^{131}I-MIBG (META-IODOBENZILGUANIDIN) TERÁPIA-MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM procedure guidelines for ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) therapy)

Giammarile F., Chiti A., Lassmann M., Brans B., Flux G.

(Eur. J Nucl Med Mol Imaging 2008. 35: 1039-1047.)

Fordította: Dr. Dabasi Gabriella

Célkitűzés

A protokoll célja, hogy segítséget nyújtson a nukleáris medicina szakembereinek

- A ^{131}I-mIBG terápia indikációjának felállításában neuroektodermális tumorban szenvedő betegeknél.
- A kezelés menetére vonatkozó információkat adjon.
- Segítse a kezelés mellékhatásainak felderítését.

1. Háttér információk és definíciók

1.1. Definíciók

1.1.1. A felhasznált 131-jód izotóp beta- és gammasugárzó. Fizikai felezési ideje 8,04 nap. A gamma sugárzás domináns energiája (81%) 364 KeV. A beta sugárzás maximális energiája 0,61 MeV, átlagos energiája 0,192 MeV.

1.1.2. A meta-iodo-benzyl-guanidin (mIBG) vagy más néven lobeguane egy guanethidin származék. A guanethidin adrenerg neuron gátló vegyület, noradrenalin analóg úgynevezett „hamis” (false) neurotranszmitter.

1.1.3. A neuroendokrin rendszer a sejtek olyan csoportjából alakul ki, amelyek a gerincvelő un. APUD sejtjeiből származnak, és amelyek amin prekurzorokat képesek felvenni majd ezeket decarboxilálni.

1.1.4. A neuroektodermális tumorok a primitív velőcsőből származnak, amelyből a szimpatikus idegrendszer fejlődik ki.

1.1.5. A terápia ^{131}I-mIBG intravénás infúziójának beadását jelenti.

1.1.6. A malignus neuroendokrin tumorok alatt a phaeochromocytomát, a paragangliomát, a carcinoid tumort, a medulláris pajzsmirigyrákot és a neuroblastomát kell érteni.

1.2. Háttér információk

A noradrenalinnal fennálló szerkezeti hasonlóság miatt, az intravénás beadását követően a ^{131}I-mIBG szelektíven halmozódik a gazdag adrenerg beidegzésű neuroektodermális szövetekben, valamint az innen kiinduló un. neuroendokrin tumorokban. A felvétel részben aktív transzport útján (neuronalis 1 típusú felvételi mechanizmus), részben pedig passzív diffúzióval történik. A sejten belül az mIBG a citoplazma neurosecretorikus granulumaiban helyezkedik el. (Neuroblastomában a neurosecretiós granulumoknak kisebb szerepet tulajdonítanak és passzív kifelé irányuló diffúziót követő gyors re-uptake mechanizmusra gondolnak.). Az mIBG az intracellularis cytoplasmából a catecholamin tároló granulumokba (neurosecretoricus vesiculumok) egy ATPase-függő proton pumpa útján jut el. A noradrenalintól eltérően, az mIBG nem metabolizálódik és változatlan formában ürül ki. [1].
A terápiás hatás a ^{131}I bomlásakor felszabaduló radioaktív sugárzásnak, 90%-ban a ^{131}I β sugárzásának köszönhető, amelynek hatótávolsága a szervezetben kb. 0,5 mm.

2. <u>Leggyakoribb indikációk</u>

A terápia indikálásának előfeltétele, hogy a terápiát megelőzően nyomjelző aktivitással végzett diagnosztikai vizsgálat során a daganat megfelelő izotóp mIBG felvételt mutasson és a radiofarmakon tárolódjék a tumorban. Nincs egységes vélemény arra vonatkozóan, hogy mit tekintünk „megfelelő felvételnek”, a döntés a diagnosztikai szcintigram megtekintésén és klinikai megfontolásokon alapul. Azok a neuroendokrin eredetű tumorok, amelyek felveszik, tárolják, és csak nagyon lassan ürítik ki a ^{131}I-mIBG-t:

2.1. Inoperábilis phaeochromocytoma

2.2. Inoperábilis paraganglioma

2.3. Inoperábilis carcinoid tumor

2.4. III. vagy IV. stádiumú neuroblastoma

2.5. Metastaticus vagy recurráló medullaris thyreoidea carcinoma

<u>3. Kontraindikációk</u>

3.1. Abszolút ellenjavallat

- Terhesség, szoptatás.
- A túlélés várható időtartama 3 hónapnál rövidebb, hacsak nincs más módon csillapíthatatlan csontfájdalom.
- Veseelégtelenség, ami azonnali dialízist kíván.

3.2. Relatív ellenjavallat

- A beteg izolálása orvosi szempontból ellenjavallt.
- Kezelhetetlen vizelet inkontinencia.
- Gyorsan romló vesefunkció: GFR < 30 ml/perc
- Progrediáló vérképzőrendszeri és/vagy vese toxicitás, amit egy korábbi kezelés idézett elő
- Vérképző csontvelő szuppressziója:

  Össz fehérvérsejtszám < 3.0×10^9/l

  Vérlemezkeszám <100×10^9/l
- Amennyiben a fehérvérsejtszám és/vagy a vérlemezkeszám alacsony, a csontvelőt kiterjedten infiltrálja a tumor és/vagy a vesefunkció károsodott, akkor a beadandó aktivitást csökkenteni, és a beteget szorosan követni kell, hogy az esetleges toxikus hatásokat mielőbb észrevegyük.

4. Módszertan

4.1. Felszereltség és személyzet

- A terápia helységigényét a radioaktív izotópok terápiás alkalmazására vonatkozó nemzeti szabályozások írják elő. A terápia kórházi bennfekvést igényel speciálisan kialakított osztályon, ahol az izolálás feltételei adottak, vagyis rendelkezésre áll megfelelően sugárvédett kórterem saját fürdőszobával.
- A ^{131}I-mIBG kezelés csak olyan helyen történhet, ahol a személyi feltételek adottak, rendelkezésre áll a megfelelő sugárvédelmi felszerelés, lehetőség van a szennyezett anyag eltávolítása, a dekontaminációra, a személyzet kontaminációjának ellenőrzése és az esetleges környezeti sugárszennyezés monitorozása lehetséges.
- ^{131}I beadását csak megfelelően képzett orvos- team végezheti szakképzett asszisztensi segédlettel, szükséges az orvosi fizikus hozzáférhetősége (available) (European directive EURATOM 97/43) [7].
- A betegeket kezelő orvosnak tisztában kell lennie a betegség klinikumával, patofiziológiájával és lefolyásával. Ismernie kell a terápia más formáit és a beteget kezelő többi orvossal szoros kapcsolatban kell állnia. Ha gyereket kell kezelni ^{131}I-mIBG-vel, akkor a kezelő teamben gyermekorvosnak is részt kell vennie. [8].
- A nyílt izotóp terápiát alkalmazó orvosnak tisztában kell lennie az összes nemzeti és helyi szabályozással és azokat be kell tartania.

4.2. A beteg előkészítése

4.2.1. A betegnél igazolt az inoperábilis neuroendokrin tumor, a konvencionális staging vizsgálatokat elvégezték, a képalkotó vizsgálatokat (CT, MRI, ultrahang) és a tumor marker méréseket is.

4.2.2. A kezelendő betegnek mIBG pozitív tumora van, amelyet ^{123}I-mIBG szcintigráfiás vizsgálattal igazoltak, felnőttekben a szcintigráfiás radiofarmakon lehet ^{131}I-mIBG is.

4.2.3. A kezelés előtt szükséges a pajzsmirigy blokkolása, amelynek célja a radiojód pajzsmirigy felvételének megakadályozása (1. táblázat). A jódkészítmény adását a terápia előtt 24-48 órával kell elkezdeni és a terápiát követően kb. 10-15 napon keresztül célszerű fenntartani. A kálium perklorát blokkolást, ami a mIBG szcintigráfia esetében elegendőnek mutatkozik, a terápia esetében stabil jóddal kell kombinálni, hogy a szabad jódizotóp minél hamarabb kimosódjék a pajzsmirigyből. L-thyroxin vagy pajzsmirigy gátlószer (Metothyrin, Propycil) adása nem ajánlott.

1. Táblázat A pajzsmirigy blokkolása

Gyógyszer neve	Felnőtt	Gyermek		
		(15–50 kg)	(5–15 kg)	(<5 kg)
Kálium jodid (KI)	130 mg/nap	65	32	16
Kálium jodát	170 mg/nap	80	40	20
Lugol oldat 1%	1 csepp/kg /nap (maximum 40 (napi 2x20 csepp)			
Kálium perklorát	400 mg/nap	300	200	100

4.2.4. A ^{131}I-mIBG felvételét és tárolását elvileg egyes gyógyszerek befolyásolhatják (2. táblázat), [9]. Ideális esetben szedésüket a terápia előtt fel kell függeszteni, és más gyógyszerekre kell a betegeket átállítani. Viszont azok a betegek, akiknek tumora metabolikusan aktív, vagyis catecholaminokat termel, gyakran alfa- és betablokkolót kell, hogy szedjenek. Az ilyen betegek egy részében jelentős kockázattal jár a gyógyszer elvonása, átcserélése. Továbbá lehetséges, hogy az mIBG vérnyomáskiugrást vált ki, bár ez gyermekekben csak ritkán fordul elő. [10]. Azokban a betegekben, akiknek catecholamint termelő daganata van, elővigyázatosságból meg kell hagyni a korábbi gyógyszerelést, annak tudatában is, hogy a beta receptor blokkolók vagy calcium csatorna blokkolók kedvezőtlenül befolyásolhatják a diagnosztikus szcintigráfia és az mIBG terápia eredményét. Azokban a betegekben, akiben a tumor nem jár catecholamin túlprodukcióval elegendő az mIBG infúzió lassú cseppszámra állítása, vérnyomás kiugrás esetén a kezelés felfüggesztése.

2. táblázat A ^{131}I-mIBG kezelés eredményességét befolyásoló gyógyszerek

Gyógyszercsoport	**Gyógyszer neve**	**Gyógyszer kihagyásának ajánlott időtartama**	**Kölcsönhatás mechanizmusa**
Cardiovascularis sympathomimeticus gyógyszerek			
Anti-arrhythmiás szer a kamrai arrhythmiák kezelésére	Amiodarone	nem szükséges kihagyni	1, 3
Kombinált alfa és beta receptor blokkoló	Labetalol	72 h	1, 3
Adrenerg neuron blokkoló	Brethylium	48 h	2, 3
	Guanethidine	48 h	2, 3
	Reserpine	48 h	2, 3
Alfa receptor blokkoló	Phenoxybenzamine (i.v.)	15 nap	5
Calcium csatorna blokkoló	Amlodipine	48 h	4, 5
	Diltiazem	24 h	4, 5
	Felodipine	48 h	4, 5
	Isradipine	48 h	4, 5
	Lacidipine	48 h	4, 5
	Lercanidipine	48 h	4, 5
	Nicardipine	48 h	4, 5
	Nifedipine	24 h	4, 5
	Nimodipine	24 h	4, 5
	Nisoldipine	48 h	4, 5
	Verapamil	48 h	4, 5
Inotrop sympathomimeticum	Dobutamine	24 h	3
	Dopamine	24 h	3
	Dopexamine	24 h	3
Vasoconstrictor sympathomimeticum	Ephedrine	24 h	1
	Metaraminol	24 h	3
	Norepinephrine	24 h	3
	Phenylephrine	24 h	3
Beta 2 receptor stimuláló (sympathomimeticum)	Salbutamol	24 h	3
	Terbutaline	24 h	3
	Eformoterol	24 h	3
	Bambuterol	24 h	3
	Fenoterol	24 h	3
	Salmeterol	24 h	3
Egyéb adrenoreceptor stimuláló	Orciprenaline	24 h	3
Szisztémás és helyi szerek az orrnyálkahártya duzzanat csökkentésre, köhögés és nátha elleni szerek	Pseudoephedrine	48 h	3
	Phenylephrine	48 h	3
	Ephedrine	24 h	1
	Xylometazoline	24 h	3
	Oxymetazoline	24 h	3

Sympathomimeticum glaucoma kezelésére	Brimonidine	48 h	3
	Dipivefrine	48 h	3
Neuro-pszichiátriai szerek			
Antipsychoticum (neurolepticum)	Chlorpromazine	24 h	1
	Benperidol	48 h	1
	Flupentixol	48 h vagy 1 hónap a depot készítményre	1
	Fluphenazine	24 h vagy 1 hónap a depót készítményre	1
	Haloperidol	48 h vagy 1 hónap a depót készítményre	1
	Levomepromazine	72 h	1
	Pericyazine	48 h	1
	Perphenazine	24 h	1
	Pimozide	72 h	1
	Pipotiazine	1 hónap a depót készítményre	1
	Prochlorperazine	24 h	1
	Promazine	24 h	1
	Sulpiride	48 h	1
	Thioridazine	24 h	1
	Trifluoperazine	48 h	1
	Zuclopenthixol	48 h vagy 1 hónap a depót készítményre	1
	Amisulpride	72 h	1
	Clozapine	7 nap	1
	Olanzapine	7–10 nap	1
	Quetiapine	48 h	1
	Risperidone	5 nap vagy 1 hónap a depot készítményre	1
	Sertindole	15 nap	1
	Zotepine	5 nap	1
Nyugtató hatású antihistaminok	Promethazine	24 h	1
Opioid analgeticumok	Tramadol	24 h	1
Tricyclicus antidepresszánsok	Amitriptyline	48 h	1
	Amoxapine	48 h	1
	Clomipramine	24 h	1
	Dosulepin (Dothiepin)	24 h	1
	Doxepin	24 h	1
	Imipramine	24 h	1
	Lofepramine	48 h	1
	Nortriptyline	24 h	1
	Trimipramine	48 h	1
Tricyclicus jellegű antidepresszánsok	Maprotiline	48 h	1
	Mianserin	48 h	1
	Trazolone	48 h	1
	Venlaflaxine	48 h	1

	Mirtazepine	8 nap	1
	Reboxetine	3 nap	1
Központi idegrenszeri stimulánsok, Amphetaminok	pl. Dexamfetamine	48 h	3
	Atomoxetine	5 nap	1
	Methylphenidate	48 h	5
	Modafinil	72 h	5
	Cocaine	24 h	1
	Caffeine	24 h	5

A kölcsönhatás feltételezett mechanizmusa:

1. A felvétel gátlása (Na-függő uptake rendszer.)
2. Transzport gátlása:
   a vesiculákba történő aktív transzport gátlása, a granulumokba történő felvétel gátlása, kompetició a vesiculákba történő aktív transzporttal, kompetíció a granulumokba történő felvétellel.
3. Granulumok depléciója.
4. Calcium mediálta.
5. Nem ismert mechanizmus.

4.3. Felvilágosítás, beleegyező nyilatkozat

A terápia előtt a beteget írásban és szóban egyaránt fel kell világosítani a kezelés menetéről. Az írásos beleegyező nyilatkozatot a beteg aláírja. Megfelelő irányítás mellett, betartva a helyi előírásokat, a gyermek gondozói részt vehetnek, sőt előnyös, ha részt vesznek, az mIBG terápiában részesült gyermek ellátásában. Ezek a személyek általában családtagok, szülők, nagyszülők.

Ha a gondozásban résztvevők sugárterhelése várhatóan meghaladja a 1 mSv/év korlátot, akkor belegyező nyilatkozatot kell kérni tőlük, hogy a sugártöbbletet önkéntesen vállalják (‘willingly and knowingly). Az éves maximálisan megengedett dózist vagy a nemzeti szabályozásnak megfelelően kell megszabni, vagy 5 mSv/év.

A családtagok számára megengedni szándékozott sugárterhelésnél számításba kell venni, hogy a gyermek kezelését általában többször meg kell ismételni. A gondozásban résztvevő női családtagok ügyeljenek a fogamzásgátlásra, és nem lehetnek szoptató anyák. A szükséges sugárhigiénés rendszabályokat szintén ismertetni kell a gyermekek kezelésében segítséget nyújtó családtagokkal. Fel kell világosítani a családtagokat, segítőket, hogy a sugárexpozíció idejét a lehető legrövidebbre csökkentsék, tartsanak minél nagyobb távolságot az izotópkezelésben részesült gyermektől, ne étkezzenek, ne igyanak folyadékot az izolációs kórteremben. Meg kell a segítőket tanítani arra, hogy milyen ruházatot viseljenek a kórteremben. A segítőknek a külső sugárzás folyamatos mérésére zsebdozimétert kell viselniük, incorporatio gyanúja esetén a vizelettel ürített radioaktivitást gamma számlálóval le kell mérni. A szükséges sugárvédelmi tudnivalókat lehetőség szerint írásban is át kell adni, mind a betegnek, ha olyan korú, mind a segítő személyeknek. A beteget fel kell világosítani arról, hogy környezetét, családtagjait ne tegye ki felesleges sugárterhelésnek.

4.4. Radiofarmakon

4.4.1. Az elfogadott elnevezés: I (^{131}I) meta-iodo-benzyl-guanidin (^{131}I-mIBG)

4.4.2. A radiofarmakon nagy fajlagos aktivitású (> 1,48GBq/mg) ^{131}I-meta-iodo-benzyl-guanidin (^{131}I-mIBG), amely lefagyasztott állapotban érkezik, vizes vagy glukóz oldatban.
A gyártó utasításait mindenkor be kell tartani. Amennyiben a készítmény nem tiszta, (pl. szabad ^{131}I) az a készítmény hatásosságát, a tumorhoz kötődést nem befolyásolja, de a mellékhatásokat növeli.
Ha szükséges a lefagyasztott készítményt 50 C^{o}-nál nem melegebb vizet tartalmazó ólomfalú edényben 45 perc alatt fel lehet olvasztani, majd aktivitását, a feloldódását követően, a beadás előtt, aktivitás kalibrátorral meg kell mérni. Egy kis mintából minőségellenőrzést és radiokémiai tisztaság meghatározást kell végezni.
A beadott aktivitás nagyságát aktivitás kalibrátor segítségével kell megmérni.

4. 4. 3. Radiofarmakon beadása

A ^{131}I-mIBG-t 50-100 ml fiziológiás só vagy 5%-glukóz oldatban (a gyártó utasításainak megfelelően), lassú infúzióban (45 perc - 4 óra), a sugárhigiénés szabályok betartása mellett kell beadni. ólomárnyékolt infúziós pumpát használva. Branülbe, centrális kanülbe vagy port-a-cath-ba történő beadást követően fiziológiás sóval történő alapos bemosásra van szükség, abban az ütemben, ahogy a radiofarmakon infúzió ment.

4.4.4. Alkalmazott aktivitások, kezelési sémák

A beadott egyszeri aktivitás 3,7-11,2 GBq (100-300mCi) lehet. A választandó aktivitás nagyság függ a tumor tömegétől és a helyi szabályozástól.

Amennyiben a beadandó aktivitást az egésztest abszorbeált dózis alapján számolják ki, akkor ez a fix dózisnál nagyobbnak adódik. A ^{131}I-mIBG terápiában a dózishatárt jelentő szerv a csontvelő. Olyan neuroblastomás betegekben, akik előzőleg intenzív kemoterápiában részesültek, egyetlen frakció ^{131}I-mIBG 2 Gy egésztest dózis esetében okoz myelotoxicitást, a számítás a terápia előtti diagnosztikus ^{131}I-mIBG szcintigramon alapult.
Ez a határ túlléphető, ha az őssejt transzplantáció lehetősége adott. Összesen 4.0 Gy egésztest dózis csontvelő transzplantációval együtt jól tolerálható, egyéb szerv nem szenved toxikus hatást, nem jelent korlátot a dózis leadásának 2, 13, 14].

A hatékony terápia eléréséhez a kezelés többszöri megismétlésére lehet szükség, az egyes kezelések közötti intervallum változó lehet.
Csontvelő károsodás vagy beszűkült vesefunkció esetében a beadandó aktivitást csökkenteni kell.

4.5. Óvintézkedések, követés, mellékhatások

4.5.1. Óvintézkedések

- Az ápoló személyzetet ki kell képezni a sugárvédelmi rendszabályokra. A kezelés megkezdése előtt minden egészségügyi problémát fel kell jegyezni, és tervet kell készíteni arra, hogy vészhelyzetben a sugárvédelmi előírásokat hogyan lehet betartani. Természetesen ilyen esetekben a beteg azonnali, megfelelő ellátása a sugárvédelmi szempontokat felülírja.

- A kezelést követően a beteg 3 napon át bőven fogyasszon folyadékot, hogy a szervezet extratumoralis részének sugárterhelése, elsősorban a húgyhólyagé, a lehetőség szerinti legkisebb legyen.

- A ^{131}I-mIBG kiválasztása és kiürítése a beadást követő első 5 napban a vizelettel történik, amire fel kell hívni a betegek figyelmét. Különösen fontos a higiéniás rendszabályok betartása és az, hogy elkerüljék mások kontaminálását, például ha a toalettet mások is használják. A terápiát követő első héten különösen figyelni kell az alsóneműk tisztaságára. Amennyiben ezek szennyeződnek, külön történő mosásuk javasolt. Ügyelni kell arra, hogy a WC környéke vizelettel ne szennyeződjék el, ezért a javasolt, hogy a férfiak is ülve vizeljenek a kezelés után egy hétig. A WC-be ürített vizeletet 2x kell leöblíteni. Nem szabad elfeledkezni a kézmosásról sem.
- Inkontinens betegeket a terápia előtt meg kell katéterezni. A katétert 3-4 napig nem kell cserélni, a katéter zsákot viszont gyakran kell cserélni. A személyzet viseljen mindig gumikesztyűt, ha a katéteres beteggel foglalkozik (vagy más beavatkozásoknál, ha a kontamináció lehetséges)

4.5.2. Követés

- A vérkép rendszeres ellenőrzése a terápia után elengedhetetlen, egyrészt, hogy idejében észre lehessen venni a csontvelő károsodását, másrészt a vérkép rendeződése szükséges a következő kezelés időpontjának meghatározásához.

- Kvantitatív postterápiás szcintigram segít a tumoros folyamat kiterjedésének megítélésében és a további ^{131}I-mIBG terápia dózisának tervezésében.

- A kezelést követő legalább 4 hónapig a terhesség nem javasolt.

- A férfiak mérlegeljék a kezelés előtt a spermabank igénybevételét.

4.5.3. Mellékhatások

4.5.3.1. Korai mellékhatások

- A ^{131}I-mIBG terápia beadásának napján vagy az ezt követő 72 órában előfordulhat hányinger, ennek megelőzésére Ondansetron adása javasolt, a kezelés napján kezdve és 72 órán keresztül folytatva.
- A ^{131}I-mIBG terápia során, vagy röviddel a terápiát követően catecholamin kiáramlás következtében vérnyomáskiugrás fordulhat elő, ezért a terápia előtt, alatt és utána naponta legalább kétszer vérnyomás, pulzus ellenőrzés szükséges. Catecholamint szekretáló tumorok esetében ennél gyakoribb kontroll szükséges. A vérnyomás emelkedés gyorsan ható alfa- vagy bétablokkolóval kezelendő. Kritikus vérnyomás emelkedés a ^{131}I-mIBG terápia átmeneti leállítását, vagy az izotóp infúzió cseppszámának csökkentését is indokolttá teheti.
- A terápiát követően 4-6 héttel átmeneti csontvelő károsodás jelentkezhet. Neuroblastomás gyermekeknél, korábbi kemoterápiás kezelést követően, a betegek 60%-ban észlelhető vérképromlás, leggyakrabban izolált thrombocytopenia. Felnőtteknél a vérkép károsodása ritkábban fordul elő. Gyakori a csontvelő károsodása azoknál a betegeknél, akiknél a csontvelő tumorosan infiltrált az izotópterápia idején, és azokban a betegekben is, akiknek a veseműködése károsodott. Ilyenkor a ^{131}I-mIBG clearance megnyúlik, következményként lényegesen magasabb az egész testet érő sugárdózis. A kemoterápiát még nem kapott betegekben az ^{131}I-mIBG kezelés hematológiai toxicitása lényegesen kisebb.
- Ritkán a vesefunkció romlása figyelhető meg megelőzően kapott intenzív ifosfamid és cisplatin kezelés után
- Carcinoid tumorban szenvedő betegeknél a serotonin kiáramlás következtében kipirulás (flush) fordulhat elő.

4.5.3.2. Késői mellékhatások

- Hypothyreosis alakulhat ki a nem megfelelő pajzsmirigyblokkolást követően
- Tartós csontvelő károsodás (thrombocytopenia, myeloszupresszió) megfigyelhető.

- Leukaemia, szolid tumor kialakulása többszöri kezelést követően egyértelműen nem zárható ki, bár bizonyíték nincs rá, előfordulása inkább a hosszas kemoterápiával lehet kapcsolatos. [15]

5. Sugárterhelés

Az EURATOM European directive 97/43 szerint az elnyelt dózist minden kezelt beteg esetében meg kell becsülni. A nemzeti szabályozással összhangban a dozimetriai kalkuláció orvosi fizikus feladata, lehetőleg olyan szakemberé, aki járatos az in vivo dozimetriában 7].
A terápia előtt dozimetria célú scant kell készíteni, amiből meg lehet becsülni a terápiás izotóp valószínű felvételének és retenciójának mértékét, és ebből lehet az adott egyénben várható csontvelő toxicitásra prognózist adni. A csontvelő szuppresszió-csontvelő dózis előrejelzéshez hasznosak azok az adatok, amelyeket az irodalomban találhatunk az egésztest dózis és a csontvelő dózis viszonyáról. [16–18]. Tumor által elnyelt dózisra vonatkozóan közölt irodalmi adatok, habár szélesen változó értékek, hasznos információval szolgálnak a kezelés hatékonyságáról. [12, 19, 20].

5.1. Dozimetriai eljárások

Az alkalmazott dozimetriai eljárások különbözőek, a terápiás protokollok, a betegek és kezelő intézetek összehasonlíthatósága érdekében az alábbi paramétereket kell megadni:

5.1.1. Egésztest dozimetria

- A mérés módszere, a mennyezetre erősített Geiger számláló ajánlott [21], ennek hiányában a kézi számláló is elfogadható, de a mérésnél gondosan kell eljárni.
- Az elvégzett mérések száma.
- Az integráció módszere
- S érték (feltételezve a MIRD metódus használatát) [22]

5.1.2. Tumor/normális szerv dozimetria

- A scannelés módszere
- A scan ismétlések száma
- Szórás korrekció (ha történt)
- Elnyelési korrekció (ha történt)
- VOI (volume of interest) kijelölés módszere
- Képrekonstrukciós eljárás (SPECT)

3.táblázat A legnagyobb sugárterhelést kapó szervek.

Szerv	**Elnyelt dózis (mGy/MBq)**				
	felnőtt	**15 éves**	**10 éves**	**5 éves**	**1 éves**
Csontfelszín	6,1E-02	7,2E-02	1,1E-01	1,8E-01	3,6E-01
Emlő	6,9E-02	6,9E-02	1,1E-01	1,8E-01	3,5E-01
Vese	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,1E-01
Tüdő	1,9E-01	2,8E-01	3,9E-01	6,0E-01	1,2E+00
Ovárium	6,6E-02	8,8E-02	1,4E-01	2,3E-01	4,2E-01
Here	5,9E-02	7,0E-02	1,1E-01	1,9E-01	3,6E-01
Vörös csontvelő	6,7E-02	8,3E-02	1,3E-01	1,9E-01	3,5E-01
Pajzsmirigy	5,0E-02	6,5E-02	1,1E-01	1,8E-01	3,5E-01
Mellékvese	1,7E-01	2,3E-01	3,3E-01	4,5E-01	6,9E-01
Hólyag fal	5,9E-01	7,3E-01	1,1E+00	1,7E+00	3,3E+00
Máj	8,3E-01	1,1E-00	1,6E+00	2,4E+00	4,6E+00
Nyálmirigyek	2,3E-01	2,8E-01	3,8E-01	5,1E-01	7,5E-01
Lép	4,9E-01	6,9E-01	1,1E+00	1,7E+00	3,2E+00
Méh	8,0E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,6E-01	4,8E-01
Effektív equivalens dózis(EDE) mSv/MBq (ICRP 53 [23]).	2,0E-01	2,6E-01	4,0E-01	6,1E-01	1,1E+00
Effektív dózis(ED) mSv/MBq (ICRP 60 [24]).	1,4E-01				

- A táblázatban feltüntetett elnyelt dózis adatok nem terápiás, hanem diagnosztikai nagyságrendű aktivitásokon alapulnak. Ezért a fenti értékek nem alkalmasak egy adott kezelendő beteg gyakorlati dozimetriájára és nem alkalmasak izotópkezelés várható toxikus hatásának előrejelzésére.

- Az értékek normális farmakokinetikai viszonyokra érvényesek. Beszűkült vesefunkció esetén (az alapbetegség vagy előző kezelés okozta) a különböző szervek által elnyelt sugárdózis (különösen csont, csontvelő és tüdő) jelentősen megnőhet.

- Az“effective dose equivalent” (EDE) fogalmát már nem használják, helyette az “effective dose” (ED) értékét adják meg. Az ED a sugárzás stochasticus kockázatát tükrözi, és nem szolgál nem-stochasticus kockázat megítélésére.

6. Nyitott kérdések

6.1. A ciklusonként adott optimális aktivitás, a ciklusok száma, a kezelések közötti idő tumor típusonként.

6.2. A ^{131}I-mIBG szerepe a neuroblastomában:

6.2.1. mint első vonalbeli kezelés

6.2.2. multi modalitású kezelés részeként (pl. topotecan –nal kombinálva és/ vagy csontvelő ablációval és őssejt beültetéssel kombinálva)

6.3. Dozimetria

6.3.1. A toxikus határ és a terápiás válasz viszonya

6.3.2. Az egésztest és a tumor dózis becslésének optimális módszere

6.3.3. Randomizált klinikai vizsgálatok szükségessége

7. A módszertani útmutató alkalmazása (Disclaimer)

A vezérfonal az EANM Therapy Committee véleményét foglalja össze, amelyért az EANM nem tartozik felelősséggel. A vezérfonalat a nukleáris medicina nemzeti társaságai figyelmébe ajánlják. Az EANM különböző szakmai irányelveket fogalmazott meg és fogadott el, annak érdekében, hogy a magas színvonalú és költség-hatékony nukleáris medicina eljárások elterjedését támogassa. Ezek a szakmai ajánlások nem alkalmazhatóak mereven minden egyes betegnél minden létező szituációban. Az irányelvek nem tartalmaznak minden elfogadható eljárást és az abban nem szereplő egyéb módszerek alkalmazása esetén is elérhetjük ugyanazt az eredményt. Az orvostudomány rohamos ütemben fejlődik, ezért egy szakmai irányelvben foglaltak alkalmazása esetén mindig mérlegeljük azt, hogy azok mennyire tartalmaznak naprakész információkat. Az ajánlást a nukleáris medicina „good practice” keretében kell alkalmazni, a módszertani vezérfonal nem helyettesíti a nemzeti és nemzetközi törvényi, rendeleti szabályokat.

Ajánlott irodalom

1. Wafelman AR, et al. Radio-iodinated MIBG: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Eur J Nucl Med 1994;21:545–59.
2. Weiland DM, Wu J, Brown LE, Manger TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I meta-iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980;21:349–53.
3. Beierwaltes WH. Treatment of neuroblastoma with 131I-mIBG:dosimetric problems and perspectives. Med Pediatr Oncol 1987;15:188–91.
4. Giammarile F, Lumbroso J, Ricard M, Aubert B, Hartmann O, et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma:influence of high dose on tumour site detection. Eur J Nucl Med 1995;22(10):1180–3 (Oct).
5. Hoefnagel CA, Lewington VJ. MIBG therapy. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. vol 2. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 1067–81.
6. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-mIBG. Cancer 2003;97(5):1332–8 (Mar 1).
7. Radiation Protection, European Commission. Radiation protection following iodine-131 therapy (Exposures due to outpatients or discharged inpatients). Radiation Protection 97.
8. Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, et al. Is there a benefit of I-131-mIBG therapy FOR in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? Nuklearmedizin 2006;45(4):145–51.
9. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). Nucl Med Commun 1992;13:513–21.
10. Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC,et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 2007;25(9):1054–60 Mar 20.
11. Royal HD, Pierson JR, Fletcher JW, et al. Procedure guideline for guideline development. J Nucl Med 1996;37:878–81.
12. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, Flower MA, Meller ST, Kemshead JT, et al. Phase I/II study of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. J Clin Oncol 1992;10:1889–96.
13. Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumour and whole-body dosimetry with tumour response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-mIBG. J Nucl Med 2001;42(11):1713–21. Nov.
14. Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose I-131-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005;20 (2):195–9.
15. Weiss B, Vora A, Huberty J, Hawkins RA, Matthay KK. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia following 131I-mIBG therapy for relapsed neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(7):543–7 (Jul).
16. Monsieurs MA, Thierens HM, Vral A, Brans B, De Ridder L, Dierckx RA. Patient dosimetry after I-131-mIBG therapy for neuroblastoma and carcinoid tumours. Nucl Med Commun 2001;22(4):367–74.
1046 Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1039–1047
17. Flux GD, Guy MJ, Beddows R, Pryor M, Flower MA. Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy. Phys Med Biol 2002;47(17):3211–23.
18. Flux GD, Guy MJ, Papavasileiou P, South C, Chittenden SJ, Flower MA, et al. Absorbed dose ratios for repeated therapy of neuroblastoma with I-131 mIBG. Cancer Biother Radiopharm 2003;18(1):81–7.
19. Fielding SL, Flower MA, et al. Dosimetry of iodine 131 metaiodobenzylguanidine for treatment of resistant neuroblastoma:results of a UK study. Eur J Nucl Med 1991;18:308–16.
20. Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, Chittenden S, Partridge M, Lancaster D, et al. Dosimetry for fractionated I131-mIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma:preliminary results. Cancer Biother Radiopharm 2007;22 (1):105–12.

21. Chittenden S, Pratt B, Pomeroy K, Black P, Long C, Smith N, et al. Optimization of equipment and methodology for whole-body activity retention measurements in children undergoing targeted radionuclide therapy. Cancer Biother Radiopharm 2007;22(2):247–53.
22. MIRD Committee of Society of Nuclear Medicine. MIRD Dose Estimate Report No. 5. J Nucl Med 1975;16:587.
23. International Committee on Radiological Protection, ICRP Publication 53, Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, 18, 1–4 (1987).
24. International Committee on Radiological Protection, ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, 21, 1–3 (1991).

A magyar változat kibocsátásának dátuma : 2010.