliakální skloubení
SPECT jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPECT/CT..... jednofotonová emisní výpočetní tomografie s výpočetní
tomografií
SVOD systém pro vizualizaci onkologických dat
TEP totální endoprotéza
TRUS transrektální ultrasonografie
USG ultrasonografie

ÚVOD

Metastatické kostní postižení je velmi častou komplikací u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Kostní metastázy u pacientů zhoršují kvalitu života, jejich léčba je mnohdy nákladnější než samotná léčba primárního onemocnění a především snižují šanci nemocného na úplné vyléčení onkologického onemocnění. Velmi často jsou komplikovány tzv. kostními příhodami (SRE – skeletal-related events), které výrazně zhoršují prognózu nemocného. Patogeneze tohoto procesu není zatím zcela odhalena, proto ještě nejsme schopni rozvoji těchto komplikací úplně předcházet. Patří mezi ně především patologické fraktury, komprese míchy a míšních nervů, bolesti či neurologické deficity a také příznaky spojené s hyperkalcémií. Z kostních příhod významně zvyšují riziko úmrtí především patologické fraktury. Komplikace, které kostní metastázy způsobují, mají významný dopad i na sociální stránku života pacientů. Někteří z nich přestávají být soběstačnými a stávají se závislými na pomoci okolí, eventuálně na pomoci sociálních služeb, což obnáší nemalé finanční náklady.

V teoretické části se budu věnovat obecným principům metastatického rozsevu v těle a stručné charakteristice nejčastějších primárních nádorů. Dále popisují zobrazovací metody z oboru nukleární medicíny, které slouží k jejich detekci. Uvádím radiofarmaka, která se při vyšetřeních používají. Věnuji se hlavně metastatické kostní nemoci u karcinomu prostaty. V závěru mé teoretické práce se již věnuji terapii kostních metastáz prostředky nukleární medicíny, popíši radiofarmaka užívaná v této léčbě a jejich srovnání. Uvádím zde indikace a kontraindikace k léčbě.

V praktické části se zaměřím na roli oddělení nukleární medicíny ve FN Plzeň v diagnostice a terapii kostních metastáz, budu kvantitativně zkoumat trend v této oblasti, výtěžnost jednotlivých vyšetření a kvalitativně zkoumat pomocí kazuistik výsledky léčby.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE SKELETU

Skelet, nosná konstrukce lidského těla je stavitelský zázrak, který poskytuje současně maximální pevnost a pohyblivost. Každá kost má svůj specifický tvar daný její funkcí. Kostru průměrného dospělého člověka tvoří zpravidla 206 kostí vážících kolem 12–14 kg, což je přibližně 14 % celkové hmotnosti. Kostra zajišťuje kromě pohybu také ochranu životně důležitých orgánů, jako jsou mozek, srdce, plíce. Na kostru se upínají svaly a spolu s kloubním spojením kostí umožňují pohyb těla. Důležité je, že také představuje zásobárnu vápníku a fosforu pro celý organismus. Zcela neopominutelnou funkcí skeletu je tvorba krevních elementů v kostní dřeni (Žofková, 2012).

1.1 Stavba kostí

Na stavbě kosti se podílejí dva hlavní typy tkáně – hutná kostní tkáň (substantia compacta), ta je umístěna na povrchu kosti. Její stavba je upravena ve vrstvy – lamely, jež jsou typicky uspořádány do válcovitých útvarů – osteonů (Haversových systémů). Osteon může tvořit až dvacet lamel soustředěně uspořádaných kolem centrálního kanálku. Mezi lamelami se nachází osteocyty. Kost dále tvoří druhý typ tkáně – houbovitá kostní tkáň (substantia spongiosa), tzv. kostní trámčina umístěná uvnitř kosti. Kostní dřev (medulla ossium) je měkká tkáň, která vyplňuje vnitřní dutiny kostí savců, a todřeňovou dutinu (cavitas medullaris) dlouhých kostí a prostory mezi trámci houbovitě kostní tkáně konců dlouhých kostí, kde se tvoří nové krevní elementy. Je tvořena tzv. hemopoetickou tkání (Žofková, 2012).

Kostní dřev se v průběhu života mění z aktivní neboli červené kostní dřevě na žlutou, kdy je tato aktivní tkáň nahrazována tukovými buňkami. Ztrátou tuku ve stáří se žlutá kostní dřev přeměňuje na šedou kostní dřev. Ta také vzniká u pacientů s nádorovým onemocněním. V dospělosti mají schopnost krve tvorby zachovány jen některé ploché a krátké kosti, například žebra, obratle, hrudní kost a lopata kosti kyčelní. Poslední dvě jmenované struktury se stávají místem odběru kostní dřevě. Jedná se o tzv. trepanobiopsii za účelem diagnostickým, nebo se

může jednat o odběr a následnou transplantaci kostní dřeně. Povrch kosti je pokryt okosticí neboli periostem (Žofková, 2012).

1.2 Chemické složení kostí

Mezibuněčná (základní) hmota vyplňuje prostor mezi těmito kosterními buňkami. Tvoří ji organická (živá) složka, která zajišťuje pružnost opěrné soustavy, a anorganická složka pro pevnost a tvrdost. Organickou část tvoří především ossein. Tato látka bílkovinné povahy obsahuje kolagenní fibrily (vlákna), které zajišťují pružnost. Organická složka převažuje v mládí, kdy tvoří až 52 % struktury. Ve stáří právě kvůli nedostatku osseinu, jehož je v těle přibližně jen 40 %, je kostra křehká a doba hojení je delší. Anorganickou složku tvoří z 80–85 % fosforečnan vápenatý, asi z 10 % uhličitan vápenatý a také hydrogenfluorid vápenatý. Vápník je důležitý především v době růstu nebo v období přechodu (klimakterium). Nedostatek vápníku způsobuje osteoporózu, tzv. řídnutí kostí (Žofková, 2012).

1.3 Vývoj a růst kostí, jejich cévní a nervové zásobení

Kosti se vyvíjejí již v období nitroděložního vývoje z chrupavčitého základu. Přeměna tohoto základu na kost se nazývá osifikace. Růst kostí do délky probíhá v místě tzv. růstových plotének, jež se se podobají denzitou spíše chrupavce než kosti, na základě toho jsou dobře viditelné na RTG snímku. Poškození kosti v tomto místě může mít fatální dopad na její růst. Kost dorůstá do šířky z periostu neboli okostice. Je to pevná vazivová blána nachází se, jak již bylo zmíněno, na povrchu kosti. Kromě fibroblastů, elastických a kolagenních vláken obsahuje cévní pleteně a nervová zakončení. Bolest vycházející z kosti je tedy bolestí periostální. Inervace vlastní kostní tkáně nebyla prokázána. Vyskytuje se zde také nemalé množství osteoblastů a osteoklastů (Žofková, 2012).

Okostice zajišťuje cévní zásobení kosti, upínají se na ni svaly, umožňuje hojení zlomenin. Kostra dozrává okolo dvacátého roku života jedince a ve věku pětadvaceti let dosahuje tzv. vrcholu kostní hmoty (Žofková, 2012).

1.4 Struktura kostního systému z anatomického hlediska

Můžeme ji charakterizovat ve čtyřech úrovních. Na orgánové úrovni rozlišujeme axiální skelet (lebka, páteř, žebra, sternum) a apendikulární skelet (kosti končetin, pánevní a ramenní pletenec, včetně klíční kosti a lopatky). Na tkáňové úrovni rozlišujeme kompaktní a spongiózní kost, přičemž spongióza má až 8× aktivnější metabolický obrat než kost kompaktní a obsahuje hematopoetické buňky a množství krevních elementů. Na buněčné úrovni popisujeme osteoblasty, které vytvářejí organickou matrix a osteocyty produkující anorganickou matrix a osteoklasty, jež jsou zodpovědné za resorpci kostní tkáně. Na molekulární úrovni zde popisujeme kostní tkáň, co se týká chemického složení a zastoupení jednotlivých prvků. Skládá se z 1/3 z organické matrix, která obsahuje zejména kolagen a glykoproteiny, a ze 2/3 z anorganické matrix skládající se z kationtů kalcia, magnezia, sodíku a draslíků a aniontů fluoru, fosforu a chloridů, jež vytvářejí krystaly hydroxyapatitu. Tyto krystaly mají tvar tyčinek a destiček velikosti 20–60 nm a jsou rozloženy podél kolagenních vláken skeletu (Žofková, 2012).

1.5 Metabolismus kostí

Metabolismus kostí je důležitý a složitý mechanismus. Je velmi důležité, aby byla navozena rovnováha mezi činnostmi buněk obnovujících kostní tkáň – osteocyty a osteoblasty a buněk odbourávajících kostní tkáň – osteoklasty. Metabolismus kostní tkáně je regulován mnoha endokrinními a parakrinními signály. Endokrinní signály lze dále dělit na hormony ovlivňující metabolismus vápníku a fosfátů a na ostatní systémové hormony (Žofková, 2012).

V lidském těle hrají klíčovou roli v regulaci obsahu Ca^{2+} a fosfátů hormony parathormon a kalcitonin, dále pak kalcitriol (derivát vitamínu D). Parathormon stimuluje odbourávání (resorpci) kostí zvýšením aktivity osteoklastů (stimuluje transformaci monocytů na osteoklasty). Výsledkem je zvýšené uvolňování Ca^{2+} a fosfátů z kosti (Žofková, 2012).

Kalcitonin inhibuje aktivitu osteoklastů (tlumí transformaci monocytů na osteoklasty), čímž snižuje resorpci kostí, výsledkem je zvýšené ukládání Ca^{2+} v kostech. Kalcitriol stimuluje v tenkém střevě syntézu bílkovin umožňujících

absorpci Ca^{2+} a fosfátů. Tím zajišťuje dostupnost Ca^{2+} a fosfátů pro stavbu kostí. Souběžně aktivuje osteoblasty k syntéze kolagenu (Žofková, 2012).

Dalšími regulátory metabolismu kostní tkáně jsou estrogény, účinkující podobně jako kalcitonin inhibující kostní resorpci cestou inhibice aktivity osteoklastů, dále pak růstový hormon, který působí skrze tvorbu lokálních růstových faktorů – insulin-like growth factors (somatomediny – IGF-1 a IGF-2). Inzulin zvyšuje syntetickou aktivitu osteoblastů, glukokortikoidy snižují novotvorbu kosti inhibicí proteosyntézy v osteoblastech a jejich diferenciaci. Hormony štítné žlázy stimulují osteoklasty a aktivují kostní remodelaci. Při jejich nadprodukcii se může vyvinout až osteoporóza (Žofková, 2012).

2 ONEMOCNĚNÍ SKELETU

Pro účel mé práce zde rozdělím onemocnění nosného systému na dvě základní skupiny, a to na systémové onemocnění, které je zapříčiněno poruchou metabolismu nebo hormonálními změnami, a na nádorové postižení skeletu.

2.1 Systémová onemocnění skeletu

Do této kategorie patří například osteoporóza. Jedná se o systémové onemocnění, při němž dochází k úbytku anorganické i organické kostní hmoty, snižuje se tedy kostní denzita a to vytváří dobrý podklad pro vznik zvýšené lomivosti kostí. Toto onemocnění je závažný zdravotnický problém. Postihuje kolem 8 % populace ČR a přibližně jednu třetinu žen po menopauze. Dále do této skupiny patří osteomalacie, tento termín používáme v období dospělosti, a rachitida neboli křivice v období dětství. Toto onemocnění je zapříčiněno poruchou mineralizace kostí. Dochází k dekalifikaci, úbytku anorganické kostní hmoty, jejímž důsledkem je měknutí kostí a jejich následná deformace. Tato choroba se vyvíjí u dětí trpících nedostatkem vitamínu D, které si ho ani nemohou v těle tvořit kvůli nedostatku slunečního záření (Žofková, 2012).

2.2 Nádorové onemocnění skeletu

Nádorové postižení skeletu se dělí na primární, kdy nádor vzniká v kostní či chrupavčité tkáni, a na sekundární, kdy je kost postižena metastatickým rozsevem základního nádorového onemocnění jiného orgánu.

2.2.1 Primární nádory

Jak již bylo zmíněno, primární nádory jsou takové, které vznikly z buněk přirozeně se vyskytujících v dané tkáni – tedy buněk kostních a buněk chrupavky. Tyto nádory nazýváme kostní sarkomy – osteosarkom (z buněk kostí), chondrosarkom (z buněk chrupavky kostní) a vzácný Ewingův sarkom, což je nádor kostní dřene. Sarkomy jsou velmi vzácné, tvoří přibližně 1 % ze všech nádorů u dospělých lidí, relativně častější jsou bohužel u malých dětí, kde tvoří až 15 % všech zhoubných nádorů. Primární kostní rakovina se vyskytuje hlavně ve dlouhých kostech končetin a v pánvi (Šlampa, Petera, 2007).

2.2.2 Sekundární nádory

Sekundární rakovina kostí (metastáza) je nádor, který se vytvořil původně v jiném orgánu a přímým přestupem krevní nebo lymfatickou cestou se dostal do kosti. Metastázy tvoří výraznou většinu ze všech nádorů nacházejících se v kostech a buňky, které je tvoří, jsou podobny buňkám orgánů, z nichž vycházejí. Nejčastěji do kostí metastazují nádory prostaty, prsu, plic, tlustého střeva a konečníku, žaludku, ledvin, ženských pohlavních orgánů a další. Metastázy můžeme rozdělit na osteolytické (karcinom štítné žlázy, dělohy, nadledvinky), osteoplastické (karcinom prostaty, karcinoid, neuroblastom) a smíšené (karcinom prsu, plic, děložního čípku). Této problematice – metastatickému poškození skeletu – se budu vzhledem k tématu této práce věnovat podrobněji.

2.2.3 Nádorový rozsev

Proces metastazování lze tedy definovat jako vznik nových – druhotných ložisek nádoru v místech, která jsou od jeho původní lokalizace vzdálená a nevykazují s primárním nádorem žádné morfologické souvislosti. Maligní nádory vykazují autonomní a permanentní růst bez ohledu na stav organismu. Je to jeden z jejich hlavních znaků. Růst nádoru je nejen expanzivní, to znamená, že zatlačuje okolní tkáň, ale hlavně infiltrativní a destruktivní. Nádorové buňky pronikají aktivně do okolních tkání a účinkem histolytického enzymu je rozrušují (Čapov, 2008).

Jednotlivé nádorové buňky nebo jejich shluky se šíří lymfatickými cestami a zachvacují mízní uzliny. Vznikají tzv. regionální metastázy. Při jejich diagnostice např. u onemocnění karcinomem prsu či melanomem hraje důležitou roli metoda nukleární medicíny. Nazývá se „detekce sentinelové uzliny“ a je nenahraditelná při volbě následné léčby. Dále se buňky primárního nádoru mohou šířit krevní cestou ve formě buněčných embolů do jiných orgánů lidského těla. Vznikají tzv. vzdálené metastázy. Nádory, které rostou na povrchu ploch obrácených do tělesných dutin, např. do peritoneální a pleurální dutiny, se mohou vysévat na nejrůznější místa těchto serózních blan a dávají tak podklad pro vznik tzv. implantačních metastáz (Čapov, 2008).

2.2.4 Lokalizace metastáz

Povrchová struktura nádorové buňky a její metabolické vlastnosti jsou jedním z faktorů určujících lokalizaci metastáz. Dále je to cévní zásobení a povrchové vlastnosti „hostitelské“ tkáně. Selektivní metastázy jsou takové, jež se tvoří téměř výhradně v určitém typu tkání. Vzhledem k tématu této práce zde uvádím jako příklad karcinom prostaty zakládající metastázy přednostně do kostí, hlavně do páteře. Dále mezi maligní nádory metastazující do kostí patří karcinomy prsu a plic. O systémové metastáze hovoříme tehdy, když dochází k metastazování do určité orgánové soustavy. Histo-homologní metastazování je jev, kdy primární nádor zakládá metastázy do obdobných tkáňových struktur (Čapov, 2008).

3 NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA

Jedná se o obor, ve kterém se prolínají poznatky z věd, jako jsou fyzika, matematika, radiobiologie a medicína.

3.1 Definice oboru

Vzhledem k tématu mé práce se budu v této kapitole věnovat charakteristice tohoto oboru, protože sehrává nezastupitelnou roli v diagnostice a díky určitým preparátům i v terapii kostních metastáz. Nutno poznamenat, že v praxi v tomto oboru převažují jednoznačně diagnostické metody.

K diagnostice i terapii se zde využívají otevřené radioaktivní zářiče. Ty jsou speciálně určeny pro lékařské účely a nazývají se radiofarmaka. Po aplikaci radiofarmaka do těla pacienta, většinou do krevního oběhu, detekujeme jeho distribuci v organismu. Rozložení radiofarmaka ve vyšetřovaném orgánu nebo jeho transport tímto orgánem zaznamenáváme pomocí gama kamery, jež snímá záření typu gama vycházející z těla pacienta. Získáváme tak informaci o funkci vyšetřovaného orgánu. Morfologické informace, které získáme, musíme považovat za druhotné a méně přesné. Pouze výstup z vyšetření hybridním přístrojem, jako je např. PET/CT, SPECT/CT, PET/MR nám poskytuje plnohodnotné informace o funkčních i anatomických poměrech vyšetřovaného orgánu.

3.2 Využití metod nukleární medicíny

Charakteristickým rysem metod nukleární medicíny je jejich neinvazivnost a velmi nízká pravděpodobnost alergické reakce. V podstatě zde neexistuje absolutní kontraindikace k vyšetření. Lékař musí vždy zvážit možné riziko vyplývající z ozáření oproti benefitu vyplývajícímu z vyšetření.

3.2.1 Detekce patologických ložisek při celotělovém vyšetření

Zde se zobrazí ložiska zvýšeného nebo sníženého metabolismu, nádorová ložiska a jejich metastázy. Dále je zde možné prokázání a lokalizace zánětu nebo ektopické tkáně.

3.2.2 Zobrazení regionálních poruch perfúze

Vyšetřovanými orgány jsou například mozek, myokard nebo plíce. Posuzuje se rozsah perfúzní poruchy a její významnost a podle toho se odvíjí i následná léčba.

3.2.3 Diagnostika poruch funkce orgánů

Vyšetřuje se funkce jednotlivých orgánů, např. ledvin a srdce.

3.2.4 Prokázání poruch toku a drenáže lymfatických cest

Zde je důležité zmínit metodu detekce sentinelové uzliny. Tato scintigrafická metoda slouží ke stanovení sentinelové uzliny a umožňuje její rychlé vyhledání v rámci chirurgického řešení karcinomu prsu a peroperační histologické zhodnocení patologem. Přítomnost či nepřítomnost metastatických buněk v sentinelové uzlině pak následně ovlivňuje rozsah operačního výkonu, upřesňuje rozsah nádorového procesu a má i prognostický význam pro pacientku. Metoda se také využívá v rámci stagingu při onemocnění melanomem (Seidl, 2012).

3.2.5 Terapie radiofarmaky

Nukleární medicína využívá radionuklidy i v terapii např. při léčbě štítné žlázy, kloubních onemocnění – zde se jedná o tzv. radiační synovektomii – a k terapii kostních metastáz, kde se při využití nových radiofarmak dá zaznamenat paliativní účinek. Této problematice se budu věnovat obšírněji jednak v jiné části teoretického oddílu, jednak i v praktické části mé bakalářské práce. K terapii se používají zářiče α a β .

3.2.6 Metody in vitro

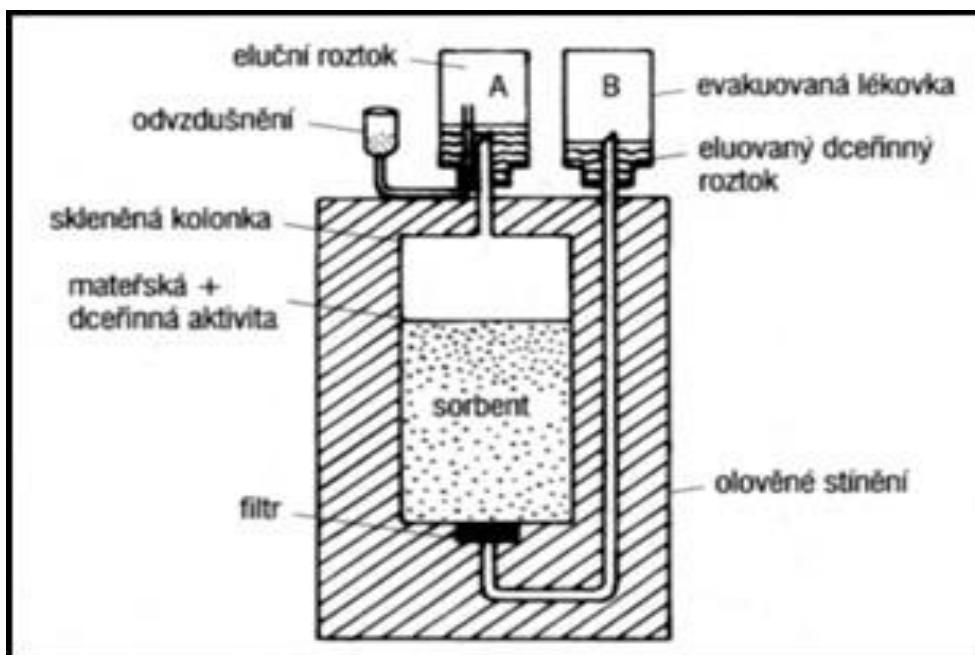
Součástí oboru jsou i tzv. in vitro metody, např. radioimunoanalýza RIA. Tyto metody slouží ke stanovení plasmatických hladin některých biologicky důležitých látek, jako jsou hormony a podobně (Malán, 2013).

4 RADIOFARMAKA

Jak již bylo uvedeno, k vyšetření či terapii v nukleární medicíně potřebujeme radiofarmaka. Je to jakýkoliv léčivý přípravek, který obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) používaných pro lékařské účely. Při scintigrafickém vyšetření detekujeme záření tohoto radionuklidu vycházející z těla pacienta.

Pro lékařské účely se v diagnostice využívají nejčastěji gama zářiče s krátkým fyzikálním poločasem přeměny – řádově hodiny, minuty, sekundy. Je totiž třeba docílit optimálního poměru radiační zátěže na jedné straně a získání optimální kvality obrazu na straně druhé. Aktivita podaného radionuklidu se udává v becquerelech (Bq), v praxi se používají jejich násobky, nejčastěji megabequerely (MBq). Například při scintigrafii skeletu je pacientovi podáno radiofarmakum o aktivitě přibližně 800 MBq. Záleží na tělesné hmotnosti. Někdy se používá značení nějaké sloučeniny radionuklidem. Ta potom určuje farmakokinetiku. Lze také značit i biologické látky, nejčastěji se jedná o autologní krevní elementy. V současné době se na oddělení nukleární medicíny většina radiofarmak připravuje individuálně a ke značení se obvykle používá ^{99m}Tc -metastabilní technecium. Je to čistý gama zářič s fyzikálním poločasem přeměny 6 hodin a je ideální pro detekci na scintilačních kamerách. Emitovány jsou fotony čistého gama záření o energii 140 keV. Technecium ^{99m}Tc je dceřiný radionuklid vznikající přeměnou mateřského radionuklidu molybdenu ^{99}Mo v tzv. generátoru vymýváním fyziologickým roztokem a je připraven k dalšímu použití, např. ke značení dalších látek (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

Obrázek 1 Schéma techneciového generátoru



Zdroj: Matějů, 2017

Obrázek 2 Foto techneciového generátoru



Zdroj: Matějů, 2017

4.1 Radiofarmaka pro scintigrafické vyšetření skeletu

Pro scintigrafické zobrazení skeletu se nejčastěji používají osteotropní radiofarmaka na bázi fosfátových komplexů značených ^{99m}Tc , zejména bifosfonáty, a to nejčastěji nejjednodušší s nejkratším řetězcem pro rychlý únik z měkkých tkání, a to ^{99m}Tc -MDP-metylendifosfonát, případně ^{99m}Tc -HDP hydroxymetylendifosfonát. Tyto fosfátové komplexy se v kostech z velké části váží na povrch hydroxyapatitového krystalu, v menší míře na kalcium-fosfát a na organickou matrix. Míra akumulace radiofarmaka dále závisí na intenzitě krevního zásobení a na aktivitě osteoblastů, které ovlivňují tvorbu a růst hydroxyapatitových krystalů. Ve skeletu se akumuluje zhruba 50 % podaného radiofarmaka, k jeho maximální akumulaci dochází zhruba po jedné hodině. Volné radiofarmakum se vylučuje ledvinami glomerulární filtrací. Při normální renální funkci se během první hodiny po aplikaci radiofarmaka vyloučí cca 30 % podaného množství, dalších cca 60 % pak do 6 hodin po aplikaci (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

4.2 Radiofarmaka pro PET/CT, PET/MR

Pro modalitu PET/CT se používá iontová sloučenina ^{18}F -NaF. Jedná se o pozitronové RF, které je po i. v. podání velmi rychle odstraněno z plazmy dvoufázovým způsobem. Fluoridové ionty difundují skrz krevní kapiláry do kostní extracelulární tekutiny, kde dochází k navázání na povrch kosti. Již po 1 h po i. v. podání RF je v plazmě přítomno pouze 10 % z podané látky. Oproti ^{99m}Tc -MDP se toto RF jen minimálně váže na sérové proteiny, proto lze po podání ^{18}F -NaF získat kvalitní záznamy za méně než 1 hodinu. Použití tohoto RF v rámci PET/CT vykazuje jednoznačně vyšší senzitivitu i specifitu při detekci kostních lézí oproti ^{99m}Tc -MDP (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

K diagnostice nádorových či zánětlivých změn ve skeletu lze také využít ^{18}F -FDG, ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc nebo ^{111}In značené leukocyty (Malán, 2013).

Stručnému porovnání radiofarmak ^{18}F -NaF a ^{18}F -FDG při detekci kostních lézí se budu věnovat později. Zde v této kapitole musím zmínit poměrně nově využívané radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11-ligand prostatického membránového antigenu značený ^{68}Ga -galiem, pozitronovým zářičem pro hybridní zobrazování na PET/CT a PET/MR. Ve srovnání s podáním radiofarmaka ^{18}F -FCH-fluorocholinu,

kteřé je v současnosti relativně často používáno, vykazují ^{68}Ga -PSMA ligandy větší diagnostickou výtěžnost a zvyšují počet detekovaných metastáz i u nízkých hodnot PSA (Česká radiologie, 2018, s. 51).

4.3 Radiofarmaka určená k terapii

Jak jsem již uvedla v kapitole 3.2.5., některá radiofarmaka se používají i při terapii. Terapeutické možnosti jsou v současné nukleární medicíně zastoupeny nepříliš širokou, nicméně v některých indikacích stále nezastupitelnou škálou metodik. Princip terapie je založen více či méně na selektivní akumulaci podaného radiofarmaka v patologické tkáni. V terapii dominují β -zářiče a smíšené β a γ -zářiče, nově se začínají do praxe prosazovat čisté α -zářiče, a to oproti diagnostice, kde dominují γ -zářiče. Cílem terapie je poškození, případně destrukce patologické tkáně na úrovni DNA při minimálním postižení okolních zdravých tkání (Malán, 2013).

Zde uvádím některá RF určená k terapii. ^{90}Y -silikát, čistý β -zářič, používaný k radiační synovektomii s doletem ve tkáni cca 10 mm. $^{89}\text{SrCl}$, jinak také Metastron je čistý β -zářič, který se biologicky chová jako kalcium, vychytává se v osteoplastických metastázách a využívá se jeho analgetického účinku. K terapii kostních metastáz u Ca prostaty ve stadiu generalizace do skeletu se v současné době využívá α -zářiče s obchodním názvem Xofigo. Tomuto radiofarmaku se věnuji v dalších kapitolách jak teoretické, tak i v praktické části. K terapii hepatocelulárního Ca, který je inoperabilní, se využívá ^{131}I -lipiodol nebo ^{90}Y -mikrosféry skla. Cílem je dosažení resektability. Toto RF se pomocí selektivní angiografie aplikuje do arteriálního řečiště zásobujícího tumor. Následně dochází k mikroembolizaci kapilárního řečiště zásobujícího tumor a jeho ozáření. K terapii štítné žlázy při hyperthyreoze a některých maligních nádorech se používá radiojod ^{131}I . K léčbě nádorů neuroektodermového původu je využíván I-MIBG (Malán, 2013).

Neopomenutelným nástrojem nukleární medicíny je radioimunoterapie. Je založena na aplikaci β -zářiče navázaného na monoklonální protilátku (myší protilátka CD20), která se naváže na nádorově specifický antigen na povrchu nádorové buňky. Její využití najdeme například v terapii Non-Hodgkinových lymfomů. Preparát se nazývá Zevalin (^{90}Y -ibritumomab tiuxetan) (Malán, 2013).

5 ZOBRAZOVACÍ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY PŘI DETEKCI KOSTNÍCH METASTÁZ

Scintigrafie skeletu je nejčastěji využívanou metodou nukleární medicíny. Tento předpoklad bude potvrzen, či vyvrácen v praktické části mé BP. Pomocí této metody je možné zobrazit patologický proces v kostní tkáni pomocí osteotropních radiofarmak již na funkčně metabolické úrovni, a to již mnohem časněji než jiné zobrazovací metody (většina zdrojů uvádí, že až o několik měsíců). Je to vyšetření vysoce senzitivní, ale málo specifické.

Výsledek vyšetření kosti založeného na absorpci rtg záření – prostý skiagram či CT – poskytuje sice morfologicko-anatomickou informaci, ale patologické procesy se mohou zobrazit na skiagramu skeletu až tehdy, když se sníží obsah minerálů – zejména vápníku – asi o 50 %. K tomu dochází poměrně s velkým časovým zpožděním, jak jsem již zmínila.

Scintigrafické vyšetření skeletu se provádí po předchozí aplikaci radiofarmaka. Podstatou vyšetření je tedy detekce gama záření, které vychází z těla vyšetřované osoby. Pro detekci se využívá scintilační kamera (Malán, 2013).

5.1 Indikace k provedení scintigrafického vyšetření skeletu

Indikace ke scintigrafickému vyšetření skeletu lze rozdělit na onkologické – těm se budu věnovat vzhledem k tématu mé práce obšírněji, a neonkologické.

5.1.1 Neonkologické indikace

Jedná se o poměrně nesourodou indikační skupinu. Akutní zobrazování kostí je stále ve většině indikací doménou klasického RTG. Scintigrafie může však napomoci k určení správné diagnózy při podezření na akutní zánětlivé postižení kosti a kloubů, dále k ověření nejistých traumatických fraktur, avaskulárních kostních nekrot. Je vhodné ji také indikovat při podezření na tzv. syndrom týraného dítěte (Seidl, 2012).

5.1.2 Onkologické indikace

Nádorové postižení může velmi variabilně modifikovat scintigrafický obraz. Na podkladě scintigrafického vyšetření nelze spolehlivě rozhodnout o maligní či benigní povaze kostní léze. Míra akumulace radiofarmaka není spolehlivým ukazatelem biologické povahy nádoru (Malán, 2013).

Primární maligní nádory skeletu jsou již diagnostikovány klasickými radiologickými metodikami, jako jsou nativní RTG snímek, CT či MR. Přínosem scintigrafie je možnost posouzení metabolické aktivity tumoru a detekce případné vícečetnosti postižení skeletu tumorem či jeho metastázemi. Nejčastěji se jedná o osteosarkomy, chondrosarkomy, Ewingův sarkom, maligní lymfom a myelom (Seidl, 2012).

Mezi benigní nádory skeletu patří např. osteoblastom, chondrom, hemangiom či neurofibrom a také nádorům podobná onemocnění jako kostní cysty, granulomy či osteofibrózní dysplázie (Šlampa, Petera, 2007).

Mezi nejčastější indikace ke scintigrafickému vyšetření v rámci onkologických indikací patří podezření na metastatické postižení skeletu v rámci základního onkologického onemocnění. Jak jsem již zmínila v kapitole 2.2.2, do kostí nejčastěji metastazuje karcinom prostaty, plic a prsu. Karcinom prsu je v současné době nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Incidence v roce 2016 odpovídala hodnotě 134 nových onemocnění na 100 000 osob a mortalita byla na úrovni 35 případů na 100 000 osob. Přestože má křivka incidence rostoucí tendenci, mortalita klesá, což je beze sporu příznivé. Na vývoji a poměru těchto křivek se významnou měrou podílí mamografický screening. Pomáhá k včasnému zachytu onemocnění v počátečním stadiu a tím logicky přispívá k lepší prognóze. Vývoj křivek incidence a mortality u karcinomu prostaty má obdobný charakter. Statistikou výskytu této diagnózy se budu zabývat více v kapitole 7.1. Vyšetření u těchto pacientů slouží jednak k objektivizaci metastatického postižení skeletu, jednak ke zhodnocení efektu případné léčby (Hájek, Daneš, Skovajsová, 2016; Dušek et al., 2007).

Problematice možností NM při zobrazování a detekci kostních metastáz se zde budu věnovat obšírněji, protože jsou naprosto klíčové pro staging onemocnění, případně detekci primárního ložiska a následnou strategii při plánování dalších kroků, zejména pro plánování terapie. Důležitou roli hraje scintigrafie skeletu také jako diagnostický prostředek při sledování odpovědi na onkologickou léčbu.

5.2 Příprava pacienta na vyšetření

Scintigrafie skeletu nevyžaduje žádnou speciální přípravu pacienta. Je však vyžadována dobrá hydratace pacienta. Za účelem snížení radiační zátěže štítné žlázy a chorioideálních plexů se může per orálně podat Chlorigen, který tyto struktury zablokuje. Pacient se těsně před vyšetřením vymočí, aby se eliminovala možnost zkreslení nálezu v oblasti pánevního skeletu při aktivitě vycházející z močového měchýře. Zde je nebezpečí kontaminace radioaktivní močí, která by mohla být zdrojem tzv. horkých ložisek při zobrazování. Dále si odloží veškeré kovové předměty, které by mohly být zdrojem artefaktů. Po ukončení vyšetření je pacient vyzván, aby zvýšil příjem tekutin a častěji močil za účelem snížení radiační zátěže močového měchýře (Malán, 2013).

5.3 Interpretace scintigrafie skeletu

Ke správné interpretaci kostního scintigramu je nezbytně nutné znát fyziologickou distribuci RF ve skeletu podle věku vyšetřované osoby, typu jednotlivých kostí atd., např. u starších dětí je zvýšena aktivita v růstových zónách, naopak u starších osob akumulace RF zejména v kostech končetin s věkem klesá (Ferda, 2015).

Patologický proces ve skeletu se nejčastěji projevuje zvýšeným hromaděním RF, které odpovídá zvýšení osteogeneze (zvýšení novotvorby či přestavby kostní tkáně) nezávisle na etiologii procesu, který tuto změnu vyvolal. Zvýšení osteogeneze se může projevit jako ložiska zvýšeného hromaděním RF – vznikají tzv. „horká ložiska“ – nebo může mít difuzní charakter. Méně často (asi 5–10 %) se patologické ložisko v kostech může manifestovat jako výpad aktivity, tedy jako „studené ložisko“. Podkladem pro vznik studeného ložiska může být hypovaskularizace, tedy zábrana přísunu RF do oblasti zájmu. Kostní metastázy

se nejčastěji zobrazují jako mnohočetná ložiska zvýšené kostní přestavby. Avšak masivní postižení kostní dřeně a skeletu metastatickým procesem se může projevit difuzně zvýšeným hromaděním RF v celém axiálním skeletu bez zobrazení ledvin a aktivity močového měchýře. Tento nález se nazývá „superscan“. Tento obraz může být ale viděn i u nenádorových a metabolických chorob skeletu (Malán, 2013).

6 METODICKÉ ALTERNATIVY SCINTIGRAFIE

6.1 Celotělová scintigrafie

Po nitrožilní aplikaci ^{99m}Tc -MDP, případně ^{99m}Tc -HDP, se v časovém odstupu vykoná scintigrafie skeletu. Podmínkou kvalitního scintigramu je dostatečný rozdíl mezi aktivitou zabudovaného osteotropního radiofarmaka do kostí a hromaděním radiofarmaka – dále jen RF – v okolních měkkých tkáních (pozadí). Volba délky intervalu od aplikace RF do provedení scintigrafie skeletu závisí na věku, hmotnosti a přítomnosti renálních či kardiálních komorbidit. Pro scintigrafické vyšetření zobrazujeme distribuci RF v těle pacienta. K tomu využíváme scintilační kameru – gamakameru, která se skládá z detektorů a vyhodnocovacího zařízení – počítače. Detektor scintilační kamery je tvořen scintilačním krystalem, světlovodičem, fotonásobiči a kolimátorem. Ve scintilačním krystalu probíhá scintilace fotonu. Krystal bývá zhotoven z jodidu sodného NaI a je kruhový či obdélníkový, v průměru dosahuje 40–50 cm a jeho tloušťka je kolem 1 cm. Plocha krystalu odpovídá ploše registru záření. Za krystalem se nachází 60–90 fotonásobičů. Dopad fotonu na scintilační krystal vyvolá vznik záblesku. Světlo se ve scintilačním krystalu šíří všemi směry, ale vzniklý záblesk zachytí s nejvyšší intenzitou pouze nejbližší fotonásobič. Díky tomu, že známe směr, odkud fotony přiletly, můžeme určit místo vyzáření fotonů z těla pacienta. Současně se informace ze všech fotonásobičů vedou na sumační obvod, který nám poskytne informace o energii detekovaného záření. Naměřené hodnoty se převedou na elektrické signály. K tvorbě výsledného scintigramu jsou použity pouze scintilace o energii odpovídající použitému RF. Důležitou součástí systému je kolimátor. Je to olověná deska umístěná před scintilačním krystalem. Funguje jako mechanická ochrana před poškozením křehkého krystalu a její hlavní funkcí je propustit pouze fotony letící v žádaném směru. Nejběžněji se využívají mnohootvorové kolimátory s paralelními otvory. Takový kolimátor propouští ke krystalu pouze ty fotony, které k němu přichází v kolmém směru, tím tlumí šum a zajišťuje větší přesnost výsledného obrazu (Ferda, 2015).

6.2 Jednofotonová emisní počítačová tomografie SPECT

Jedná se o tomografickou scintigrafii zaměřenou cíleně na vybranou oblast skeletu. Touto oblastí bývají zejména obtížněji hodnotitelné partie, jako jsou páteř a pánev. Přínosem bývá SPECT páteře pomáhající v etiologické diferenciaci diagnostice ložisek zvýšené osteoblastické aktivity, čímž zvyšuje specifitu vyšetření (Malán, 2013).

6.3 Hybridní systém SPECT/CT

Spojení metody SPECT s CT vzniká hybridní systém SPECT/CT, který dodá přesné prostorové určení případného nálezu. Jedná se o přístroj s dvouhlavou gamakamerou SPECT, za kterou následuje gantry spirálního CT.

6.4 Třífázová scintigrafie skeletu

Toto vyšetření představuje kombinaci dynamické a statické scintigrafie. Pacient leží na vyšetřovacím lůžku a vyšetření začíná v okamžiku nitrožilního podání osteotropního RF. První fáze následuje ihned po nitrožilní aplikaci RF, je to tedy fáze angiografická, průtoková – „blood flow“, během níž se zobrazuje regionální průtok krve snímanou částí skeletu. V této době se nahrává do počítače přítok RF do oblasti zájmu v dynamickém režimu v jedno- anebo dvousekundových intervalech a snímání trvá nejméně 60 sekund. Druhá fáze následuje ihned po první, nazývá se „blood pool“ a zachycuje přestup RF z krevních cest do extracelulárního prostoru měkkých tkání a kostí. Snímá se buď sekvenčně v 30sekundových intervalech, nebo se zhotoví dva statické snímky kolem 5. minuty, nejdéle ale do 10. minuty. Třetí fáze je klasická kostní – metabolická scintigrafie skeletu, která se provádí v rozmezí 2–5 hodin po aplikaci RF (Malán, 2013).

6.5 Scintigrafie skeletu s ^{18}F -NaF a s ^{18}F -FDG v rámci PET

Pozitronová emisní tomografie (positron-emission tomography), zkráceně PET, je diagnostická zobrazovací metoda umožňující na tomografických řezech sledovat rozložení RF v těle pacienta. Pacientovi je podán β^+ zářič s velmi krátkým poločasem. Rozpadající se RF produkuje pozitrony, které prakticky ihned

anihilují s elektrony za vzniku dvou fotonů záření gama o energii 511 keV, které se vzdalují z místa anihilace po přímce opačnými směry. Dolet pozitronů ve tkáni je velmi krátký (3–4 mm). Z tohoto faktu je jasné, proč se SPECT nazývá „jednofotonová“ tomografie, a to na rozdíl od PET, která se dá označit jako „dvoufotonová“ pozitronová tomografie. Vysoká energie anihilačních fotonů je mimo rozsah optimální detekční účinnosti standardních scintilačních krystalů NaI aktivovaných thaliem. Proto se k jejich detekci používají scintilátory s větší hustotou a vyšším atomovým číslem, např. LSO-lutecium oxyorthosilikát, který má dobrou absorpční schopnost a oproti jiným látkám kratší délku scintilace. To umožňuje zpracovávat vyšší fotonové toky. K detekci anihilačních fotonů dochází na rozdíl od SPECTu bez použití kolimátorů na tisících scintilačních krystalů uspořádaných do kruhu. Fakt, že se anihilační fotony vzdalují z místa anihilace po přímce opačnými směry, je z hlediska rekonstrukce obrazu velmi výhodný. Detektory jsou zapojeny v koincidenčním obvodu, a tak dochází k detekci pouze takových fotonů, které dopadly na dvojici protilehlých detektorů současně. Získáváme tak informaci nejen o místě dopadu fotonů na detektor, ale také o jejich směru, a proto není třeba používat kolimátory. To je důvod, proč má PET podstatně vyšší citlivost oproti SPECT. Následně je z detekcí velkého množství dvojic fotonů gama v počítači matematicky rekonstruován trojrozměrný obraz distribuce RF. Axiální vizuální oblast detektorů je přibližně 15–20 cm. V případě vyšetření mozku či srdce je tato hodnota dostatečná. Pro jiná vyšetření se využívá posun vyšetřovacího stolu a naskenování jednotlivých částí těla, přičemž se tyto skeny musí v krajních oblastech překrývat, dochází zde totiž k nižší registraci fotonů. Tato data ze všech oblastí jsou zpracována do jednoho objemu s příslušným zorným polem. Co se týká prostorové rozlišovací schopnosti PET, v praxi dosahujeme přibližně hodnoty 4 mm. Podílí se na tom jak dolet pozitronů ve tkáni před anihilací a odchylka směru fotonů od 180°, tak hloubka interakce fotonů s látkou krystalu (Ferda, 2015).

Toto vyšetření nevyžaduje zvláštní přípravu pacienta, je doporučeno pouze standardní zavodnění. Aplikované dávky se pohybují kolem 250 MBq u dospělého pacienta. Akvizice záznamů začíná za 30–50 minut po aplikaci RF. PET s použitím ^{18}F -NaF je při detekci kostních metastáz senzitivnější i specifitější oproti ^{99}Tc -MDP i ^{18}F -FDG – ta je vhodnější pro detekci metastatické tkáně v kostní dřeni a osteolytické lézi. V porovnání se scintigrafií skeletu využívající

$^{99}\text{Tc-MDP}$ je PET s využitím $^{18}\text{F-NaF}$ vhodnější zejména díky schopnosti zobrazit osteolytické i osteoblastické kostní metastázy a celkově lepšímu rozlišení, schopnému zachytit i menší ložiska. V porovnání s $^{18}\text{F-FDG}$ je použití přínosné především u osteoblastických metastáz, pro které je zobrazení $^{18}\text{F-NaF}$ přesnější. U vyšetření v oblasti mozku není použití $^{18}\text{F-FDG}$ vhodné, jelikož je kvůli vysoké aktivitě mozku toto RF zvýšeně vychytáváno, v důsledku toho je kostní struktura zastíněna. Tento problém v případě použití $^{18}\text{F-NaF}$ nemusíme řešit, jelikož v mozku k vychytávání tohoto RF nedochází (Araz, Aras, Küçük, 2015).

Obrázek 3 Přístroj PET/CT Biograph mCT



Zdroj: Siemens, 2019

6.6 Hybridní systém PET/CT

Tato modalita, stejně jako v případě SPECT/CT, vzniká spojením PET poskytujícího funkční data a CT přinášejícího anatomická data. Ve srovnání s PET má CT výhodu vyššího prostorového rozlišení 0,5–2 mm. CT vyšetření se provádí low-dose technikou bez podání kontrastní látky. Prostorové rozlišení PET se pohybuje kolem hodnoty 4 mm. Díky fúzi je umožněna přesná lokalizace tkání se

zvýšenou metabolickou aktivitou. Neopomenutelným přínosem CT systému je získání informací pro sestavení tzv. atenuační mapy, která zobrazuje zeslabení svazku záření. Je nezbytná pro korekci surového PET obrazu. Bez tohoto procesu by se místa akumulace RF uložené blíže povrchu těla jevila jako světlejší – s větší akumulací RF. Bez provedení korekce nelze PET obrazy spolehlivě hodnotit (Ferda, 2015).

Toto vyšetření je, co se týká radiační zátěže i finanční náročnosti srovnatelné s klasickou scintigrafií. Je zde navíc výhoda propojení funkční a strukturální informace v rámci hybridního snímání. Důležitým přínosem je možnost monitorace léčby kostních metastáz (Ferda, 2015).

6.7 Hybridní systém PET/MR

Hybridní zobrazení PET/MRI kombinuje zobrazení tkání lidského těla magnetickou rezonancí se zobrazením látkové výměny pozitronovou emisní tomografií. Primář Kliniky zobrazovacích metod prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D., popisuje tuto technologii: *„Samotná konstrukce přístroje má velice originální technické řešení. Uvnitř tunelu magnetické rezonance je uložen ještě detektorový prstenec pro pozitronovou emisní tomografii. Tato nová technika v sobě skrývá velice složité vyřešení problémů nového způsobu zpracování obrazu, protože v extrémně silném magnetickém poli již neplatí běžné principy částicové fyziky ani elektrotechniky.“* Dále vysvětluje jednotlivé indikace a zároveň přínos této metody: *„Nejvýznamnější výhodou je podstatné snížení radiační zátěže u některých skupin onkologicky nemocných, u nichž jsou prováděna opakovaná vyšetření při stanovení diagnózy, rozsahu onemocnění a pak při kontrole účinku léčby či sledování po jejím ukončení. Jsou to především nemocní s lymfomy nebo s nádory varlete. Významné je ovlivnění nastrádané dávky také u dětských nemocných. Kromě pracovišť Fakultní nemocnice v Plzni úzce spolupracujeme také s Klinikou dětské onkologie FN Motol, protože právě u dětských onkologických nemocných jde o podstatnou výhodu. Dalším pozitivem je spojení vysoce kvalitního zobrazení tkání magnetickou rezonancí s metabolickým obrazem u nemocných, kdy se dosud používala často kombinace zobrazení pomocí PET/CT a MRI. PET/MRI zjednoduší předoperační zobrazení rozsahu a chování nádorů mozku nebo dutiny ústní, ale i přesné předoperační posouzení*

rozsahu postižení prsu karcinomem spolu s možností posouzení, zda nejsou přítomny metastázy. Nesmíme opomenout ani výhody v zobrazování pánevních nádorových onemocnění – nádorů dělohy nebo konečníku a zejména karcinomu prostaty“ (Strasmajerová, 2015).

Dalšími oblastmi, ve kterých se PET/MRI nabízí jako velice efektivní, jsou neurologické indikace, zejména včasné odhalení Alzheimerovy nemoci, dále vyhledávání ložisek, která vyvolávají epilepsii. PET/MRI bude přínosem i pro diagnostiku onemocnění srdečního svalu, například hodnocení životaschopnosti tkáně u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, při plánování protinádorové léčby a posouzení jejího účinku. Tento přístroj byl v Plzni instalován v roce 2015 a tím se stalo pracoviště nukleární medicíny prvním pracovištěm v ČR vybaveným touto modalitou.

Obrázek 4 Přístroj PET/CT Biograph mCT



Zdroj: Strasmajerová, 2015

7 METASTATICKÁ KOSTNÍ NEMOC

Některé nádory mají vyšší předpoklady pro metastazování do skeletu než jiné. Tento fakt jsem již v mé práci uvedla. Nejčastěji do kostí metastazují mnohočetný myelom (až 95 %), karcinom prsu a prostaty (více než 70 % případů), dále pak s prevalencí 30–40 % metastazuje do skeletu karcinom plic, tlustého střeva, žaludku, močového měchýře, dělohy, rekta a ledviny. Očekávané přežití pacientů od diagnózy kostních metastáz se různí. U nejčastěji metastazujících tumorů – mnohočetného myelomu, karcinomu prsu a prostaty – nebývá delší než dva roky. Predilekčním místem vzniku kostních metastáz je červená kostní dřeň. Ta vzhledem ke své bohaté vaskularizaci umožňuje nidaci krevních nádorových buněk a rozvoj sekundárních ložisek v kosti. Metastázy se proto vyskytují z 80 % v osovém skeletu (70 % v hrudní páteři, 20 % v lumbosakrální krajině a 10 % v krčních obratlích). Zbýlých 20 % pak v pánevních kostech, žebrech, lebce a proximálních částech dlouhých kostí (Novák, 2011).

Tabulka 1 Incidence kostních metastáz

Tab. 1 Incidence kostních metastáz a medián přežití¹⁾		
Typ nádoru	Incidence (%)	Medián přežití od diagnózy (měsíce)
myelom	70–95	6–54 měsíců
TU prostaty	65–75	12–53 měsíců
TU prsu	65–75	19–25 měsíců
TU plic	30–40	6–7 měsíců
TU štítné žlázy	60	48 měsíců
TU ledviny	20–25	12 měsíců
TU moč. měchýře	40	6–9 měsíců

Zdroj: Novák, 2011

7.1 Karcinom prostaty, jeho diagnostika, vývoj onemocnění

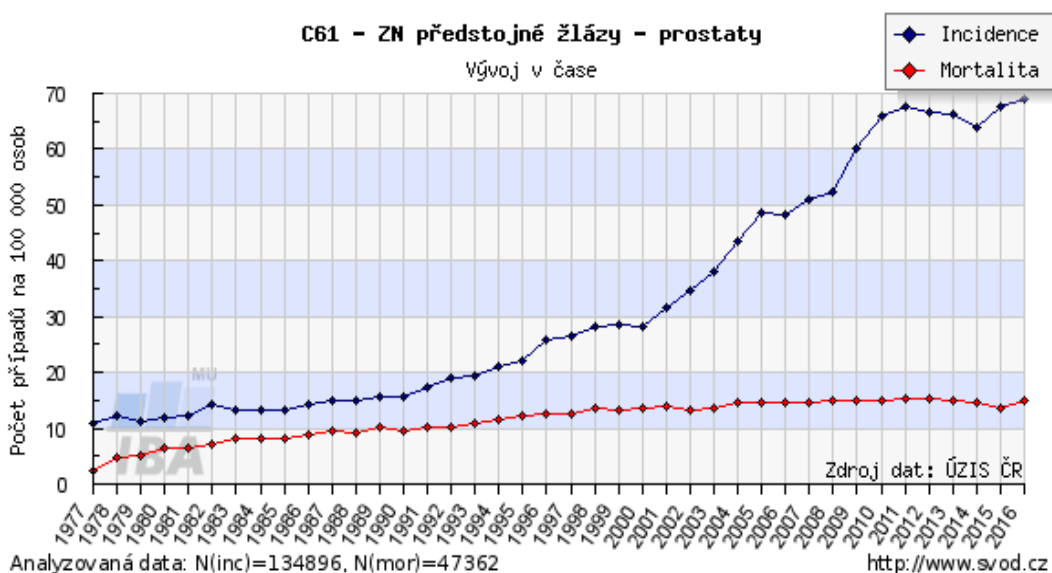
Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním mužů a po karcinomu plic je na druhém místě, co se týká příčiny úmrtí z onkologických diagnóz. V naprosté většině se histologicky jedná o adenokarcinom. Pro vznik a vývoj karcinomu prostaty je nezbytná přítomnost androgenů. Diagnóza je stanovena téměř výlučně na základě zvýšené hodnoty prostatického specifického antigenu PSA a pozitivního vyšetření per rectum. Suspektní nález je absolutní indikací k provedení biopsie vždy pomocí ultrasonografie. Mezi nejnovější metody patří cílená biopsie při fúzi obrazu již provedeného vyšetření magnetickou rezonancí MR a aktuálně probíhajícího ultrazvukového vyšetření prostaty. Je to cílené vyšetření, počet bioptických vzorků je zhruba poloviční ve srovnání s klasickou biopsií. Výpočetní tomografie a magnetická rezonance se využívají v hodnocení lokálního rozsahu onemocnění. Pro popis infiltrace mimo prostatické pouzdro nebo do semenných váčků je přesnější MR, postižení lymfatických uzlin přesněji zobrazí CT.

Pro hodnocení kostních metastáz je nejčastěji využívána scintigrafie skeletu či PET/CT. Karcinom prostaty tvoří typicky osteoplastické metastázy. Karcinom prostaty je prakticky vždy v době stanovení diagnózy hormonálně senzitivní. Hormonální léčba spočívá v kastraci, a to buď chirurgické – odstranění varlat, nebo chemické – podávání antiandrogenů, LHRH agonistů a antagonistů. Asi 20 % pacientů během hormonální blokády dospěje do stadia kastračně rezistentního karcinomu prostaty – castration-resistant prostate cancer, dále jen CRPC. Toto stadium je definováno progresí PSA a současně progresí radiografickou a také klinickou při kastračních hodnotách testosteronu. V tomto stadiu se typicky objevuje generalizace do skeletu či měkkých tkání. Objevují se polyvalentní potíže, které snižují kvalitu zbývajících života. Mezi ně patří bolesti způsobené růstem a početní progresí kostních metastáz. Pacienti subjektivně pociťují obtížně lokalizovatelnou tupou bolest kolísavého charakteru bez úlevové polohy. Ta je dána možným poškozením periostu nebo vlastní kosti v rámci patologické fraktury (Hanuš, Macek, 2015).

Jak je patrné z grafů na obrázku č. 5 a 6, incidence diagnózy karcinomu prostaty se za posledních dvacet let v České republice téměř ztrojnásobila, ale oproti tomu mortalita výrazně klesla. Tento výrazný rozdíl je dán jednak možností

vyšetření PSA v rámci preventivních prohlídek u praktického lékaře nebo urologa, jednak možnostmi dnešní moderní léčby radikální nebo paliativní. Dle dat ze SVODU za rok 2016 činí incidence karcinomu prostaty 71,06 případů na 100 000 mužů a úmrtnost 13,2 případů na 100 000 mužů, jak je vidět z tabulky č. 2.

Obrázek 5 Vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty



Zdroj: Dušek et al., 2017

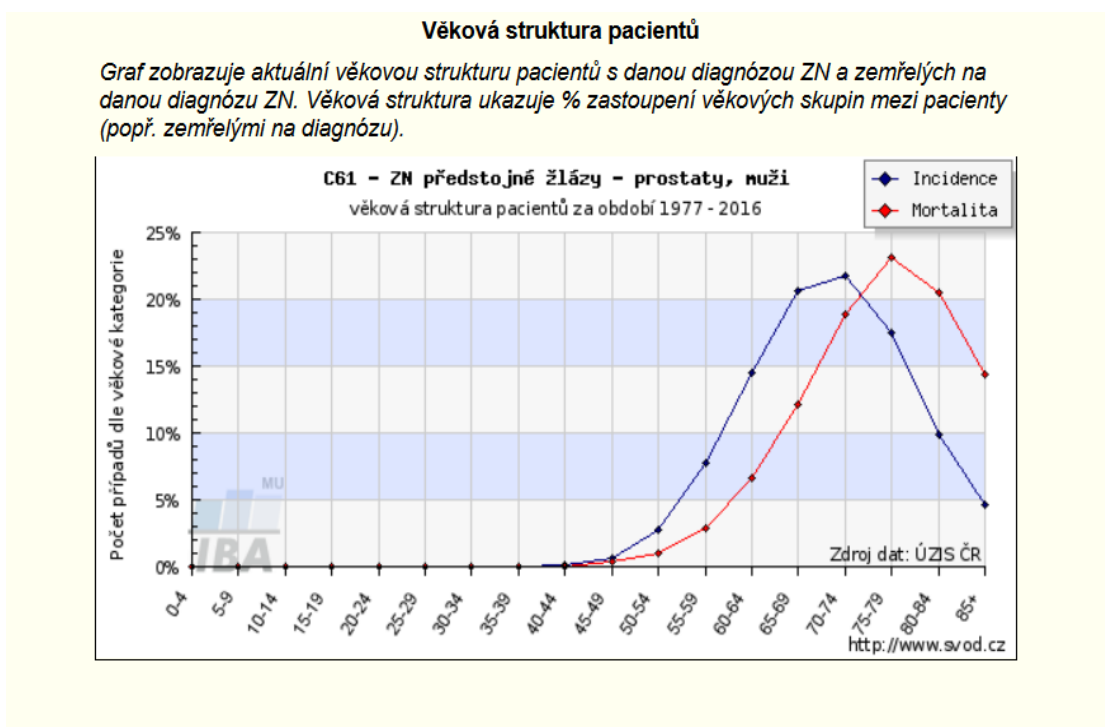
Tabulka 2 Časový vývoj incidence a mortality u karcinomu prostaty

		C61 - ZN předstojné žlázy - prostaty, muži																			
		Časový vývoj, ASR(W)																			
Rok		1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Incidence		15.81	18.04	16.04	17.33	17.76	20.73	19.72	18.85	19.58	20.89	21.76	22.45	23.17	22.83	25.08	27.55	28.35	30.67	31.38	36.01
Mortalita		3.87	6.8	7.41	9.36	9.51	10.3	12.1	11.41	11.25	12.4	13.98	13.31	14.68	13.58	14.46	14.79	15.55	16.51	17.19	17.26
Rok		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Incidence		36.51	38.71	38.41	37.62	41.92	44.57	48.15	54.63	61.17	59.51	61.45	62.42	70.84	76.95	76.19	73.96	71.57	67.73	70.65	71.06
Mortalita		16.76	18.07	17.74	17.38	18.07	16.96	16.67	17.8	17.41	16.88	16.31	16.59	15.9	15.58	15.72	15.23	14.45	13.6	12.45	13.2

Zdroj: Dušek et al., 2017

Nejpočetnější skupinu mužů postižených tímto onemocněním tvoří muži ve věku 65–75 let, jak udávají data z grafu na obrázku č. 6.

Obrázek 6 Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty



Zdroj: Dušek et al., 2017

7.2 Možnosti v léčbě bolesti u kostních metastáz

V této kapitole shrneme řešení kostních bolestí způsobených metastazováním základního onkologického onemocnění do skeletu jak z pohledu farmakoterapeutického, tak z pohledu radioterapeutického, z pohledu nukleární medicíny a v neposlední řadě i chirurgického.

7.2.1 Farmakoterapeutické řešení

První volbou je farmakoterapeutické řešení bolesti analgetiky. Ta jsou nasazována podle síly jejich účinků a lze je rozdělit do tří skupin – neopioidní analgetika, opioidy a adjuvantní analgetika. Neopioidní analgetika tvoří chemicky nesorodou skupinu léků. Nejvíce představitelů této skupiny je ze skupiny nesteroidních antirevmatik, které vedle analgetického účinku vykazují i účinek antiflogistický (protizánětlivý). Jako zástupce této skupiny uvádím paracetamol. Při vyšším dávkování zde hrozí riziko hepatotoxicity. Další analgetika patřící do této skupiny jsou ibuprofen, diclofenac, ketoprofen, naproxen, indometacin atd. Skupina opioidů je také nazvána jako silná nebo centrální analgetika. Dle síly účinku je lze rozdělit na slabá – kodein, tramadol a silná – morfin, fentanyl,

sufentanyl, oxycodon a další. Řešení bolesti pomocí těchto preparátů je relativně levné a účinné, ale je doprovázené řadou nežádoucích účinků, jako jsou zácpa, nauzea, zvracení. Dále je přítomná ospalost, závratě a otupení mysli. Mohou se objevit halucinace a zmatenost hlavně u osob vyššího věku. Fyzická závislost vzniká již po tří- až čtyřtýdenním podávání opioidů, po náhlém vysazení hrozí rozvoj abstinenčních příznaků, proto se nesmí zejména silná opioidní medikace vysazovat náhle, ale postupně, stejně jak byla nasazována. Třetí skupinu tvoří tzv. adjuvantní analgetika. Při léčbě bolestí kostních metastáz se používají kortikoidy a bisfosfonáty. Kortikoidy působí komplexním, zatím ne zcela objasněným způsobem. Je zde protizánětlivý účinek, vliv na redukci otoku a přímý vliv na přenos vzruchu v poškozených nervech. Bisfosfonáty snižují zvýšenou aktivitu osteoklastů a pravděpodobně i stimulují osteoblasty. Byl také objeven mechanismus inhibice kostní resorpce. Pro bisfosfonáty je charakteristická špatná resorpce ze zažívacího traktu. Mezi nejčastěji používané léky patří zoledronát, klodronát a ibadronát. Nejčastějšími nežádoucími účinky při užívání jsou subfebrilie až febrilie, nauzea a zvracení. Také je zde riziko gastrointestinální toxicity při užívání klodronátu, zoledronát zase při krátké infúzi vykazuje známky renální toxicity (Hakl, 2013).

7.2.2 Paliativní radioterapie

Hlavním záměrem paliativní radioterapie je odstranit či alespoň zmírnit symptomy nádorového onemocnění, a to nejčastěji bolesti, a současně zachovat dobrou kvalitu pacientova života. V mé práci se zaměřím na využití této terapie u kostních metastáz. Jak jsem již uvedla, kostní metastázy jsou častým projevem diseminace onemocnění, a to zejména nádorů prsu, prostaty a plic. Nejčastěji jsou postiženy obratle, dále pánev, proximální části dlouhých kostí (zejména femur), žebra a lebka. Zde představuje radioterapie velmi efektivní paliativní léčebnou metodu. Může se jednat o ozáření lokalizovaného kostního postižení. Cílem je ovlivnit osteolytický proces a snížit bolest. Techniky jsou velmi jednoduché. Často se jedná o techniku jednoho či dvou ozařovacích polí. Mezi používané frakční režimy patří režimy s denní frakcionací 10×3 Gy, 5×4 Gy, 3×5 Gy, 6×4 Gy či jednorázové ozáření 6–10 Gy. V případě mnohočetného kostního postižení je možno využít velkoobjemové ozáření – polotělové ozáření (HBI-half body

irradiation). Nejedná se o rutinně používanou techniku radioterapie, její využití pokleslo s rozvojem systémové léčby a aplikace radiofarmak. Na rozdíl od lokálního ozáření zde pacienti udávají úlevu od bolesti již během 48 hodin, a to nezávisle na radiosenzitivitě primárního nádoru. Z vedlejších účinků je v popředí gastrointestinální a hematologická toxicita. HBI není vhodné u pacientů s krátkou předpokládanou dobou života (v řádu týdnů), ve špatném celkovém stavu a poklesem krvetvorby. Obdobná kritéria platí i u pacientů zvažovaných k systémové aplikaci radiofarmak. Tuto problematiku – podávání těchto radiofarmak – budu vzhledem k tématu této práce řešit v samostatné kapitole. U patologických fraktur v nosném skeletu (obratle, dlouhé kosti) či v případě jejich bezprostředního rizika je zvažována ortopedická intervence, a to většinou s následnou pooperační radioterapií. Primární místo má radioterapie v lokalizacích, které nejsou k chirurgické intervenci vhodné – u postižení pánve, žeber, lebky atd. Syndrom míšní komprese se vyskytuje u 5–10 % pacientů a je spojen se špatnou prognózou. Tady je velmi důležité časně zahájení ozáření a odstup od indikace radioterapie k první frakci by neměl přesáhnout 24 hodin (Šlampa, Petera, 2007).

7.2.3 Operační léčba kostních metastáz

Většina pacientů s hrozící nebo aktuální patologickou zlomeninou dolní končetiny je indikována k operační stabilizaci nebo rekonstrukci. Cíle rigidní fixace patologických zlomenin zahrnují úlevu od bolesti, obnovu schopnosti chůze, prodloužení doby přežití a zlepšení hojení zlomeniny. Ačkoliv samotný operační zákrok má jen malý vliv na průběh neoplastického procesu, je zachování schopnosti chůze významné pro délku přežití. To je významné k vyloučení rizik dlouhodobého pobytu na lůžku. Řešení spočívá ve vnitřní fixaci kostním cementem, implantaci endoprotézy či aplikaci šroubů, dlah a intramedulárních hřebů (Čapov, 2008).

7.2.4 Role radionuklidů v terapii kostních metastáz

Paliativní terapie kostních metastáz patří mezi tzv. terapie otevřenými zářiči. Je nejčastěji indikována u pacientů s karcinomem prostaty, prsu a plic ve stadiu generalizace do skeletu, u kterých nelze recidivující bolesti ve skeletu zvládnout

běžnou analgetickou terapií. Kostní metastázy mohou být klinicky němé, ale mohou být zdrojem intenzivních bolestí, které – jak již bylo zmíněno – významně snižují kvalitu života v posledních měsících. U diseminace metastáz do skeletu není možné řešit tento stav operativně, radioterapií či kombinovaně. V tomto případě lze využít osteotropních RF, která se vychytávají v metastázách spojených s vyšší kostní přestavbou a lokálně ozáří tumorózní buňky, přilehlé kostní struktury a nervová zakončení v periostu. Velikost metastáz se většinou zmenší, tím se zmenší i tlak na periost a bolest se zmírní či zmizí úplně. Analgetický efekt se udává u 60–90 % nemocných, podání je možné i opakovat po opětovné manifestaci bolesti po normalizaci krevního obrazu s minimálním odstupem 2–3 měsíce. Pacienty je třeba upozornit, že během několika dnů po aplikaci RF může dojít k přechodnému zhoršení bolestí. Tento jev se nazývá „flare fenomen“. Objevení se tohoto příznaku je však předzvěstí dobrého léčebného efektu (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

Indikace a kontraindikace k podání radiofarmak, způsob podání

Indikací jsou tedy mnohočetné kostní metastázy doprovázené stěhovavou bolestí ve skeletu nebo recidivující bolestí ve skeletu po předchozím ozařování, které neodpovídají na běžnou analgetickou terapii a u nichž předchozí scintigrafie skeletu prokázala v bolestivých místech zvýšenou akumulaci ^{99m}Tc -MDP. U osteolytických lézí s chabou či chybějící akumulací RF je léčebný efekt minimální, takže tito pacienti nejsou k léčebnému podání indikováni (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

Absolutní kontraindikací léčby je těžká suprese krvetvorby, hrozící komprese míchy lokální metastázou, renální selhání, gravidita a laktace. Relativní kontraindikací je inkontinence a neschopnost dodržovat základní hygienická pravidla. V případě vysokého rizika patologické fraktury je možné k podání RF přistoupit pouze v kombinaci s dalším terapeutickým postupem, např. po chirurgické intervenci, jak již bylo uvedeno výše. Léčbu nemá smysl aplikovat v terminální fázi onemocnění, tj. při očekávaném přežití kratším než 2–3 měsíce. Vzhledem k možné myelotoxicitě by léčba neměla být prováděna současně s chemoterapií a radiační terapií nebo krátce po nich (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

Radiofarmaka se pacientům aplikují pomalu nitrožilně po předchozí dostatečné hydrataci. Akumulace ve skeletu je rychlá, dle rozsahu metastatického procesu je ve skeletu akumulováno 40–90 % podaného RF a většina nenavázaného RF se vyloučí do 24 hodin močí (Kupka, Kubinyi, Šámal, 2007).

Rozdělení radiofarmak pro léčbu skeletálních metastáz podle druhu emitujícího záření

Tato radiofarmaka rozdělujeme na β zářiče, smíšené β a γ a v současnosti preferované α zářiče.

- ^{32}P -ortofosfát-je β zářič, pro vysokou hematologickou toxicitu postupně vytlačen novými preparáty;
- ^{153}Sm -EDTMP-ethylendiamintetrametyldifosfonová kyselina;
- ^{186}Re -HEDP-hydroxyetylendofosfonová kyselina.

Poslední dvě zmíněná radiofarmaka jsou smíšené zářiče β^- a γ . Ve skeletu se váží prostřednictvím fosfonátů EDTMP a HEDP obdobně jako fosfonáty při scintigrafii skeletu. Emise gamma záření umožňuje provést po aplikaci radiofarmaka scintigrafii k ověření jeho akumulace v metastázách. Jejich analgetický efekt přetrvává kolem 3 měsíců.

$^{89}\text{SrCl}$ – jedná se o preparát Metastron. Stroncium se chová biologicky jako vápník, takže je vychytáváno v osteoplastických lézích, proto je nutné minimálně jeden týden před aplikací radiofarmaka vysadit preparáty kalcia. Výhodou je u něj delší analgetický efekt – až 6 měsíců. Pro jeho použití je zde ale do určité míry stále limitující jeho hematologická toxicita související s relativně dlouhým doletem ve tkáni cca 8 mm. Z podaného RF se ve skeletu vychytá 40–90 %, zbytek se vyloučí do 24 hodin močí. Tato generace smíšených i čistých zářičů β má symptomatický – analgetický účinek bez průkazu vlivu na délku přežití pacienta.

8 TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI PREPARÁTU XOFIGO

²²³Ra-dichlorid-preparát s obchodním názvem Xofigo- je první a zatím jediné osteotropní radiofarmakum emitující záření α . Jedná se o evolučně nové radiofarmakum, kterému bych ráda věnovala samostatnou kapitolu.

Xofigo je radiofarmakum (léčivý přípravek obsahující radioaktivní látku), které obsahuje léčivou látku radium-223 dichlorid. Jeho distribuci zajišťuje v ČR firma Bayer.

8.1 Výhody alfa zářiče a jeho charakteristika

Základní výhodou zářiče α oproti β zářičům je minimální dolet částic ve tkáních (kolem 100 μm – tedy méně než 10 průměrů buňky). Z toho vyplývá, že je zde výrazně nižší poškození sousedních zdravých tkání včetně kostní dřene a markantně nižší hematologická toxicita ve srovnání s dosud používanými β zářiči. Dnes používané alfa zářiče určené na terapii kostních metastáz mají přirozenou afinitu ke kostní tkáni a přednostně se váže na nově vytvořenou kostní matrix a cílí tak na osteoblastické metastatické léze (Malán, Ferda, 2015).

Radium-223 dichlorid je charakterizován poločasem rozpadu $T_{1/2}$ 11,4 dne a pro něj typickým šestistupňovým rozpadem na stabilní ²⁰⁷Pb doprovázeným emisí záření α -96 % o energii 5,56 MeV, dále emisí záření β – 3,6 % a γ – 1,1 %. Záření α vykazuje vysoký lineární přenos, z toho vyplývají silné ionizační účinky. Cytotoxický účinek je založen právě na tomto vysokém LET izotopu způsobujícím vysokou frekvenci zlomů dvojité šroubovice DNA nádorových buněk (metastáz) a k jejich následnému zániku (Malán, Ferda, 2015).

Dosud provedené klinické studie potvrdily poměrně dobrou toleranci přípravku Xofigo. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří únava, nauzea, vertigo, vomitus a průjmy. Tyto potíže má okolo 10 % pacientů. Co se týká krevního obrazu, zde dochází nejčastěji k trombocytopenii a neutropenii u cca 5 % pacientů. V zanedbatelném procentu se vyskytuje pancytopenie a leukopenie – pokud pacient nereaguje na podpůrnou léčbu a přidávají se život ohrožující komplikace, dochází k přerušení léčby. Dále prokázaly nejen analgetickou účinnost v eliminaci kostních bolestí, ale také statisticky významné prodloužení doby přežití pacientů v řádu měsíců (Malán, Ferda, 2015).

Po i. v. aplikaci dochází k rychlé eliminaci z krve – za 4 hodiny po aplikaci zůstává v plazmě kolem 4 % z podané aktivity a ukládá se do skeletu a nastává počátek vylučování do lumenu střev. Nejvyšší radiační dávky lze detekovat ve skeletu a kostní dřeni. Aplikovaná aktivita je vztažena k tělesné váze. Doporučuje se aplikovat 50 kBq/kg tělesné hmotnosti ve čtyřtýdenních intervalech, celkově se aplikuje šest dávek (Malán, Ferda, 2015).

Jak již bylo zmíněno, je nezbytně nutné před podáním Xofiga pomocí scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc -MDP nebo ^{18}F -NaF na PET/CT ověřit metabolickou aktivitu kostních metastáz. Akumulace těchto radiofarmak v metastatických ložiskách verifikuje jejich osteoblastický charakter, který je typický pro karcinom prostaty. Průkaz zvýšeného kostního obratu determinuje vhodnost či nevhodnost podání Xofiga, protože pokud při vyšetření skeletu metastázy v kostech nevykazují zvýšenou akumulaci radiofarmaka použitého k vyšetření, lze předpokládat, že se terapeutické radiofarmakum ^{223}Ra nebude v metastatických ložiscích „vychytávat“, a tudíž nebude mít léčba očekávaný efekt, protože nebude docházet k cílené akumulaci radiofarmaka (Malán, Ferda, 2015).

8.2 Indikace a kontraindikace podání Xofiga

K léčbě jsou indikováni dospělí muži s karcinomem prostaty v kastračně rezistentní fázi, kdy mizí primární citlivost nádorových buněk na klasickou androgenní deprivaci a nádor i přes tuto léčbu progreduje a objevuje se bolest způsobená metastazováním nádorových buněk do kostí při nepřítomnosti postižení parenchymatózních orgánů a lymfatických uzlin (Malán, Ferda, 2015).

Jak již bylo řečeno, jediným limitujícím faktorem podání Xofiga je stav spojený s útlumem krvetvorby. Provádí se tedy vyšetření krevního obrazu vždy před zahájením léčby a dále pak před každou další aplikací. Před léčbou by měl být absolutní počet neutrofilů $10,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $100 \times 10^9/l$ a hodnota hemoglobinu 10,0 g/l, před následnými aplikacemi by pak počet neutrofilů měl být $1,0 \times 10^9/l$ a trombocytů $50 \times 10^9/l$.

Snížení jaterních ani renálních funkcí nemá na distribuci ani eliminaci přípravku vliv. Je to proto, že radium-223 dichlorid není metabolizován v játrech ani není eliminován žlučí. V těle se Xofigo nemetabolizuje, ve více než 90 % je z těla eliminováno stolicí. Z toho logicky vyplývá, že dochází k vyšší radiační

zátěži stěny tlustého střeva. Opatrnost je tedy doporučena u pacientů s akutním zánětem střev (Malán, Ferda, 2015).

8.3 Interakce Xofiga s jinými léky

Během přezkumu vyhodnotil Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) předběžné údaje z probíhajícího klinického hodnocení pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty. V rámci této studie zemřelo 34,7 % pacientů léčených přípravky Xofigo, Zytiga a prednisonem, zatímco pacientů, kterým bylo podáváno placebo, přípravek Zytiga a prednison, zemřelo 28,2 %. Také se častěji vyskytovaly zlomeniny než při kombinaci s placebem (výskyt 26 % oproti 8,1%). Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) doporučila kontraindikaci používání přípravku Xofigo v kombinaci s přípravkem Zytiga (abirateronacetát, antiandrogenní preparát) a prednisonem z důvodu zvýšeného rizika úmrtí a zlomenin v souvislosti s touto kombinací. Doporučení, aby Xofigo nebylo v této kombinaci podávané, které EMA vydala v prosinci 2017, tak bylo v březnu 2018 zesíleno na kontraindikaci. Lékaři v Evropské unii nyní tedy nesmí používat kombinaci přípravku Xofigo s přípravkem Zytiga a prednisonem. Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo v kombinaci s přípravkem Xtandi (enzalutamid) – antiandrogen druhé generace nebyla stanovena (SÚKL, 3/2018).

8.4 Studie a diskuze odborníků na téma Xofigo

Pro dosažení nejlepšího efektu je třeba, aby pacient obdržel všech šest dávek. Tento fakt vyplývá z registrační randomizované dvojité zaslepené studie fáze III ALSYMCA, v níž dosáhl medián celkového přežití (overall survival-OS) u skupiny, která obdržela 5–6 dávek 17,9 měsíce ve srovnání s 6,1 měsíce OS při absolvování 1–4 dávek. *„Co se týká celkového přežití, tak zde je vidět, že pacienti, kteří absolvovali 5–6 dávek, tak přežívali opravdu trojnásobně déle než pacienti, kteří obdrželi jen 1–4 dávky. Takže je nutné si uvědomit, že k léčbě by měl být indikován ten pacient, který je schopen absolvovat všech šest dávek, protože jen tak jsme schopni medián přežití prodloužit,“* vysvětluje MUDr. Katolická, Ph.D., která je primářkou Onkologicko-chirurgického oddělení ve FN u sv. Anny v Brně. *„To hovoří také o tom, že potřebujeme pacienta, který bude v sekvenci možných*

léčebných modalit takto léčen pokud možno v úvodu kastročně rezistentního karcinomu prostaty s kostními metastázemi bez viscerálního postižení,“ doplnil MUDr. Katolickou MUDr. Jindřich Fínek, přednosta Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň. Tyto závěry byly prezentovány v průběhu března a dubna 2016, kdy se odehrál cyklus tří kulatých stolů věnovaný radiu-223 dichloridu neboli Xofigu. Toto setkání se zaměřilo zejména na nejasnosti, které s jeho zavedením do klinické praxe vyvstávají (Katolická, Fínek, 2016).

Klinika zobrazovacích metod ve Fakultní nemocnici Plzeň byla mezi prvními pracovišti v ČR, které léčbu tímto preparátem začala nabízet. K první aplikaci došlo v lednu 2015.

PRAKTICKÁ ČÁST

9 CÍLE PRÁCE, PŘEDPOKLADY, VÝZKUMNÁ OTÁZKA

C1: Vyzkoumat, jaká metoda je metodou první volby při podezření na skeletální metastázy.

P1: Předpokládám, že metodou první volby je celotělová kostní scintigrafie.

C2: Zjistit procentuální zastoupení jednotlivých druhů primárních nádorů u diagnostikovaných skeletálních metastáz.

P2: Nejvíce jsou zastoupené nádory prostaty u mužů, u žen karcinom prsu.

Výzkumné otázky:

1. Stoupá počet pacientů indikovaných k terapii alfa zářičem Xofigo?
2. Jak toto RF ovlivňuje krevní obraz?
3. Jak vnímají léčbu pacienti?

9.1 Metodika

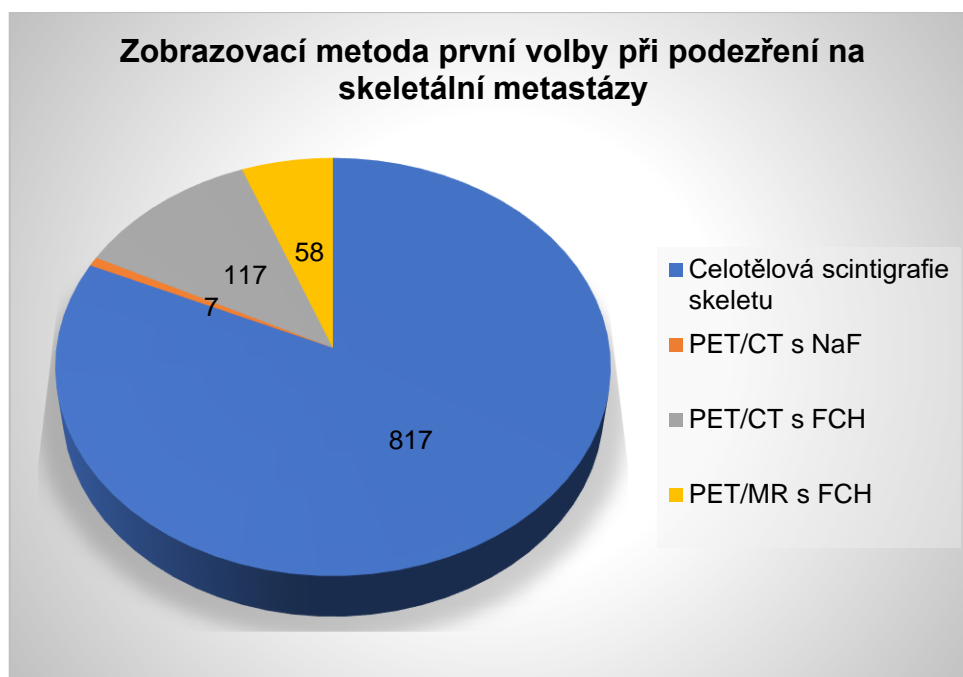
V praktické části práce jsem pro dosažení cílů práce a potvrzení, případně vyvrácení stanovených předpokladů použila kvantitativní výzkum se zpracováním dat, která jsem získala na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň, a to v souladu se žádostí o poskytnutí informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce, která byla schválena Mgr. Chrabrovou a která je i přílohou mé práce. Dále jsem použila metodu kvalitativního výzkumu formou kazuistik, která popisuje jednotlivé případy, konkrétní metody vyšetření, vývoj onemocnění a reakce na léčbu jak ze subjektivního pohledu pacientů, tak podloženou laboratorními výsledky a klinickými vyšetřeními. Můj výzkum probíhal v období leden až únor 2019, jak bylo v žádosti uvedeno a schváleno.

Zkoumaný soubor tvořili pacienti s onkologickou diagnózou vyšetření na Klinice zobrazovacích metod v období od 30. 11. 2017 – 30. 11. 2018 indikovaní k vyšetření lékaři z Onkologické a radioterapeutické kliniky. Podskupinu tvořili muži s diagnózou CRPC, kterou jsem použila pro zodpovězení výzkumné otázky. Zkoumané období bude od ledna 2015, kdy bylo RF Xofigo prvně podáno ve FN Plzeň na Klinice nukleární medicíny, do konce roku 2018. Veškerá data byla získána z nemocničního programu Win Medicalc.

10 STATISTIKA

Do zkoumaného souboru jsem za účelem vypracování statistiky vybrala pacienty vyšetřené na Klinice nukleární medicíny z onkologické indikace k potvrzení či vyvrácení podezření na skeletální metastázy v období 30. 11. 2017 – 30. 11. 2018, jak již bylo výše uvedeno. Tento statistický soubor se skládal z 999 vyšetřených pacientů.

Obrázek 7 Zobrazovací metoda první volby

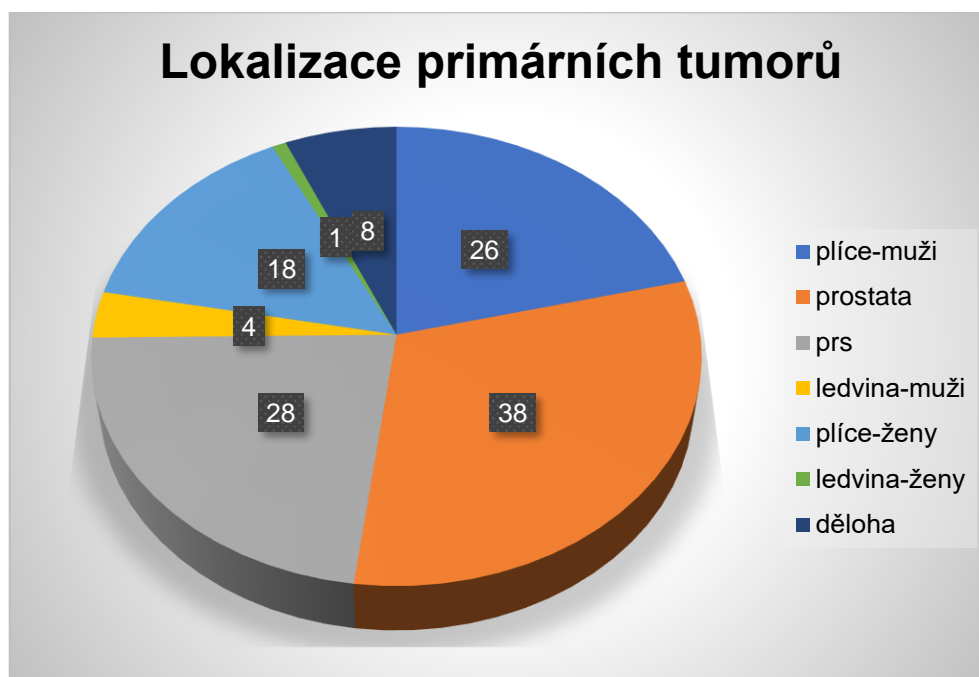


Zdroj: Vlastní zpracování

Z grafu na obrázku č. 7 je jasně patrná převaha celotělové scintigrafie skeletu jako metody první volby při podezření na generalizaci onemocnění do skeletu.

Z celkových 999 pacientů bylo 817 vyšetřeno celotělovou scintigrafií (82 %). Pouze 7 jich bylo vyšetřeno na PET/CT s ^{18}F -natriumfluoridem. Na tomto hybridním přístroji bylo s RF ^{18}F -fluorocholinem vyšetřeno 117 pacientů (12 %) a PET/MR toutéž látkou 58 pacientů (6 %).

Obrázek 8 Lokalizace primárních tumorů

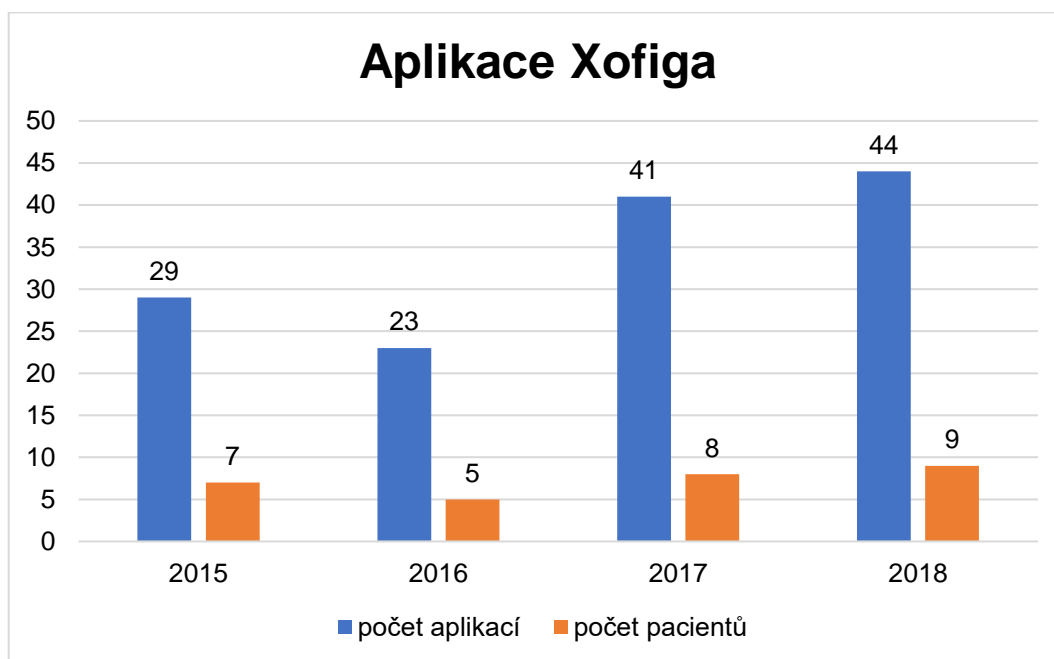


Zdroj: Vlastní zpracování

Graf na obrázku č. 8 znázorňuje zastoupení primárních nádorů u pacientů s diagnostikovanými skeletálními metastázami. Soubor 123 pacientů tvořilo 68 mužů a 55 žen. U mužů byla v 38 případech lokalizací primárního nádoru prostata, ve 26 plíce. Ve 4 případech se jednalo o tumor ledviny. U žen pak bylo zjištěno, že primární lokalizací primárního nádoru byl u 28 případů prs, u 18 plíce, dále u 8 případů to byla děloha, v jednom případě se jednalo o ledvinu.

Pro splnění výzkumné otázky č. 1, zda stoupá počet aplikací Xofiga, jsem z nemocničního systému získala soubor 27 pacientů a v souhrnu 137 aplikací z období od ledna 2015, kdy se Xofigo začalo ve FN Plzeň aplikovat, do prosince 2018.

Obrázek 9 Aplikace Xofiga 2015–2018



Zdroj: Vlastní zpracování

Graf na obrázku č. 9 byl vytvořen za účelem zodpovězení otázky, zda stoupá počet pacientů indikovaných k terapii alfa zářičem Xofigem.

Pro zodpovězení výzkumné otázky č. 3 a 4. jsem vytvořila kazuistiky čtyř pacientů. Popisují vývoj onemocnění a léčby Xofigem doplněné obrazovou dokumentací. V závěru každé kazuistiky je vytvořena tabulka s hodnotami krevního obrazu před každou aplikací. Jak již bylo zmíněno v teoretické části, Xofigo alfa zářič, který vytváří v kostech vazby s hydroxyapatitem a cíleně se vychytává v kostních metastázách, má díky své fyzikální podstatě malý dolet v tkáních, a tudíž dochází k výrazně nižšímu poškození sousedních zdravých tkání hlavně kostní dřeně, avšak je nutno zde počítat s minimální hematologickou toxicitou.

11 KAZUISTIKY

11.1 Kazuistika 1

Pacient 49 let navštívil v srpnu 2004 Urologickou kliniku ve FN Plzeň na doporučení svého závodního lékaře. Objevují se zvýšené hodnoty PSA měřené dvakrát po sobě v časovém odstupu 14 dní, a to 7,77 a 8,9. Urologem doporučeno TRUS s biopsií prostaty. Ta provedena 14. 9. 2004. Patrná tuhá rezistence v levém laloku prostaty. Vzorek ze šesti punkcí histologicky vyhodnocen jako dobře diferencovaný adenokarcinom prostaty. Stanoven Gleason grade II. 24. 9. 2004 proveden RTG snímek pro účely MRI, pacient udává, že má šponu ve stehně. MRI provedena se závěrem, že nejsou patrné známky infiltrace do okolí a nejsou postiženy regionální uzliny. Při návštěvě urologické ambulance 21. 10. 2004 naplánována RAPE, domluven nástup k hospitalizaci 8. 12. 2004. Pacient odeslán na odběr krve pro účely autotransfúze a na interní předoperační vyšetření.

Anamnéza

RA: otec po IM, kardiostimulátor, matka ateroskleróza, sourozenci zdraví

OA: běžné dětské nemoci, obezita, porucha metabolismu lipidů

PA: řidič

Alergie: 0

Léky: 0

Exkuřák již 21 let, předtím 20 cigaret za den

Katamnéza:

Pacient 8. 12. 2004 hospitalizován na Urologické klinice FN Plzeň. Na základě rozhodnutí konsilia doporučena radikální RT a zahájení kompletní androgenní blokády přípravky Zoladex a Flucinom. Pacient objednan na scitigrafii skeletu. Propuštěn z hospitalizace 9. 12. 2004.

7. 1. 2005 provedena u pacienta ve FN Královské Vinohrady v Praze RAPE + pánevní lymfadenektomie. Následně ukončena hormonální terapie při poklesu PSA v prvním týdnu po operaci na 0,00.

7. 2. 2005 provedena **celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹TcMDP**, nebyla prokázána signifikantní ložiska patologicky zvýšeného metabolického obratu.

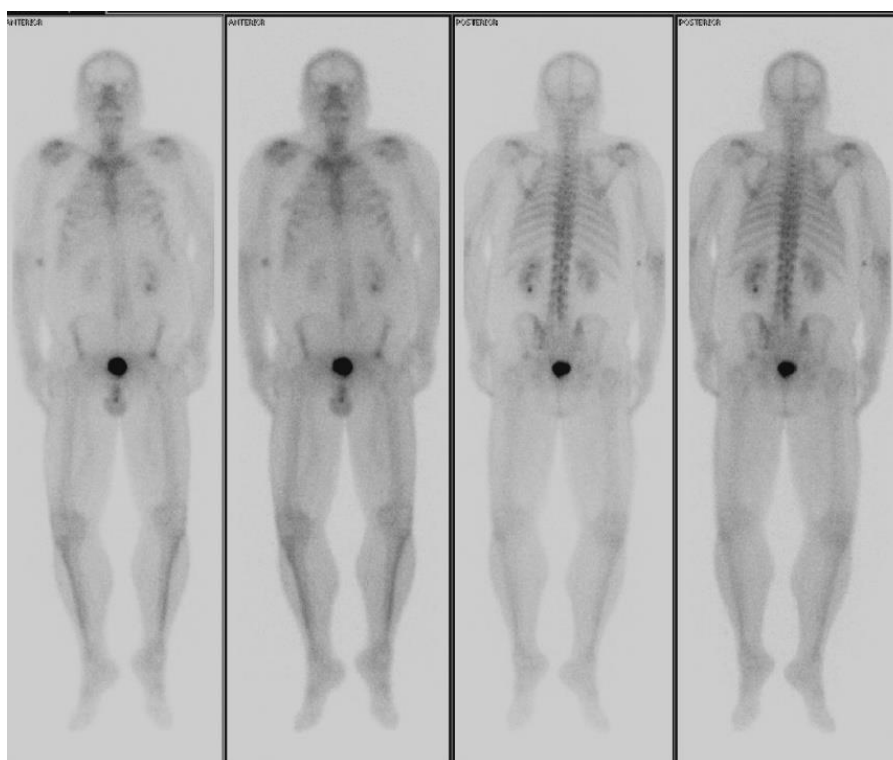
1. 4. 2005 provedeno CT vyšetření bez známek recidivy či generalizace základního onemocnění, vyšetření zaměřeno na plánování RT.

20. 4. 2005 zahájena RT, plánované období 20. 4. 2005 – 9. 6. 2005 svazkem 18 MV při totální referenční dávce 50 Gy (25 frakcí a 2 Gy 5× týdně). RT však přerušena od 30. 4. – 11. 5. 2005 pro významnou stenózu uretry a retenci moče. Dále sledován urologem. Pacient subjektivně necítí žádné větší potíže.

16. 7. 2012 urologem nasazena antiandrogenní léčba bicalutamidem pro pomalý růst hodnoty PSA. Kontrolní vyšetření PSA však prokázalo růst (z 0,28 ze dne 6. 11. 2012 na 0,37 ze dne 5. 12. 2012). Hodnoceno jako biochemická recidiva Ca prostaty. Nasazen Eligard s plánem dlouhodobého podávání.

4. 12. 2012 provedena **celotělová scintigrafie skeletu s $^{99}\text{TcMDP}$** , kde není průkaz metastatického postižení skeletu. Nález v levém kyčelním kloubu zhodnocen jako degenerativní změna. 14. 12. 2012 hodnota PSA1,58.

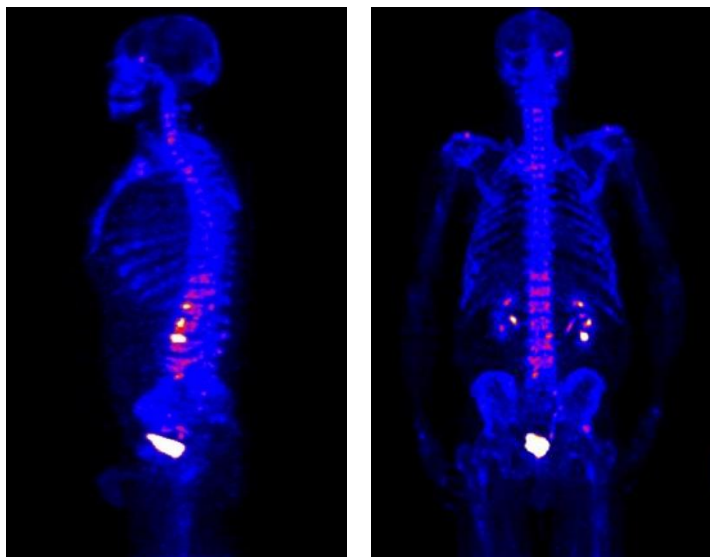
Obrázek 10 4. 12. 2012 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s $^{99}\text{Tc-MDP}$



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

8. 3. 2013 provedeno vyšetření **PET/CT s aplikací ^{18}F -natriumfluoridu**, nebyla prokázána ložiska vzhledu metastáz, byly jen popsány degenerativní změny na skeletu.

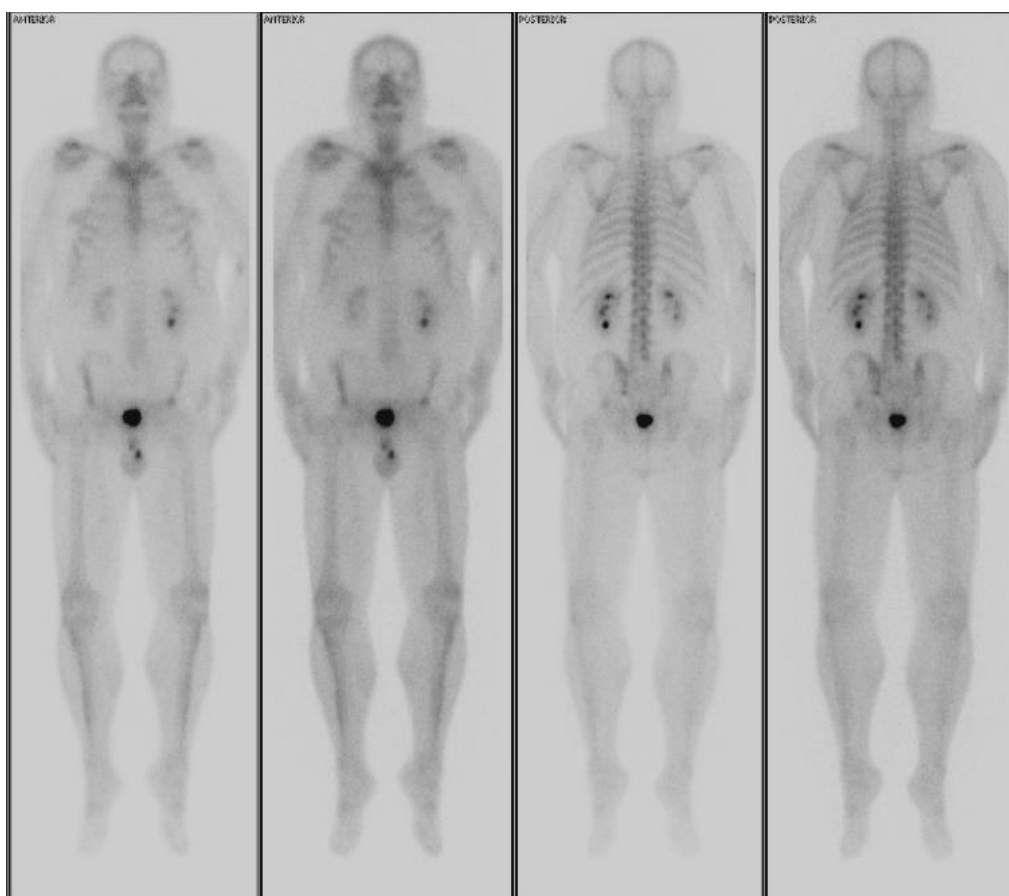
Obrázek 11 8. 3. 2013 Pacient č. 1 PET/CT s 18- F-natriumfluoridem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

18. 6. 2013 opět provedena **celotělová scintigrafie skeletu s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP**, kde byla popsána lehká progresse minule popisovaného ložiska v levé kyčli a vývoj nových, i když velmi diskrétních metabolických změn v levém SI skloubení v. s. v souvislosti se základním onemocněním. Doporučeno kontrolní scintigrafické vyšetření při progresi PSA.

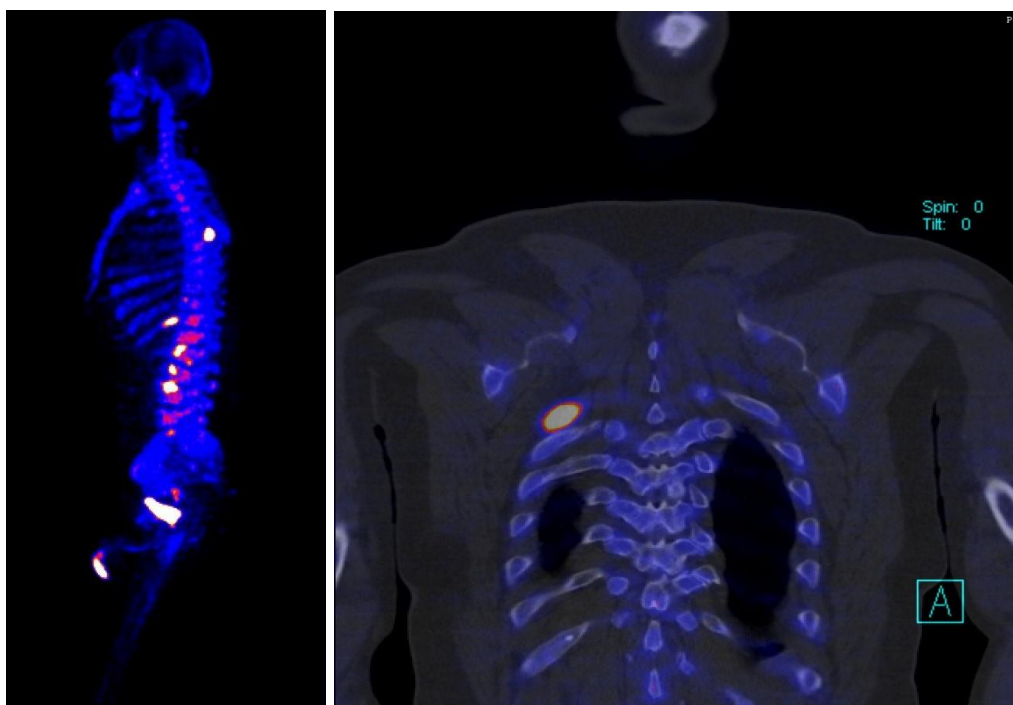
Obrázek 12 18. 6. 2013 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s $^{99}\text{Tc-MDP}$



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

28. 3. 2014 pacient podstoupil vyšetření **PET/CT s aplikací $^{18}\text{F-natriumfluoridu}$** , jsou zde již nově patrná vysoce NaF akumulující ložiska vzhledu metastáz v dorzálním úseku 5. žebra vpravo a 9. žebra vlevo, dále v obratlových tělech L3, L4, L5 a prokázány mírně zvětšené uzliny v úseku horního mediastina vlevo.

Obrázek 13 28. 3. 2014 PET/CT s 18- F-natriumfloridem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

17. 4. 2014 kontrolní PSA 27,93, zahájena terapie lékem Taxotere (Docetaxel).

12. 9. 2014 provedeno vyšetření PET/CT s ^{18}F -NaF, které prokázalo zvýšení počtu ložisek díky přítomné progresi diseminace onemocnění.

18. 9. 2014 kontrola v ambulanci na ORAK, pacient si stěžuje na bolesti v kostech. Je zahájena léčba přípravkem Jevtana (cabazitaxel) – paliativní chemoterapie.

13. 11. 2014 kontrola v ambulanci na ORAK, pacient se necítí dobře, celkové zhoršení stavu, již používá při chůzi hůlku, aby neupadl.

13. 11. 2014 kontrola v ambulanci na ORAK, příjem k hospitalizaci kvůli zhoršení stavu, brnění v DK, ubývání svalové hmoty. Diagnostikována poléková polyneuropatie, diabetická neuropatie, z tohoto důvodu ukončena chemoterapie. Po vyloučení metastáz mimo skelet bude podána žádost o úhradu přípravku Xofigo. Pacient začal používat chodítko.

27. 1. 2015 **1. aplikace** přípravku Xofigo proběhla bez obtíží. **Šlo o první aplikaci tohoto přípravku ve FN Plzeň na odd. nukleární medicíny.** Pacient se cítí dobře.

28. 1. 2015 pacient podstoupil vyšetření PET/CT k posouzení distribuce RF.

24. 2. 2015 **2. aplikace** přípravku Xofigo opět proběhla bez komplikací. Pacient udává po 1. aplikaci krátkodobý pocit únavy.

24. 3. 2015 **3. aplikace** Xofiga bez komplikací. Pacient se cítí dobře, udává ústup kostních bolestí.

31. 3. 2015 kontrola na ambulanci na ORAK. U pacienta došlo ke zlepšení hybnosti.

10. 4. 2015 vyšetření **PET/CT s $^{18}\text{F-NaF}$** , které prokazuje akumulující metastázy ve skeletu s největším ložiskem v 5. žebro vpravo. Popsáno jako stabilizovaný stav.

21. 4. 2015 **4. aplikace Xofiga.**

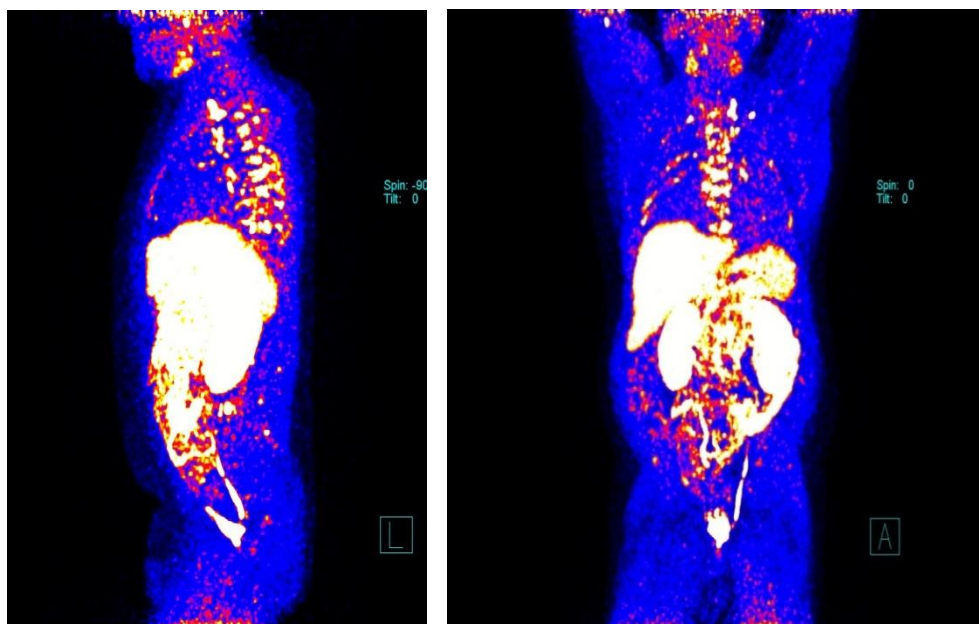
5. 5. 2015 návštěva ambulance na ORAK. Pacient necítí větší obtíže, naopak je u něj patrné zlepšení hybnosti.

19. 5. 2015 **5. aplikace Xofiga.**

16. 6. 2015 **6. aplikace Xofiga.**

2. 10. 2015 vyšetření **PET/CT s ^{18}F -fluormetylcholinem**. Zhodnoceno jako výrazná progrese metastatického postižení skeletu a jako generalizace v nadbráničních lymfatických uzlinách.

Obrázek 14 2. 10. 2015 PET/CT s ^{18}F -fluormetylcholinem

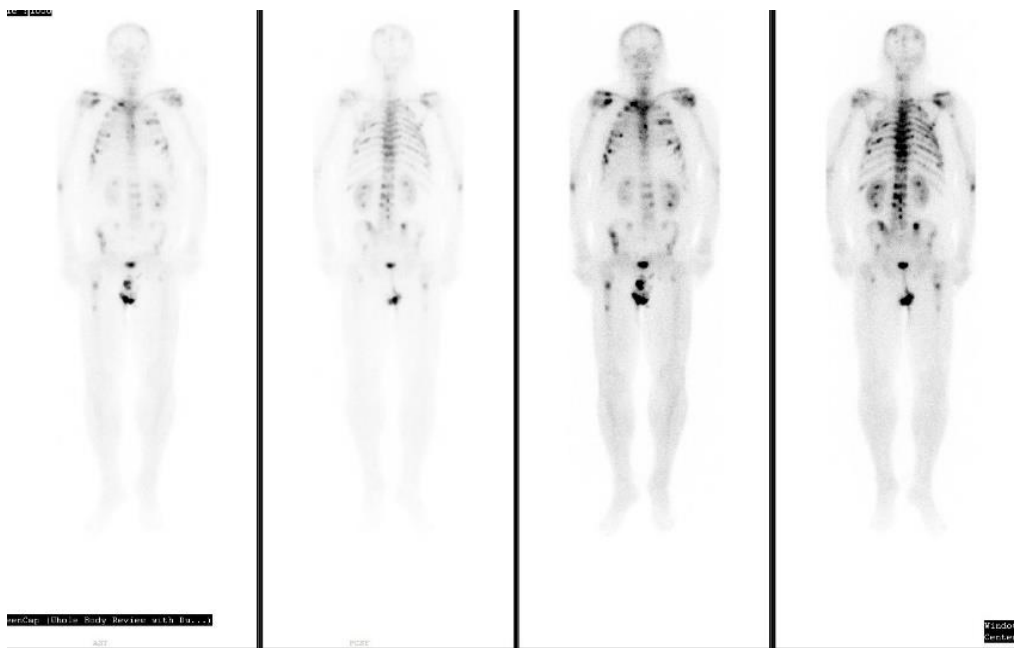


Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

27. 2. 2015 na Urologické klinice FN Plzeň řešena retence moči, výrazná elevace PSA.

13. 4. 2016 **Celotělová scintigrafie skeletu s $^{99m}\text{Tc-MDP}$** , patrný známky pokročilé generalizace do skeletu postihující hlavně páteř.

Obrázek 15 13. 4. 2016 Pacient č. 1 celotělová scintigrafie skeletu s $^{99}\text{Tc-MDP}$



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

15. 4. 2016 na ORAK provedena CT simulace a zahájena paliativní RT LS oblasti 10 frakcí á 3Gy.

21. 11. 2016 pacient zemřel.

Tabulka 3 Kazuistika č. 1

	1. aplikace	2. aplikace	3. aplikace	4. aplikace	5. aplikace	6. aplikace	norma
leukocyty	10	8,9	9,6	8,2	8,4	8	4–10×10 ⁹ /l
erytrocyty	4,57	4,62	4,6	4,41	4,37	4,46	4–5,8×10 ¹² /l
hemoglobin	129	132	134	133	129	133	135–175 g/l
HTK	0,4	0,4	0,4	0,39	0,394	0,403	0,4–0,5
trombocyty	316	365	252	251	234	241	150–400×10 ⁹ /l
PSA	2,7		10,84			43,04	07–2,2 µg/l

Zdroj: Vlastní zpracování

11.2 Kazuistika 2

Pacient 61 let navštívil urologickou ambulanci ve FN Plzeň s již diagnostikovaným generalizovaným adenokarcinomem prostaty do skeletu na základě biopsie a scintigrafie, obojí provedeno ve Strakonících. Subjektivně cítí bolesti v kostech, PSA vzrostlo na 239,90. St. po semikastraci vpravo pro embryonální karcinom, st. p. parciální retroperitoneální lymfadenektomii 22. 10. 1981 st. p. ozáření podbráničních uzlin 44Gy v období listopad 1981 – leden 1982.

Anamnéza

RA: otec plicní onemocnění – havíř, matka zemřela po dvou atakách CMP, bratr a syn jsou zdraví

PA: OSVČ

SA: ženatý

OA: běžné dětské nemoci

Kuřák – 20 cigaret/den

Operace: orchiektomie

Po domluvě s pacientem doporučení k aplikaci Metastronu.

24. 5. 2011 návštěva urologické ambulance, kde je rozhodnuto o ortopedickém přešetření, domluven nástup na urologickou kliniku 29. 5. naplánovaná substituce krevní Ery masou kvůli aplikaci Metastronu. Je nutné dosáhnout Hb v hodnotách 100 a více.

31. 5. 2011 na odd. nukleární medicíny ve FN Bory **aplikován Metastron i. v.** 4,0 ml o aktivitě 150M Bq, při hodnotách KO B-Leu 7,40 B-Ery:4,04 B-HB:113 HTK:0,350.

24. 5. 2012 předepsán Durogesic 50 mg, Duomox 1000 mg, PSA 1,58.

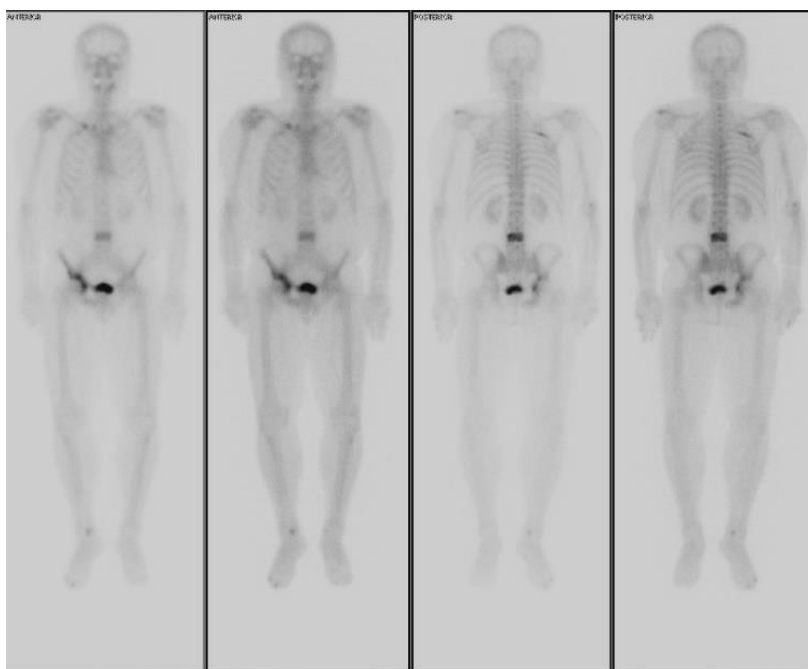
22. 8. 2012 ordinován Dipherelin 3měsíční s.c. aplikace.

12. 3. 2012 PSA 14,98 naordinován Apo-bicalutamid, Durogesic 75 mg.

22. 5. 2013 PSA 80,68 ordinován Eligard, dále Durogesic 75 mg.

21. 5. 2013 **Celotělová scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc-MDP** s průkazem vícečetných ložisek patologického metabolického obratu ve skeletu v. s. metastatického původu.

Obrázek 16 21. 5. 2013 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s $^{99}\text{Tc-MDP}$



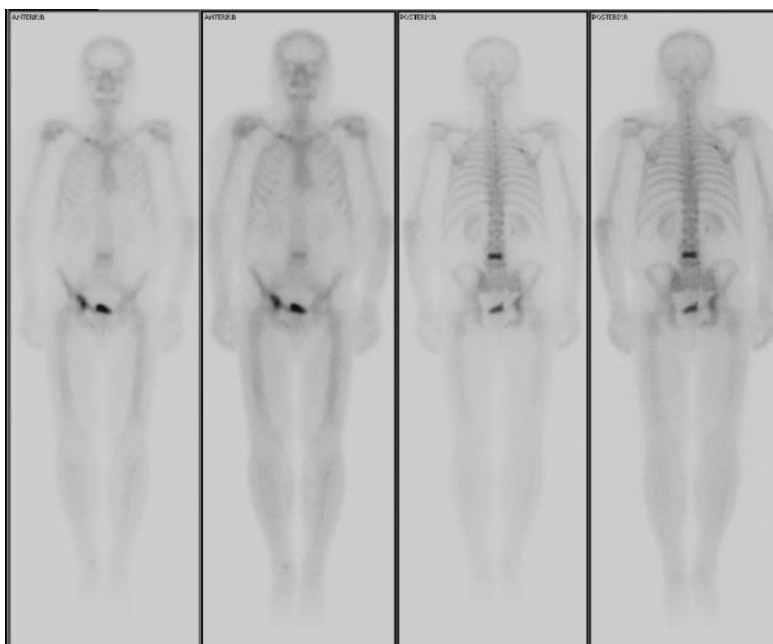
Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

7. 6. 2013 návštěva ambulance na ORAK, návrh na léčbu bisfosfonáty po sanaci chrupu, aplikováno Taxotere jako paliativní chemoterapie, Trastec 70 mg, Palexia.

26. 9. 2013 po dokončené sanaci chrupu nasazen Bondronát 6 mg, proti bolesti Fentanyl 150 mg.

18. 11. 2013 provedena celotělová **scintigrafie skeletu s $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$** se závěrem stacionárního nálezu.

Obrázek 17 18. 11. 2013 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc-MDP



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

11. 12. 2013 ambulance na urologické klinice, ukončena léčba Taxotere, pokračování v aplikaci Eligardu jako bazálním zajištění kastročních hodnot testosteronu, chůze o francouzské holi.

16. 1. 2014 ambulance na ORAK, pokračování v hormonální léčbě Eligardem, léčbě kostních metastáz Bondronátem.

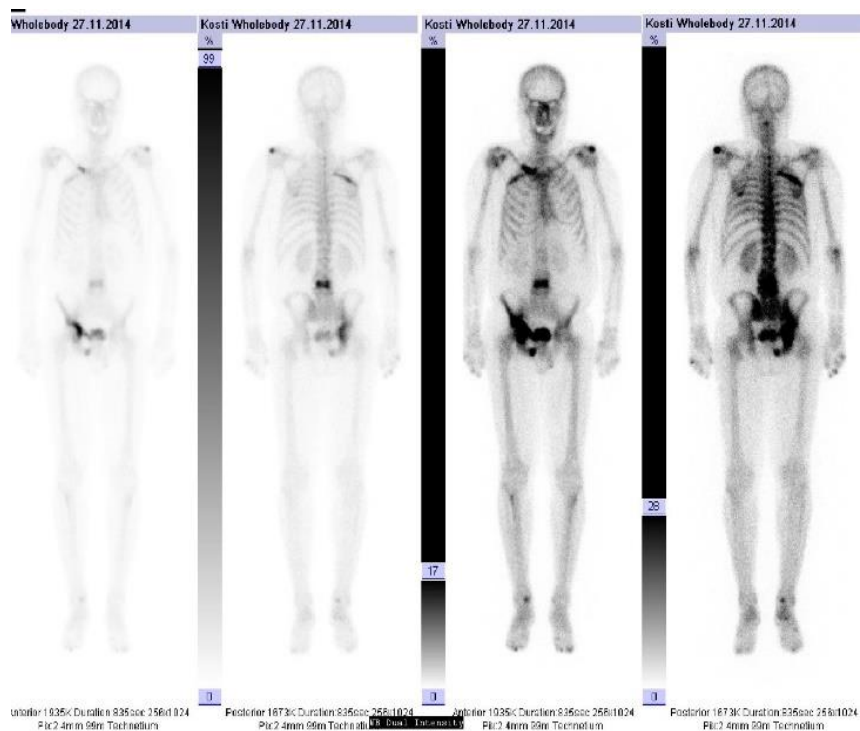
3. 7. 2014 ambulance na ORAK, progrese PSA, nasazen Androcur 100 mg.

25. 9. 2014 ambulance na ORAK, pro opětovný vzestup PSA ukončena léčba Androcurem.

20. 11. 2014 zahájena léčba preparátem Xgeva 120 mg apl. 1× měsíčně.

27. 11. 2014 pacientovi provedena **celotělová scintigrafie skeletu ^{99m}Tc-MDP**, v porovnání s vyšetřením z 18. 11. 2015 se nově objevilo ložisko zvýšené akumulace RF v sedacím hrbolu vpravo, zvýšení metabolické kostní aktivity v ložisku v klíční kosti vpravo a ve 4. žeburu dorzolaterálně, dále v oblasti pravého acetabula, aktivita v obratlovém těle L4.

Obrázek 18 27. 11. 2014 Pacient č. 2 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹Tc-MDP



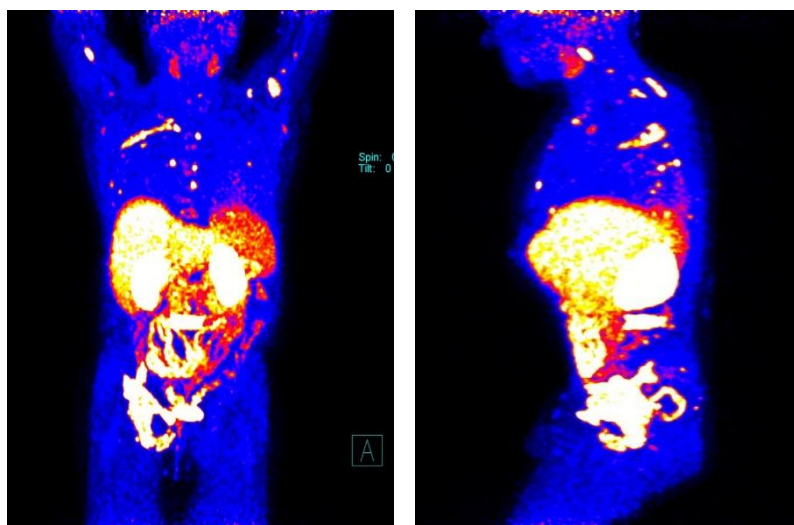
Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

9. 12. 2014 ambulance na urologické klinice – elevace PSA na 343,70, návrat z Xgevy na Bondronát. **Pacient indikován k terapii Xofigem.**

6. 2. 2015 CT plic a mediastina, je zde podezření na metastatické postižení plic. Pro nejednoznačný nález nutno dovyšetřit.

14. 4. 2015 na **PET/CT s ¹⁸F-fluormetylcholinem**, ani tady nepotvrzen nález, může se jednat o přesvědčování z jaterního parenchymu.

Obrázek 19 14. 4. 2015 Pacient č. 2 PET/CT s 18F- fluormetylcholinem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

15. 5. 2015 chirurgický výkon na plicích, vynětí podezřelého ložiska z plic, zaslání na histologický rozbor.

30. 6. 2015 **1. aplikace Xofiga** proběhla bez komplikací a bez nežádoucí reakce na RF.

28. 7. 2015 **2. aplikace Xofiga** proběhla bez komplikací a bez nežádoucí reakce na RF, pacient se cítí dobře, udává ústup kostních bolestí krátce po 1. podané dávce Xofiga.

25. 8. 2015 **3. aplikace Xofiga** opět bez komplikací, pacient udává výrazný ústup bolestí v kostech. Na tomto základě bylo 18. 9. 2015 rozhodnuto lékařem na ambulanci na ORAKu o snížení dávek opiátů. Pacient již používá k chůzi hůl „jen tak pro jistotu“, subjektivně se cítí velice dobře.

22. 9. 2015 **4. aplikace Xofiga** bez komplikací. Dle pacienta bolesti už nejsou v kostech skoro žádné.

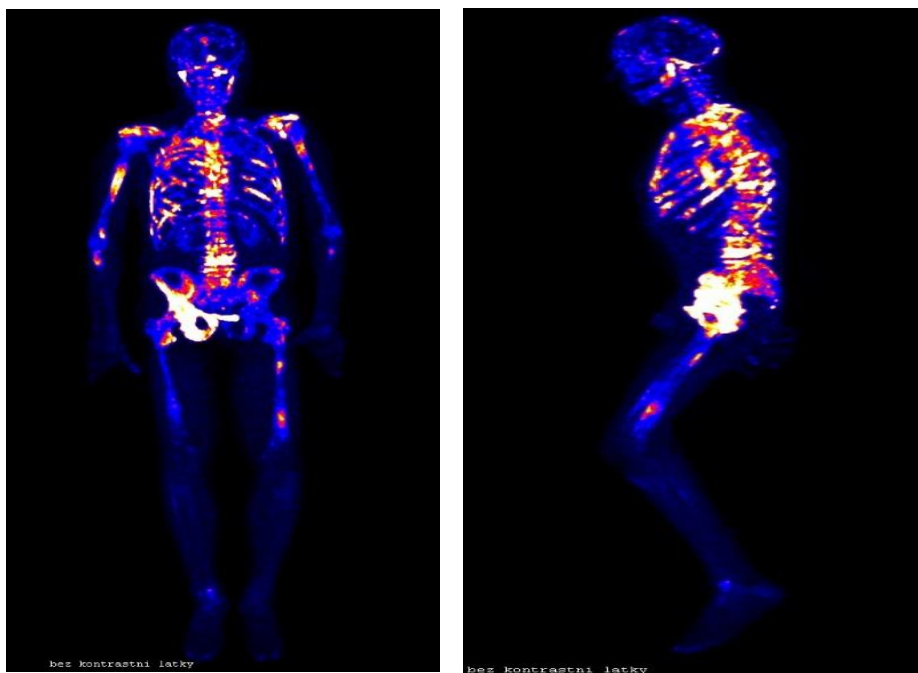
20. 10. 2015 **5. aplikace Xofiga** bez komplikací.

18. 11. 2015 **6. aplikace Xofiga**. Pacient subjektivně bez obtíží. Výrazná elevace PSA na hodnotu 1530 µg/l.

5. 1. 2016 při návštěvě ambulance na ORAKu si pacient stěžuje na výrazné zhoršení stavu, udává návrat kostních bolestí, hlavně v oblasti pánve. Trpí nechutenstvím, úbytkem na váze 3 kg/měsíc. Je přijat k hospitalizaci. Je upraveno dávkování opiáty, nasazen Fentanyl 250 mg.

26. 2. 2016 provedeno vyšetření **PET/CT s aplikací ^{18}F -natriumfluoridu**, kde je konstatována progrese metastatického postižení skeletu, prokázány vícečetné patologické fraktury obratlových těl, popsána absolutní stenóza páteřního kanálu na úrovni L4.

Obrázek 20 26. 2. 2016 Pacient č. 2 PET/CT s 18- F-natriumfluoridem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

8. 3. 2016 pacient přijat k hospitalizaci na ORAKu, k dosažení analgetického účinku indikována radioterapie paliativním ozařováním oblasti L3-L5, obou SI skloubení a pravé poloviny pánve dávkou 3 gy na frakci, celkem 10 frakcí do totální referenční dávky 30 Gy technikou 3D CRT.

20. 4. 2016 je pro ileus tenkých kliček na chirurgické ambulanci naplánovaná operace na odstranění adhezí na tenkém střevě, které vznikly v důsledku ozáření oblasti pánve. Zvýšení dávek opiátů, konstatován nepříznivý vývoj základního onemocnění.

Tabulka 4 Kazuistika č. 2

	1. aplikace	2. aplikace	3. aplikace	4. aplikace	5. aplikace	6. aplikace	norma
leukocyty	9,6	7,3	10	6,9	7,47	7,8	4–10×10 ⁹ /l
erytrocyty	3,61	3,97	4,29	4,03	3,9	3,81	4–5,8×10 ¹² /l
hemoglobin	103	113	123	119	116	116	135–175 g/l
HTK	0,32	0,346	0,385	0,365	0,358	0,325	0,4–0,5
trombocyty	237	247	200	196	182	220	150–400×10 ⁹ /l
PSA	294						07–2,2 µg/l

Zdroj: Vlastní zpracování

11.3 Kazuistika 3

Pacient 64 let, přichází na ambulanci urologické kliniky kvůli obtížím s močením. Je mu na základě histologického rozboru ze šesti vzorků získaných biopsií z prostaty metodou TRUS diagnostikován nízce diferencovaný acinózní adenokarcinom. Nasazena antiandrogenní léčba.

Anamnéza

RA: bratr zemřel v 64 letech na karcinom tlustého střeva

OA: vážněji nestonal, léky neužívá, alergie nejuje, alkohol příležitostně, nekuřák, operace LS páteře pro onemocnění plotének.

PA: řidič ČSAD, nyní v důchodu

SA: ženatý, bydlí s manželkou v RD

11. 11. 2008 provedena **celotělová scintigrafie skeletu** s ^{99m}Tc-MDP, nepopsány známky zjevného patologického metabolického procesu ve skeletu. V oblasti Th a LS páteře detekováno nehomogenní rozložení RF, zhodnoceno jako degenerativní postižení.

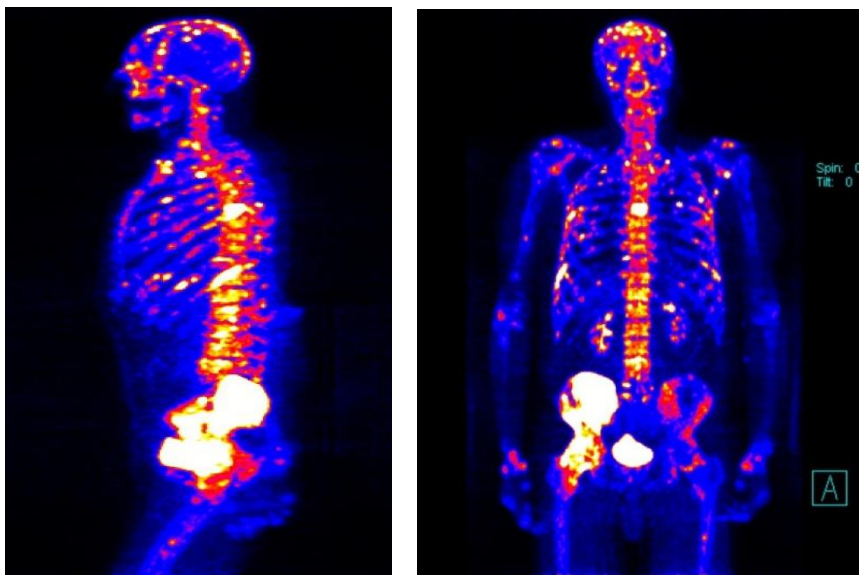
22.1.– 13. 3. 2009 proběhla radioterapie na ORAK, ozáření prostaty, semenných váčků a pánevní lymfatiky 74 Gy

17. 5. 2013 návštěva ambulance na ORAK, pacient si stěžuje na bolesti pravého kyčle, dosavadní analgésie nedostatečná, po opiátech trpí nevolností a zácpou.

7. 6. 2013 vyšetření na **PET/CT s aplikací ¹⁸F-natriumfluoridu** s nálezem mnohočetného metastatického postižení osového i appendikulárního skeletu.

Ložiska vykazují vysokou osteoblastickou aktivitu, zhodnoceno jako progresse onemocnění.

Obrázek 21 7. 6. 2013 Pacient č. 3 PET/CT s 18- F-natriumfloridem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

21. 2. 2015 ambulance na ORAK, pacient udává bolesti v bedrech, chůze možná jen s francouzskými berlemi. Lékař podal návrh na uhrazení léčby Xofigem. Ten je schválen.

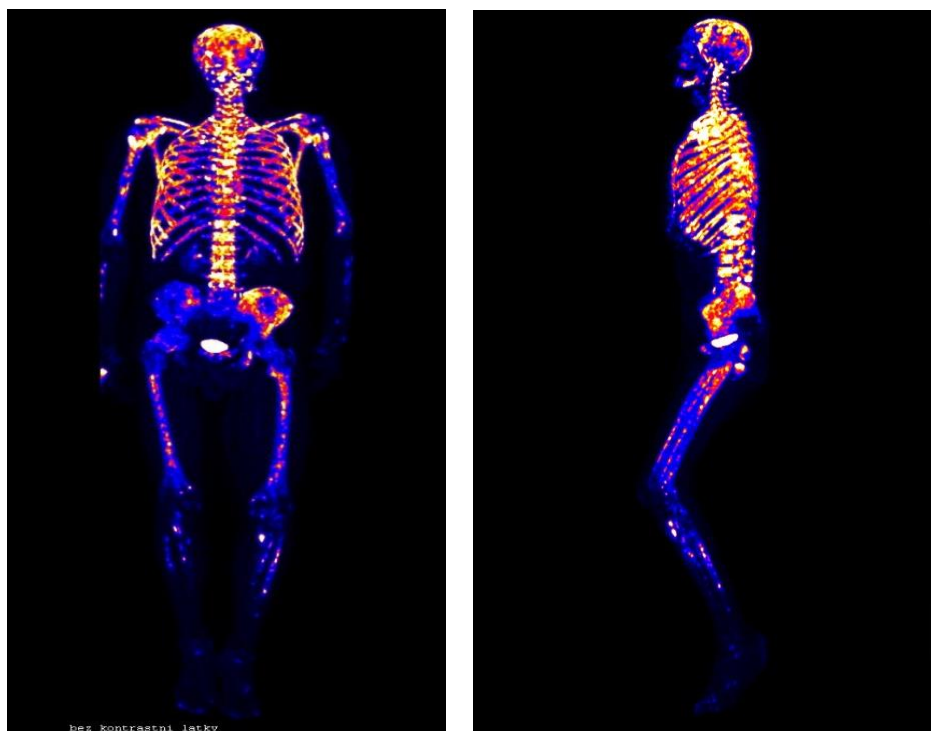
24. 2. 2015 **1. aplikace Xofiga** probíhá bez komplikací, pacient udává zvýraznění bolestí kloubů a v dlouhých kostech s maximem v noci po podání.

24. 3. 2015 **2. aplikace Xofiga** opět probíhá bez komplikací, pacient opět udává zvýraznění kostních bolestí s kulminací 2. a 3. den po aplikaci.

21. 4. 2015 **3. aplikace Xofiga**, pacient udává krátkodobé zesílení kostních bolestí po předchozích aplikacích, jinak nastalo výrazné zlepšení klinického stavu, zlepšení hybnosti do 24 hodin od aplikace. Nutná ale korekce KO. Podána transfúze a doplněny vitamíny. Sníženy dávky opiátů.

24. 4. 2015 vyšetření na **PET/CT s aplikací ^{18}F -natriumfloridu**, kde prokázáno snížení osteoblastické aktivity – akumulace podaného RF poklesla na 1/3 až 2/3 původní výše, ale v dolním laloku levé plíce se objevuje ložisko zřejmě metastatického původu.

Obrázek 22 24. 4. 2015 Pacient č. 3 PET/CT s 18- F-natriumfloridem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

4. 4. 2015 CT plic a mediastina, kde se zobrazuje ložisko vzhledu metastázy, a to v levé plíci v S6.

13. 5. 2015 ambulance na klinice pneumologie a ftizeologie proběhlo naplánování resekce metastázy v plíci, aby bylo možné pokračovat v terapii Xofigem.

2. 6. 2015 proběhla operace, při které je potvrzena diseminace metastáz karcinomu prostaty v plíci.

30. 6. 2015 **4. aplikace Xofiga** schválena onkologem pro dobrý efekt mimo indikační pravidla – tuto dávku poskytla firma Bayer. Pacient udává úplný ústup kostních bolestí, cítí se velmi dobře, je mobilní.

20. 8. 2015 revizní lékař zdravotní pojišťovny zamítl další podání Xofiga pro nesplnění indikačních kritérií.

Tabulka 5 Kazuistika č. 3

	1. aplikace	2. aplikace	3. aplikace	4. aplikace	norma
leukocyty	3,9	2,5	2,2	2,8	4–10×10 ⁹ /l
erytrocyty	4,33	3,94	2,93	3,34	4–5,8×10 ¹² /l
hemoglobin	129	118	87	111	135–175 g/l
HTK	0,398	0,362	0,262	0,333	0,4–0,5
trombocyty	185	177	221	134	150–400×10 ⁹ /l

Zdroj: Vlastní zpracování

11.4 Kazuistika 4

Pacient 57 let navštívil 23. 3. 2014 ambulanci na urologické klinice FN Plzeň pro potíže způsobené retencí moče. Byl vycévkován, byla mu vyšetřena prostata per rectum. Ta byla zhodnocena jako zvětšená. Pacient indikován na TRUS a odběr vzorků pro bioptické vyšetření. To prokázalo infiltraci nádorovými buňkami adenokarcinomem prostaty. Začátek léčby přípravkem Xgeva a nasazena antiandrogenní léčba Eligardem a Androcurem. Pro celkové zhodnocení onemocnění pacient objednan na celotělovou scintigrafii.

Anamnéza

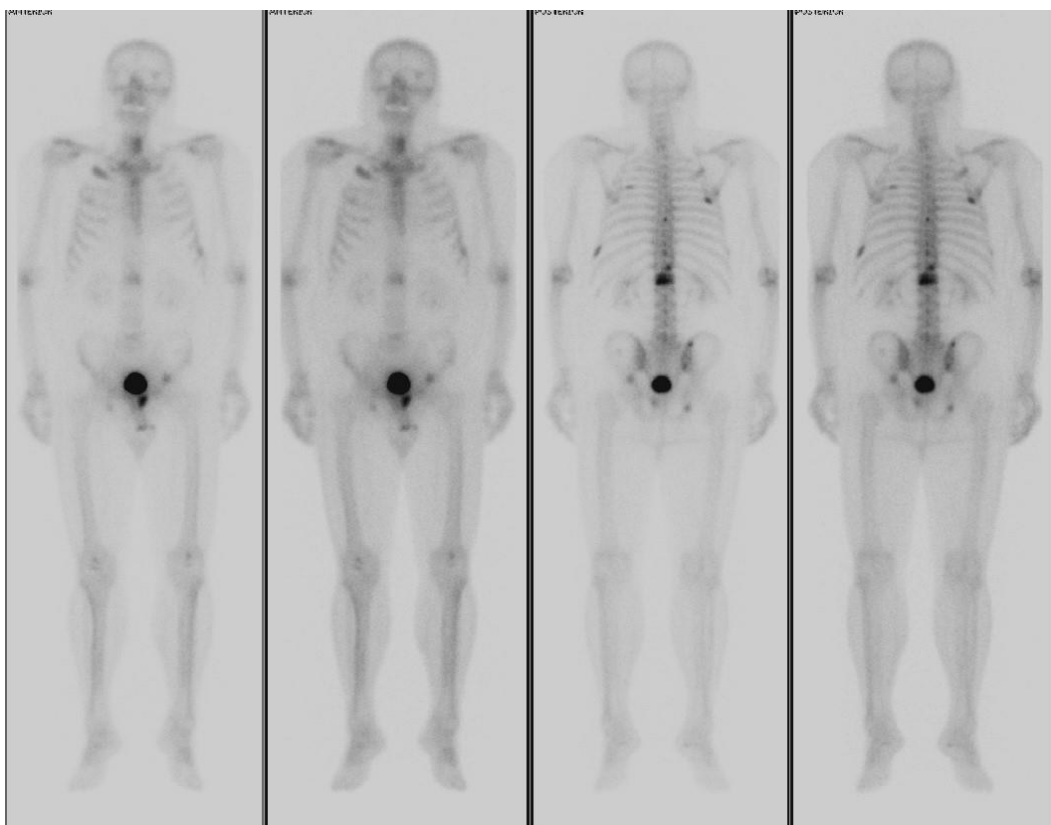
RA: otec zemřel na srdeční selhání, matka žije, sourozenci a děti jsou zdraví

OA: BDN, amputace ukazováčku na L ruce pro úraz při použití cirkulárky, od 2010 léčen na hypertenzi

SA: ženatý, bydlí s manželkou

6. 10. 2014 provedena **celotělová scintigrafie skeletu s ^{99m}Tc-MDP**, kde je prokázáno vícečetné metastatické postižení skeletu, výrazná akumulace v L1.

Obrázek 23 6. 10. 2014 Pacient č. 4 celotělová scintigrafie skeletu s ⁹⁹Tc-MDP



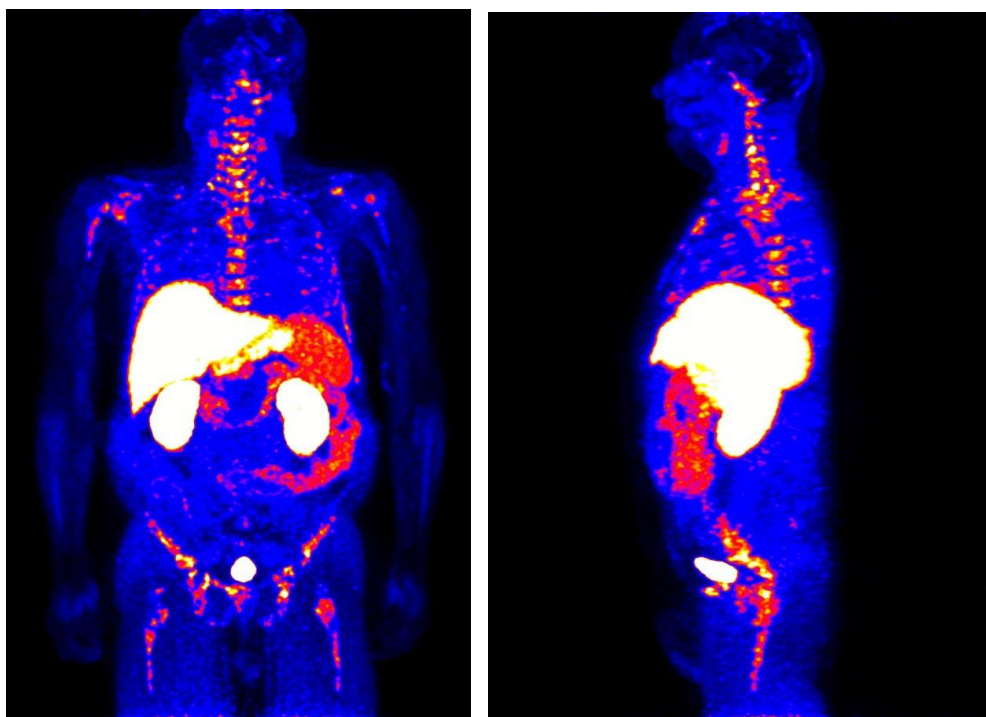
Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

9. 12. 2015 pacient přijat k hospitalizaci na ORAK FN Plzeň, stěžuje si na bolesti páteře, hlavně v oblasti SI skloubení. Pro elevaci hodnoty PSA na 42,88 z počáteční hodnoty 9,28 ukončena terapie Androcurem. Pacient dochází do Centra pro léčbu bolesti, bolest řešena farmaky opiátové řady – Oxycodon, Targin.

Pacient indikován k paliativní RT Th12-L1 páteře, kterou podstoupil 5. 5. 2016 – 18. 5. 2016 10 frakcí a 3 Gy. Zároveň je pacient indikován k terapii Xofigem.

1. 7. 2016 provedeno vyšetření pomocí **PET/MR s ¹⁸F-fluormetylcholinem**. Nález popsán jako metabolicky vysoce aktivní karcinom prostaty s postižením obou polovin prostaty, metastatické postižení skeletu bez viscerálního postižení. Jde o progresi onemocnění.

Obrázek 24 1. 7. 2016 Pacient č. 4 PET/CT s 18F- fluormetylcholinem



Zdroj: WinMedicalc FN Plzeň

28. 7. 2016 **1. aplikace Xofiga** proběhla bez komplikací, pacient má bolesti hlavně v oblasti bederní páteře.

20. 9. 2016 **2. aplikace Xofiga**, pacient udává zvýraznění bolestí v oblasti L páteře po první aplikaci a 3 dny trvající nauzeu.

18. 10. 2016 **3. aplikace Xofiga**, nevýrazný pokles hodnot KO, pacient udává zmírnění bolestí.

15. 11. 2016 **4. aplikace Xofiga** bez komplikací, pacient udává výrazný ústup bolestí páteře, nevýrazný pokles hodnot KO.

13. 12. 2016 **5. aplikace Xofiga**, pacient se cítí subjektivně lépe, bolesti ustoupily. Hodnoty KO stacionární.

10. 1. 2017 **6. aplikace Xofiga**, pacient si léčbu pochvaluje, bolesti již nemá skoro žádné. Hodnoty KO uspokojivé.

Tabulka 6 Kazuistika č. 4

	1. aplikace	2. aplikace	3. aplikace	4. aplikace	5. aplikace	6. aplikace	norma
leukocyty	4,7	2,9	2,7	3,9	3,6	3,3	4–10×10 ⁹ /l
erytrocyty	3,24	3,29	3,55	3,49	3,36	3,33	4–5,8×10 ¹² /l
hemoglobin	93	99	113	110	105	104	135–175 g/l
HTK							0,4–0,5
trombocyty	165	192	191	216	174	191	150–400×10 ⁹ /l
PSA	50,26	39,69	68,57	66,75	68,27	60,6	07–2,2 µg/l

Zdroj: Vlastní zpracování

K získání většího souboru dat k posouzení vývoje krevního obrazu a vyhodnocení míry vlivu použitého radiofarmaka na tyto hodnoty jsem vytvořila soubor 19 pacientů z 26, a to těch, kteří absolvovali celý cyklus léčby, tedy 6 aplikací v odstupu 4 týdnů.

Tabulka 7 Vývoj hodnot KO během terapie Xofigem

Pacient	1. aplikace	2. aplikace	3. aplikace	4. aplikace	5. aplikace	6. aplikace	
1	10,2	7,3	8,9	8,4	8,2	8,06	leukocyty
	313	240	265	220	251	241	trombocyty
	129	168	132	134	133	139	hemoglobin
	4,07	4,57	4,5	4,62	4,41	4,66	erytrocyty
	2,7	10,84		43,04			PSA
2	8,2	7,3	6,7	5,9	5,2	6,7	leukocyty
	342	383	343	319	309	339	trombocyty
	139	134	129	115	112	129	hemoglobin
	4,33	4,23	4,03	3,89	3,49	4,03	erytrocyty
	230,4		212,1			291,4	PSA
3	9,6	7,3	10	6,9	7,4	7,8	leukocyty
	237	247	200	196	182	220	trombocyty
	103	113	123	119	116	116	hemoglobin
	3,61	3,97	4,29	4,03	3,9	3,81	erytrocyty
	294					1530	PSA
4	5,7	4,2	3,6	3,9	4	2,9	leukocyty
	161	139	123	137	137	132	trombocyty
	127	109	99	106	100	96	hemoglobin
	4,38	3,72	3,36	3,51	3,36	3,22	erytrocyty
	647,8	688,4	728,1	562	466	528	PSA
5	6,1	5,9	4,9	5,1	5,9	5	leukocyty
	230	216	208	202	206	223	trombocyty
	147	148	142	135	137	137	hemoglobin
	4,98	4,92	4,7	4,34	4,51	4,41	erytrocyty
	2,42	3,02	3,36	3,05	5,28	7,93	PSA

6	4,7	2,9	2,7	3,9	3,6	3,3	leukocyty
	165	192	191	216	174	191	trombocyty
	93	99	113	110	105	204	hemoglobin
	3,24	3,29	3,55	3,49	3,36	3,33	erytrocyty
	50,26	39,69	68,57	66,75	65,27		PSA
7	7,5	6,5	3,9	4,5	5,2	4,2	leukocyty
	241	320	213	208	208	193	trombocyty
	111	104	110	110	110	110	hemoglobin
	3,84	3,6	3,71	3,68	3,88	3,87	erytrocyty
	296,2	481,5	406,5	361			PSA
8	7,2	3,9	4,5	4,2	5,6	3,3	leukocyty
	231	204	263	254	199	108	trombocyty
	102	107	96	108	118	83	hemoglobin
	3,52	3,44	3,21	3,4	3,79	2,66	erytrocyty
		186,3	215				PSA
9	7,4	6,3	7,2	6,1	6,1	6	leukocyty
	183	157	165	154	163	159	trombocyty
	143	139	144	139	126	133	hemoglobin
	4,58	4,4	4,37	4,27	3,87	4,01	erytrocyty
							PSA
10	6,4	6,4	5,7	7,7	8,3	8,4	leukocyty
	137	129	150	115	140	193	trombocyty
	116	116	114	121	116	106	hemoglobin
	4,13	4,04	4,23	4,39	4,18	3,63	erytrocyty
	13,53	29,11	26,38			51,24	PSA
11	8,3	7,5	8,4	7,2	4	6,2	leukocyty
	140	257	193	235	172	208	trombocyty
	116	106	106	106	93	94	hemoglobin
	4,18	3,73	3,63	3,84	3,43	3,53	erytrocyty
		51,24					PSA
12	8	8,5	8,3	7,1	6,7	8,1	leukocyty
	236	236	229	221	212	236	trombocyty
	140	134	141	138	133	123	hemoglobin
	4,38	4,26	4,38	4,47	4,22	3,99	erytrocyty
		23,55		28		58,44	PSA
13	5,7	5,4	5,6	5,2	5,1	5,3	leukocyty
	154	171	168	159	150	148	trombocyty
	117	127	115	110	105	102	hemoglobin
	3,79	4	3,29	3,19	3,30	3,15	erytrocyty
							PSA
14	7,9	4,5	6,2	6,5	6,9	5,4	leukocyty
	205	212	211	212	184	176	trombocyty
	132	128	126	128	134	131	hemoglobin
	4,3	4,23	4,03	4,23	4,29	4,21	erytrocyty
		14,35					PSA

15	4,4	3,2	2,4	2,9	2,9	2,8	leukocyty
	152	137	91	132	109	107	trombocyty
	130	133	131	130	127	124	hemoglobin
	4,38	4,53	4,4	4,38	3,97	3,75	erythrocyty
							PSA
16	6,5	7,2	7,6	7,1	5,9	5,5	leukocyty
	202	207	191	172	187	163	trombocyty
	153	145	144	143	141	129	hemoglobin
	4,9	4,7	4,61	4,4	4,38	4,1	erythrocyty
						306	PSA
17	8,4	4,4	4,7	4,1	5,3	2,6	leukocyty
	320	263	229	253	241	198	trombocyty
	125	126	130	128	118	111	hemoglobin
	4,08	4,12	4,24	3,96	3,86	3,19	erythrocyty
	0,55	0,49		0,24		3,24	PSA
18	4,4	4,1	4	3,9	3,8	3,4	leukocyty
	249	212	200	184	196	166	trombocyty
	131	212	136	134	130	117	hemoglobin
	4,42	4,4	4,43	4,31	4,28	3,78	erythrocyty
	16,49	23,09	46,29	100,1		247	PSA
19	7,8	6,4	4,8	5,8	6,6	5,1	leukocyty
	302	253	250	225	224	285	trombocyty
	140	139	137	127	127	123	hemoglobin
	4,49	4,44	4,32	4,18	3,95	3,9	erythrocyty
	18,97			52,55	55,33	66,22	PSA

Zdroj: Vlastní zpracování

12 DISKUZE

V teoretické části práce jsem popsala obecně chemické a anatomické vlastnosti kostí, jejich postižení hlavně z onkologického hlediska, přesněji jejich metastatická onemocnění. Zaměřila jsem se na mechanismus vzniku metastáz a na nejčastější nádory, které v terminálních stádiích metastazují do skeletu. Toto jsem doplnila statistikami, které popisují incidenci a mortalitu těchto nádorů. Dále jsem se věnovala zobrazovacím metodám z oboru nukleární medicíny, které jsou využívány k detekci skeletálních metastáz, a to jak z pohledu technického, tak klinického. V návaznosti na to jsem se věnovala teoretickému popisu osteotropních radiofarmak s hlavním zaměřením na alfa zářič Xofigo.

Pro aktuální data týkající se incidence a mortality nádorového onemocnění prostaty jsme využili internetové zdroje, které disponují nejaktuálnějšími klinickými výstupy.

V praktické části práce jsem provedla statistické šetření souboru 999 pacientů, kteří byli vyšetřeni na oddělení nukleární medicíny z indikace Onkologické a radioterapeutické kliniky v období 30. 11. 2017 – 30. 11. 2018 s cílem zjistit, která metoda je metodou první volby při podezření na skeletální metastázy. Toto šetření také prokázalo četnost jednotlivých onkologických onemocnění, která do skeletu metastazují. Výsledky z tohoto statistického šetření byly základem pro potvrzení, či vyvrácení předpokladů.

Podskupinu tohoto souboru tvořili muži s diagnózou CRCP, kteří byli indikováni k terapii otevřeným alfa zářičem. Tato skupina byla zkoumána jak z kvantitativního hlediska, tak i hlediska kvalitativního. Toto šetření jsem doplnila čtyřmi kazuistikami, které jsou doplněny obrazovou dokumentací mapující vývoj jejich onemocnění, a také laboratorními výsledky nezbytnými pro posouzení vlivu léčby na krevní obraz a k zodpovězení výzkumných otázek. Tyto kazuistiky také obsahují informace o subjektivním hodnocení léčby od pacientů.

První předpoklad byl námi formulován takto: Předpokládáme, že metodou první volby při potvrzení či vyvrácení diagnózy metastatického kostního postižení je celotělová kostní scintigrafie. Tento předpoklad můžeme na základě našeho šetření označit jako správný, jak je jednoznačně patrné z grafu na obrázku číslo 6. Z celkového počtu 999 pacientů bylo 817 vyšetřeno celotělovou scintigrafií. Modality PET/CT a PET/MR byly použity hlavně kvůli zpřesnění rozsahu

základního onemocnění. Především PET/CT je přínosem pro diagnostiku plicních patologií, kdy je možno odlišit například atelektázu od nádorového postižení.

Druhý předpoklad, který byl námi vysloven, zněl takto: Nejčastější příčinou metastatického postižení skeletu u mužů je karcinom prostaty jako primární onemocnění, u žen je to karcinom prsu. K potvrzení, či vyvrácení tohoto předpokladu jsme vytvořili graf, který je zobrazen na obrázku číslo 8. Soubor tvořilo 68 mužů a 55 žen. U mužů byla v 38 případech lokalizací primárního nádoru prostata, což je 55,8 % z celkového počtu mužů. U 28 žen z celkového počtu 55 byl primárním nádorem karcinom prsu, což představuje 50,9 % a to nám potvrzuje naši hypotézu. Naše výsledky se rovněž shodují s literaturou a internetovými zdroji, které jsme použili.

K zodpovězení otázky, zda stoupá počet pacientů indikovaných k terapii alfa zářičem Xofigo, nám pomohl graf na obrázku číslo 9. V roce 2015 bylo naaplikováno 7 pacientů a bylo jim celkem podáno 29 injekcí přípravku Xofiga. V roce 2016 to bylo 5 pacientů a celkem 23 injekcí. V roce 2017 bylo aplikováno 41 dávek 8 pacientům a v roce 2018 devět pacientů dostalo 44 dávek. Data za poslední dva roky naznačují, že se mírně zvyšuje počet aplikací. Všech 6 dávek, z nichž se skládá schéma podání Xofiga, obdrželo za celé zkoumané období 19 pacientů z celkového počtu 26. Jeden pacient je objednan na 4. dávku na leden letošního roku, jeho léčba právě probíhá.

Za účelem splnění výzkumné otázky, zda a jak terapie alfa zářičem ovlivňuje krevní obraz, jsme vytvořili tabulku č. 7. Zkoumaný soubor se skládá z 19 pacientů, a to těch, kteří absolvovali všech šest aplikací, a lze tedy sledovat vývoj hodnot krevního obrazu po celou dobu léčby. Tabulka obsahuje hodnoty krevního obrazu z odběrů před aplikací RF. Sledujeme počet erytrocytů, leukocytů, trombocytů a hemoglobinu. Pokud bylo žádáno o vyšetření hladiny PSA, je tato hodnota v tabulce zanesena. Jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku, u pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, zejména trombocytopenie, neutropenie, leukopenie a pancytopenie. Z tabulky č. 7 je patrné, že v průběhu léčby dochází u pacientů léčených ve FN Plzeň k poklesu hodnot hlavně u leukocytů a trombocytů. Ve většině případů se snižují i hodnoty erytrocytů a hemoglobinu. Jak jsme popsali v kazuistice číslo tři, byla u pacienta po třetí aplikaci nutná korekce krevního obrazu podáním krevní transfuze ery masy. Musíme tedy konstatovat, že léčba má dopad na vývoj hodnot

KO ve shodě s údaji o jejích nežádoucích účincích a výsledky z již provedených studií, například z námi zmiňované studie ALSYMPCA.

V námi zpracovaných kazuistikách je popsáno i subjektivní vnímání léčby. Pacientovi č. 1 bylo podáno všech šest dávek RF. Po první aplikaci pocítil krátkodobý pocit únavy. Jak již bylo v teoretické části práce uvedeno, patří únava mezi nežádoucí účinky léčby. Po třetí aplikaci pacient udává ústup kostních bolestí a zlepšení hybnosti. Aplikace všech dávek byla bez komplikací. Pacient č. 2 pociťuje ústup kostních bolestí krátce po první podané dávce, po třetí dávce udává výrazný ústup kostních bolestí a na tomto základě mu byly sníženy dávky opiátů. Po čtvrté dávce již nemá v kostech bolesti téměř žádné. Třetí pacient pociťoval po první, druhé i třetí dávce zesílení kostních bolestí s kulminací 2. a 3. den po aplikaci. Tento jev popisuje literatura jako tzv. „flare fenomen“ a je předzvěstí dobrého analgetického účinku, jak již bylo popsáno v teoretické části. Pacient po třetí dávce udává výrazné zlepšení hybnosti. Pro pokles hodnot leukocytů, erytrocytů i trombocytů je nutná jeho korekce podáním krevní transfuze. Po čtvrté dávce se pacient stal již plně mobilním (do té doby chodil pouze o francouzských holích). Došlo však k potvrzení diseminace metastáz do plic. Na základě této skutečnosti bylo revizním lékařem zdravotní pojišťovny rozhodnuto o ukončení léčby v souladu s indikačními pravidly pro dané radiofarmakum, které byly uvedeny v teoretické části práce. Pacient č. 4 udává po 2. aplikaci taktéž zvýraznění kostních bolestí – jde o již popsaný „flare fenomen“, ale již po 3. aplikaci pociťuje ústup bolestí v bederní krajině. Po 6. aplikaci již bolesti nepociťuje skoro žádné. Z výše popsaného je zřejmé, že alfa zářič Xofigo zlepšuje kvalitu života svým analgetickým efektem a zároveň dochází ke zlepšení mobility pacientů.

ZÁVĚR

Bohužel lze jen konstatovat, že výskyt metastatického postižení skeletu u pacientů, kteří jsou postiženi nádorovým onemocněním, je poměrně častý. Léčba v této pokročilé a mnohdy terminální fázi je složitá, vyžaduje péči multidisciplinárního týmu zdravotníků a hlavně má již jen paliativní charakter.

Zobrazovací metody nukleární medicíny mají díky schopnosti zkoumat pochody v živých tkáních na molekulární úrovni a hrají stěžejní roli v určení stádia onemocnění a díky tomu je přizpůsobena i léčba tak, aby byla co nejefektivnější.

Ačkoliv incidence u dvou nejčastějších primárních nádorů prostaty a prsu stoupá, křivka mortality má tendenci klesat. K tomuto faktu přispívají nesporně moderní zobrazovací metody, které mají zásluhu v rozpoznání zhoubných onemocnění v časných stádiích.

Zobrazovací metody jsou jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí medicíny – metody nukleární medicíny prodělaly v posledních desetiletích velmi dynamický vývoj především v oblasti diagnostiky nejen onkologických onemocnění. Velice zajímavé je sledovat vývoj ve slučování metod nukleární medicíny a radiologie. Tím mám samozřejmě vznik hybridních systémů, jako jsou například PET/CT a PET/MR.

Vývoj oboru nukleární medicíny je nasměrován k vývoji nových hybridních systémů a nových specifitějších radiofarmak. Velice specifickým odvětvím je vývoj teranostických radiofarmak nezbytných při poskytování individualizované zdravotní péče.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ

1. ARAZ, M., G. ARAS and Ö. N. KÜÇÜK, 2015. The role of 18F–NaF PET/CT in metastatic bone disease. *Journal of Bone Oncology* [online]. 4, 92–97 [cit. 2018-09-01]. ISSN 2212-1374. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648995/pdf/main.pdf>
2. ČAPOV, I., 2008. *Chirurgie orgánových metastáz*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-493-5.
3. *Česká radiologie*. Praha: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, 1994-. ISSN 1210-7883.
4. DUŠEK, L. et al., 2007. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. *Svod.cz* [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2018-09-01]. ISSN 1802–8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
5. FERDA, J., 2015. *Inovativní zobrazovací metody*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-186-5.
6. HÁJEK, O., J. DANĚŠ a M. SKOVAJSOVÁ, 2016. Epidemiologie karcinomu prsu v České republice. *Mamo.cz* [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2018-09-29]. ISSN 1804-0861. Dostupné z: <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-prsu>
7. HAKL, M., 2013. *Léčba bolesti: současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů*. 2., dopl. vyd. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-2902-5.
8. HANUŠ, T. a P. MACEK, 2015. *Urologie pro mediky*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-3008-3.
9. HYNKOVÁ, L. a P. ŠLAMPA, 2009. *Radiační onkologie – učební texty*. Brno: Masarykův onkologický ústav. ISBN 978-80-86793-13-9.
10. KATOLICKÁ, J. a J. FÍNEK, 2016. In: *Konference na téma Xofigo*. Pořadatel:
11. Bayer, 3/2016-4/2016.
12. KUPKA, K., J. KUBINYI a M. ŠÁMAL, 2007. *Nukleární medicína: [učební text]*. Praha: P3K. ISBN 978-80-903584-9-2.

13. MALÁN, A., 2013. *Vybrané kapitoly z nukleární medicíny*. Rokycany: KC Solid.
14. MALÁN, A. a J. FERDA, 2017. *Metastatická kostní nemoc u karcinomu prostaty, léčba 223Ra. [učební text]*.
15. MATĚJŮ, M., 2017. Schéma techneciového generátoru. *Slideplayer.cz* [online]. © 2017 [cit. 2019-02-12]. Dostupné z: <http://player.slideplayer.cz/9/2522801/data/images/img15.jpg>
16. MATOUŠKOVÁ, M., 2014. 223Radium. *Remedia* [online]. 05 [cit. 2019-02-16]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2014/5-2014/223Radium/e-1AD-1KG-1KI.magarticle.aspx>
17. NOVÁK, V., 2011. Metastatické postižení kostí. *Zdravi.euro.cz* [online]. © 06.09.2011 [cit. 2019-02-12]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/metastaticke-postizeni-kosti-461279>
18. SEIDL, Z., 2012. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-4108-6.
19. SIEMENS, 2019. Molecular Imaging. *Siemens.com* [online]. © 2019 [cit. 2019-02-12]. Dostupné z: <https://www.healthcare.siemens.com/molecular-imaging>
20. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019 [online]. © 2019 [cit. 2019-02-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
21. STRASMAJEROVÁ, I., 2015. Hybridní zobrazovací přístroj PET/MRI v České republice. *Technický týdeník* [online]. © 15.10.2015 [cit. 2019-02-12]. Dostupné z: https://www.technickytydenik.cz/rubriky/medicinska-technika/hybridni-zobrazovaci-pristroj-pet-mri-v-ceske-republice_32748.html
22. SÚKL, 3/2018
23. ŠLAMPA, P. a J. PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.
24. ŽOFKOVÁ, I., 2012. *Osteologie a kalcium-fosfátový metabolismus: aktuální témata*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-3919-9.

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Příloha č. 1 Povolení sběru informací ve FN Plzeň



FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

Útvar náměstkyně pro ošetrovatelskou péči

Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň - Bory
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň - Lochotín
IČO 00669806 tel.: 377 401 111, 377 103 111

Vážená paní

Zuzana Prágllová

Studentka oboru Radiologický asistent

Fakulta zdravotnických studií – Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o zobrazovacích metodách, používaných u pacientů *Kliniky zobrazovacích metod (KZM)* FN Plzeň. Informace budete získávat v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Role nukleární medicíny v terapii kostních metastáz*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vrchní radiologický asistent KZM souhlasí s Vaším postupem.
- Vaše šetření osobně povedete.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- **Sběr informací pro Vaši bakalářskou práci budete provádět v době Vaší, školou schválené, odborné praxe, pod přímým vedením MUDr. Alexandra Malána, vedoucího lékaře KZM FN Plzeň.**
- Obrazové, popř. i další údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší práci, musí být zcela anonymizovány.
- Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí, či pokud by spolupráce s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová

manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP

zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň

tel.: 377 103 204, 377 402 207

e-mail: chabrovas@fnplzen.cz

2. 10. 2018