

Warszawa, dnia 7 listopada 2013 r.

Poz. 45

**OBWIESZCZENIE  
MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 6 listopada 2013 r.

**w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej**

Na podstawie art. 33g ust. 7 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908) ogłasza się, co następuje:

**§ 1.** Ogłasza się wykaz wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej, stanowiący załącznik do obwieszczenia.

**§ 2.** Wzorcowe procedury stosuje się od dnia 1 stycznia 2014 r.

MINISTER ZDROWIA

---

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1607 i Nr 284, poz. 1672).

Załącznik do Obwieszczenia Ministra  
Zdrowia z dnia ..... 2013 r.WYKAZ WZORCOWYCH PROCEDUR RADIOLOGICZNYCH Z ZAKRESU  
MEDYCYNY NUKLEARNEJ

1. Renoscyntygrafia (z ew. testem diuretycznym) .....	3
2. Scyntygrafia statyczna nerek .....	12
3. Oznaczanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej-GFR .....	19
4. Scyntygrafia ślinianek .....	36
5. Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa I-131 ...	42
6. Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego nadczynnego I-131	50
7. Leczenie wola obojętnego olbrzymiego I-131 .....	58
8. Leczenie nadczynności tarczycy u dzieci I-131 .....	64
9. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sr-89 .....	73
10. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sm-153 .....	79
11. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Ra-223 .....	86
12. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Re-186 .....	91
13. Leczenie chorób stawów Y-90 .....	97
14. Leczenie chorób stawów Re-186 .....	102
15. Leczenie chorób stawów Er-169 .....	107
16. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc}$ .....	112
17. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ .....	118
18. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI .....	127
19. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA .....	134
20. Badanie jodochwytności tarczycy .....	140
21. Ocena wychwytu $^{99m}\text{Tc}$ przez tarczycę .....	147
22. Śródoperacyjna detekcja przerzutów raka brodawkowatego tarczycy (RGS) ...	152
23. Scyntygrafia przytarczyc – metoda subtrakcyjna .....	160
24. Scyntygrafia przytarczyc – badanie dwu-fazowe .....	166
25. Badanie przytarczyc techniką SPECT .....	173
26. Śródoperacyjna lokalizacja przytarczyc .....	179
27. Scyntygrafia rdzenia nadnerczy z zastosowaniem $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ MIBG .....	185
28. Scyntygrafia kory nadnerczy z zastosowaniem $^{131}\text{I}$ -Norcholesterolu .....	192
29. Leczenie czerwienicy prawdziwej .....	199
30. Radioimmunoterapia u chorych na chłoniaki .....	204
31. Tomografia PET z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) .....	211
32. Tomografia PET z zastosowaniem $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydów .....	222
33. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ -fluorku sodu .....	232
34. Tomografia PET z zastosowaniem [ $^{18}\text{F}$ ] FLT – 3-deoksy-3[ $^{18}\text{F}$ ]fluorotymidyny (FLT) .....	242
35. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ –fluoro- ethyl- L- tyrozyny ( $^{18}\text{F}$ -FET) .....	249
36. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ -DOPA .....	256
37. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ - i $^{11}\text{C}$ choliny .....	265
38. Tomografia PET z zastosowaniem $^{11}\text{C}$ -octanu .....	274
39. Tomografia PET z zastosowaniem $^{11}\text{C}$ -PIB .....	282
40. Leczenie Nowotworów Pierwotnych/Przerzutów do Wątroby .....	288
41. Leczenie paliatywne zmian przerzutowych do otrzewnej/opłucnej .....	295
42. Leczenie raka tarczycy z zastosowaniem $^{131}\text{I}$ .....	300
43. Leczenie z zastosowaniem $^{131}\text{I}$ -MIBG .....	309

---

<b>44. Oznaczanie efektywnego przepływu osocza przez nerki (KLIRENS ERPF) .....</b>	<b>317</b>
<b>45. Renoscyntygrafia mikcyjna .....</b>	<b>334</b>
<b>46. Scyntygrafia całego ciała (rak tarczycy) .....</b>	<b>343</b>
<b>47. Scyntygrafia motoryki przełyku .....</b>	<b>351</b>
<b>48. Scyntygrafia opróżniania żołądka .....</b>	<b>358</b>
<b>49. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego .....</b>	<b>367</b>
<b>50. Scyntygrafia puli krwi w wątrobie .....</b>	<b>383</b>
<b>51. Scyntygrafia refluksu żołądkowo – przełykowego .....</b>	<b>390</b>
<b>52. Scyntygrafia systemu andrenergicznego serca .....</b>	<b>397</b>
<b>53. Scyntygrafia trójfazowa kośćca .....</b>	<b>408</b>
<b>54. Scyntygrafia uchyłka Meckela .....</b>	<b>419</b>
<b>55. Scyntygrafia układu kostnego (badanie całego ciała) .....</b>	<b>425</b>
<b>56. Scyntygrafia z zastosowaniem <math>^{67}\text{Ga}</math> .....</b>	<b>436</b>
<b>57. Scyntygrafia z zastosowaniem <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-MIBI .....</b>	<b>442</b>
<b>58. Scyntygrafia z zastosowaniem <math>^{201}\text{Tl}</math> .....</b>	<b>450</b>
<b>59. Scyntygraficzna lokalizacja węzła wartowniczego .....</b>	<b>456</b>
<b>60. Terapia izotopowa guzów neuroendokrynych .....</b>	<b>464</b>

## **1. Renoscyntygrafia (z ew. testem diuretycznym)**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena czynności wydzielniczo-wydalniczej nerek.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. I. Frieske, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) ocena funkcji nerek w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób układu moczowego oraz anomalii rozwojowych nerek i dróg moczowych;
- 2) diagnostyka uropatii i nefropatii zaporowej;
- 3) wstępna diagnostyka nadciśnienia tętniczego;
- 4) ocena nerki przeszczepionej.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Renoscyntygrafia należy do podstawowych metod diagnostycznych umożliwiających ocenę czynności każdej z nerek oddzielnie poprzez badanie jej funkcji klirensowej (zdolności do wychwytywania z krwi podanego radiofarmaceutyku), transportowej (sprawność nerki w zakresie przemieszczania wychwyconego radiofarmaceutyku przez mięsz i przekazywania go do dróg moczowych) oraz wydalniczej (odpływ moczu z nerki do pęcherza moczowego).

Renoscyntyografię wykonuje się po dożylnym podaniu radiofarmaceutyków:

- 1) które podlegają filtracji kłębkowej:  $^{99m}\text{Tc}$ -Dietylenotriaminopentaocjan ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA), bądź
- 2) ulegają głównie sekrecji kanalikowej:  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltryglicyna ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>),  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethylenedicysteina ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC),  $^{123,131}\text{I}$  - Hippuran.

Radiofarmaceutyki kanalikowe są korzystniejsze do oceny funkcji nerek ze względu na niższą aktywność tła pozanerkowego i wyższy wskaźnik ekstrakcji w nerce.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA jest radiofarmaceutykiem z wyboru jeśli celem badania jest ocena filtracji kłębkowej, np. po przeszczepie nerki, bądź w kłębkowych zapaleniach nerek.

Wynik renoscyntygrafii składa się z serii obrazów obejmujących nerki, moczowody i pęcherz moczowy oraz z krzywych renograficznych, które odzwierciedlają zmiany zawartości radiofarmaceutyku w nerkach zarejestrowanych w funkcji czasu.

W 2000 r. Komitet Pediatryczny Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej opracował wytyczne dotyczące standardowej i diuretycznej renoscyntygrafii u dzieci [1,2]. Zalecono, aby ilościową ocenę funkcji wychwytowej nerek (klirensu) oznaczać na podstawie analiz próbek krwi pobranych od pacjenta, ponieważ parametry uzyskiwane na podstawie danych scyntygraficznych są obarczone znacznym błędem.

Jakościową oraz pólnościową ocenę funkcji wychwytowej należy analizować w przedziale czasowym od 1 do 2 minuty po podaniu radiofarmaceutyku (po tym czasie część radioznacznika opuszcza już przestrzeń naczyniową) [2]. Przyrost radioaktywności mierzony w tym czasie nad nerkami pozwala oszacować procentowy udział każdej z nerek w całkowitej ich czynności. Obrazy zarejestrowane do dwóch minut zawierają dużą komponentę tła pozanerkowego, co wymaga wprowadzenia korekty poprzez odjęcie aktywności sąsiednich

tkanek i dużych naczyń; pozostałą część komponenty naczyniowej można wyeliminować poprzez wprowadzenie korekty opracowanej przez Patlaka-Rutlanda [3]. Stosowanie obu metod w opracowaniu badania jest zasadne głównie w przypadku zastosowania radiofarmaceutyków kłębkowych ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ), charakteryzujących się niskim wskaźnikiem ekstrakcji w nerkach [4].

Dodatkowo w oparciu o metodę Patlaka-Rutlanda możliwe jest uzyskanie obrazów parametrycznych, które stanowią cenne uzupełnienie renoscyntygrafii, pozwalając na lepszą detekcję zaburzeń regionalnej funkcji wychwytowej nerek niż w badaniu konwencjonalnym [5,6].

Funkcja transportowa nerki jest oceniana na podstawie renoscyntygrafii poprzez analizę krzywej renograficznej. Czas osiągnięcia maksymalnej amplitudy krzywej renograficznej (Tmax), zależy (przy swobodnym odpływie moczu) od sprawności transportowej mięszu (faza wydzielania). Szybkość spadku radioaktywności (faza przewagi wydalania) jest wyrazem przemieszczania się radioaktywnego moczu z układu kielichowo-miedniczkowego nerki do pęcherza. Zależy ona od drożności dróg moczowych, od pojemności układu kielichowo-miedniczkowego oraz od stopnia nawodnienia pacjenta. Na istotne opóźnienie wydalania radiofarmaceutyku wskazuje kumulacyjny charakter krzywej renograficznej. W tych przypadkach należy rozważyć wykonanie testu diuretycznego z podaniem Furosemidu. Ocenę drenażu po podaniu diuretyku przeprowadza się w oparciu o analizę sekwencyjnych obrazów nerek oraz krzywej renograficznej. W przypadku braku przeszkody w odpływie moczu podanie diuretyku powoduje sprawny odpływ radiofarmaceutyku zalegającego w układzie kielichowo – miedniczkowym.

Dodatkowych informacji dostarczają ilościowe metody dekonwolucji krzywych renograficznych [7,8,9]. Spośród kilku ilościowych parametrów otrzymanych metodą dekonwolucji najbardziej przydatne są wartości czasów przejścia przez całą nerkę (MTT) oraz przez mięsz nerkowy (PTT). Dotychczas nie wyznaczono jednak wiarygodnych wartości normatywnych dla MTT i PTT.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka

promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem stosowanie radiofarmaceutyków:  $^{99m}\text{Tc-EC}$ ,  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  i  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  nie wymaga przerywania karmienia piersią, pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu) (ICRP Publ.106). Dla pewności można zalecić pominięcie jednego karmienia (przerwa 4-godzinna) (ICRP Publ.106).

Natomiast użycie radiofarmaceutyku  $^{123}\text{I-OIH}$  wymaga przerywania karmienia na okres 12 godzin (ICRP Publ.106).

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy określić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym równoległo-otworowym ogólnego stosowania. Nie zaleca się stosowania kolimatorów wysokorozdzielczych – zmniejszają one czułość gamma kamer, co może wymagać podania pacjentom wyższych aktywności radiofarmaceutyków, a tym samym zwiększać ich narażenie na promieniowanie.

Badanie pacjentów dorosłych wymaga kamery o dużym polu widzenia, natomiast do badań dzieci może być stosowana kamera o mniejszym polu widzenia. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może wykonywać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika - przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

W przypadku związków znakowanych  $^{99m}\text{Tc}$  – nie stwierdzono.

W przypadku stosowania  $^{131}\text{I}$ -OIH nie należy stosować leków moczopędnych przed badaniem – furosemid wpływa na wydalanie  $^{131}\text{I}$ -OIH (co może spowodować zafalszowanie wyników badania).

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niedostateczne nawodnienie pacjenta może zafalszować interpretację badania;
- 2) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłowe wyznaczenie zarysów nerek na scyntygramie.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Konieczne jest nawodnienie pacjenta. Niemowlęta powinny otrzymać dodatkową porcję pokarmu płynnego, dzieci starsze i dorośli powinni wypić około 250–500ml płynu.

Bezpośrednio przed badaniem pacjenci muszą opróżnić pęcherz moczowy.

U niemowląt i małych dzieci konieczna jest wymiana pieluchy.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

W przypadku podejrzenia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego wskazane jest wykonanie badania renoscyntygraficznego z testem kaptoprilowym.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Gordon I., Colarinha P., Fettich J., Fischer S., Frökier J., Hahn K., Kabasakal L., Mitjavila M., Olivier P., Piepsz A., Porn U., Sixt R, van Velzen J.; Guidelines for standard and diuretic renography in children. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med. 2001, 28:BP21–30;
- 2) Prigent A., Cosgriff P. i inni; Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from renogram. International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides In Nephrourology. Semin Nucl Med 1999,29:146–159;
- 3) Rutland M.D.; A comprehensive analysis of renal DTPA studies. I. Theory and normal values. Nucl Med. Commun 1985, 6:11–20;

- 4) Peters A.M., Gordon I., Evans K. i inni; Background in the  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA renogram: analysis of intravascular and extravascular components. *Am J Physiol Imaging* 1987, 2:67-71;
- 5) Surma M.J., Anderson P.; The functional imaging of kidney clearance I. Methodology. *Probl. Med. Nukl.* 1993;7:185-198;
- 6) Frieske I., Surma M.J., Rogozińska-Zawiślak A. i inni.; Parametric clearance kidney scintigrams; diagnostic potential in diabetes. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10: 16-20;
- 7) Groothedde R.T.; The individual kidney function. A comparison between frame summation and deconvolution. *Nucl Med Commun* 1985, 6:513-518;
- 8) Samal M., Nimmon C.C., Britton K.E. i inni; Relative renal uptake and transit time measurements using functional factor images and fuzzy regions of interest. *Eur J Nucl Med* 1998, 25:48-5;
- 9) Durand E., Blafox M.D., Britton K.E., Carlsen O., Cosgriff P., Fine E., Fleming J., Nimmon C., Piepsz A., Prigent A., Samal M.; International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN). International Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology (ISCORN) consensus on renal transit time measurements. *Semin Nucl Med.* 2008;38:82-102;
- 10) Dynamic renal radionuclide studies – British Nuclear Medicine Society. Zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej. [www.bnms.org.uk](http://www.bnms.org.uk) ;
- 11) Practice guideline for the performance of adult and pediatric renal scintigraphy. American College of Radiology;
- 12) Prigent A., Cosgriff P., Gates G.F., Granerus G., Fine E.J., Itoh K., Peters M., Piepsz A., Rehling M., Rutland M., Taylor A.; Consensus report on quality control of quantitative measurement of renal function obtained from the renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol. XXIX, No 2, 1999: 146-159;
- 13) Shulkin B.I., Mandell G.A., Cooper J.A., Leonard J.C., Majd M., Parisi M.T., Sfakianakis G.N., Balon H.R., Donohoe K.J.; Procedure guideline for diuretic renography in children 3.0. *J Nucl Med* 36; 3: 162-168;
- 14) Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1988;
- 15) Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998;
- 16) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009;
- 17) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 18) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Renoscyntygrafia (z ew. testem diuretycznym)** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

- 1)  $^{99m}\text{Tc}$ -EC – po dożylnym podaniu wydzielany jest w 20-30% drogą przesączania kłębkowego (przez kanaliki proksymalne), a w około 70-80% drogą sekrecji kanalikowej. Preparat jest wydalany z organizmu: około 70% po około 40 minut oraz około 95% po 1,5 godziny od podania dożylnego;
- 2)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA – po podaniu dożylnym kompleks jest szybko usuwany z krwi przez kłębki nerkowe. Nie jest wydalany ani resorbowany przez kanaliki nerkowe, nie jest



też usuwany przez inne narządy. Jego całkowita eliminacja z organizmu trwa około 24 godzin;

- 3)  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 – wydzielany jest w 90% przez kanaliki proksymalne nefronów, a w niewielkim stopniu w kłębkach nerkowych (do 10%). Po 30 minutach – 70%, a po 3 godzinach – około 95% podanego radiofarmaceutyku jest eliminowane z ustroju;
- 4)  $^{123}\text{I}$ -OIH – po dożylnym podaniu wydzielany jest w 20% przez kłębki nerkowe a około 80% przez kanaliki proksymalne. 50–75% związku ulega eliminacji w ciągu 25 minut, a 90–95% w ciągu 8 godzin.

## 2. Dane dozymetryczne.

- 1) Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci:

### a) $^{99m}\text{Tc}$ -EC:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,095	0,12	0,17	0,22	0,30
Macica	0,011	0,013	0,020	0,024	0,026
Jajniki	0,0049	0,0062	0,009 0	0,011	0,012
Dolny odcinek jelita grubego	0,0052	0,0063	0,009 6	0,011	0,012
Nerki	0,0034	0,0041	0,005 9	0,0085	0,0140
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	<b>0,018</b>

### b) $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,062	0,078	0,097	0,095	0,17
Macica	0,0079	0,0095	0,013	0,013	0,022
Jajniki	0,0042	0,0053	0,006 9	0,0078	0,013
Dolny odcinek jelita grubego	0,0043	0,0053	0,007 3	0,0077	0,013
Nerki	0,0039	0,0047	0,006 7	0,0096	0,0170
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0049</b>	<b>0,0062</b>	<b>0,008 2</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,016</b>

### c) MAG3:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,11	0,14	0,17	0,18	0,32
Macica	0,012	0,014	0,019	0,019	0,031

Jajniki	0,0054	0,0069	0,008	0,0087	0,014
Dolny odcinek jelita grubego	0,0057	0,0070	0,0092	0,0087	0,014
Nerki	0,0034	0,0042	0,0059	0,0084	0,0150
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0070</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,022</b>

d)  $^{123}\text{I}$ -OIH:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,20	0,25	0,37	0,55	1,0
Macica	0,017	0,021	0,035	0,053	0,092
Jajniki	0,0073	0,009	0,014	0,021	0,036
Dolny odcinek jelita grubego	0,0075	0,0098	0,015	0,022	0,039
Nerki	0,0064	0,0079	0,011	0,016	0,029
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	<b>0,043</b>	<b>0,078</b>

Uwaga: Radiofarmaceutyki znakowane jodem zazwyczaj zawierają wolne jodki, co powoduje zwiększenie narażenia tarczycy.

Uwaga (dotyczy wszystkich radiofarmaceutyków stosowanych do renoscyntygrafii): Przyjmowanie w dniu badania większej ilości płynów przyspiesza eliminację radiofarmaceutyku z ustroju pacjenta, co może wpłynąć na obniżenie dawek pochłoniętych, zwłaszcza dla pęcherza moczowego.

W przypadku obniżonej wydolności nerek dawka pochłonięta przez nerki może wzrosnąć kilkakrotnie. W uropatii zaporowej narażenie nerki może wzrosnąć o 2 rzędy wielkości, a dawki efektywne o około 50% w porównaniu z danymi zawartymi w powyższych tabelach.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyki:

Dostępne radiofarmaceutyki:

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltrójglicyna ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Etylenodicysteina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

$^{123}\text{I}$ -Hipuran

#### Izotopy:

Technet-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Iod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) – tylko dla Hipuranu

#### Preparaty:

MAG<sub>3</sub> (Mercaptoacetyloglicyloglicyloglicyna – Mercaptoacetylotrójglicyna)

EC (N,N'-Etylenodicysteina)

DTPA (sól sodowa kwasu dietylenotriaminopięciooctowego)

OIH (orto-jodohipuran)

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawu do znakowania danego radiofarmaceutyku (EC, MAG<sub>3</sub> lub DTPA) technetem-99m.

$^{123}\text{I}$ -Hipuran jest dostarczany jako preparat gotowy do podania pacjentowi.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) **akwizycja dynamiczna:** po podaniu radiofarmaceutyku w roztworze 0,9% NaCl, w postaci bolusa;
- 2) **aktywność radiofarmaceutyku:**

$^{99m}\text{Tc-EC}$	–	90–120MBq
$^{99m}\text{Tc-DTPA}$	–	70–200MBq
$^{99m}\text{Tc-MAG3}$	–	70–185MBq
$^{123}\text{I-OIH}$ (hipuran)	–	20–75MBq
- 3) **sposób podania:** podanie dożylnie;
- 4) **czas rozpoczęcia akwizycji:** w momencie podania;
- 5) **pozycja pacjenta:** leżąca, na wznak, zapewniająca maksymalne zrównanie głębokości położenia nerek. Jeżeli rozdzielcza funkcja nerek ma być wyznaczona metodą Patlaka–Rutlanda, pole widzenia razem z radiofarmaceutykiem. Metodę uważa się za dopuszczalną, chociaż wiąże się ona z podawaniem diuretyku niezależnie od istnienia lub braku procesu zaporowego.

**5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Przed przystąpieniem do opracowania badania obrazu należy wyświetlić na monitorze. Pozwala to na wykrycie ewentualnego poruszenia się pacjenta. Jeżeli występują artefakty ruchowe, należy je skorygować dostępnymi metodami i zweryfikować ponownie otrzymane dane. Jeżeli artefakty ruchowe uniemożliwiają uzyskanie wiarygodnych krzywych, należy rozważyć powtórzenie badania.

- 1) krzywe:
  - a) uzyskanie krzywych renograficznych wymaga wyznaczenia odpowiednich obszarów zainteresowania: znad obu nerek i tła pozanerkowego: powinno obejmować, poza nerkami także serce,
  - b) **zakres obrazowania:** okolice nerek (ewentualnie pęcherza moczowego lub serca, w zależności od stosowanego protokołu badania),
  - c) **projekcje:** tylna (PA); nerka położona w miednicy może wymagać akwizycji również w projekcji przedniej (AP);
- 2) parametry akwizycji:
  - a) **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128 lub 64×64,
  - b) **zoom:** 1 – 1,5 w zależności od rozmiarów ciała pacjenta,
  - c) **czas rejestracji obrazów:** seria 20 obrazów rejestrowanych przez 20 minut.

W przypadku podania furosemidu po zakończeniu badania podstawowego dodatkowo rejestruje się obrazy w czasie 10 do 15 minut.

- 3) test diuretyczny wymaga podania furosemidu w dawce 0,5mg/kg masy ciała pacjenta (nie więcej niż 40mg).  
Diuretyk może być podany:

- a) po zakończeniu badania podstawowego (jeżeli przebieg badania sugeruje możliwość istnienia uropatii zaporowej); lekarz podejmuje decyzję o podaniu diuretyku na podstawie analizy obrazów scyntygraficznych i krzywych renograficznych;
- b) razem z radiofarmaceutykiem; metodę uważa się za dopuszczalną, chociaż wiąże się ona z podawaniem diuretyku niezależnie od istnienia lub braku procesu zaporowego.

Obszary zainteresowania znad nerek powinny być wykreślone w oparciu o obraz sumacyjny z fazy wychwytu radiofarmaceutyku (60–120 sekund). Obszary te powinny obejmować całe nerki, łącznie z miedniczkami (UKM), obszar tła pozanerkowego może mieć kształt prostokątny, eliptyczny lub może stanowić cienki pasek otaczający nerkę w odległości około 2 pikseli (w celu wyeliminowania promieniowania rozproszonego z nerki), jeżeli rozdzielcza funkcja nerek ma być określona metodą Patlaka-Rutlanda należy wyznaczyć także obszar zainteresowania znad serca.

Następnie z wszystkich obszarów generuje się krzywe z całego badania (łącznie z częścią po podaniu furosemidu, jeżeli przeprowadzano test diuretyczny). Ocenie podlegają krzywe nerkowe skorygowane, po odjęciu zliczeń pochodzących z tła pozanerkowego (wymaga to normalizacji zliczeń z tła do wielkości obszarów nerkowych);

4) ilościowa ocena rozdzielczej funkcji nerek:

- a) metoda całkowita – jako miarę udziału nerki przyjmuje się pole pod odpowiadającą jej krzywą w fazie wychwytu radiofarmaceutyku (w czasie od 60 do 120 sekund),
- b) metoda Patlaka-Rutlanda – umożliwia eliminację pozostałej aktywności pochodzącej z ukrwienia nerki. Jako miarę rozdzielczej funkcji nerki przyjmuje się średnie nachylenie rosnącej części skorygowanej (po odjęciu zliczeń z tła pozanerkowego) krzywej nerkowej, podzielonej przez wartości całki oznaczonej, liczonej od wstrzyknięcia radiofarmaceutyku do danego momentu, z krzywej obrazującej wzrost aktywności we krwi (wyznaczonej znad serca).

Metoda całkowita zalecana jest dla radiofarmaceutyków o wysokim współczynniku ekstrakcji z krwi ( $^{99m}\text{Tc-EC}$ ,  $^{99m}\text{Tc-MAG}$ ,  $^{123}\text{I-OIH}$ ), ze względu na swą prostotę oraz wystarczającą dokładność, chociaż metoda Patlaka-Rutlanda może także być stosowana. Natomiast metoda Patlaka-Rutlanda skuteczniej eliminuje aktywność pochodzącą z ukrwienia nerki i powinna być stosowana w przypadku  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , charakteryzującego się niskim współczynnikiem ekstrakcji (około 20%), szczególnie w przypadkach małego udziału jednej z nerek w ich sumarycznej funkcji.

5) obrazy:

Należy utworzyć obraz fazy wychwytu radiofarmaceutyku pomiędzy 60 i 120 sekundą badania oraz sekwencje obrazów (60 lub 120 sekundowych) z całego badania (łącznie z testem diuretycznym, jeżeli był wykonywany).

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Standardowo badanie wykonuje się w projekcji PA.

Wizualna analiza krzywych renograficznych polega na ocenie ich symetrii oraz przebiegu.

Względny udział każdej z nerek w całkowitym wychwycie radiofarmaceutyku powinien mieścić się w granicach 42%–58%; wartości <42% świadczą o jednostronnym zmniejszeniu ilości czynnego miąższu. Udziały nerek w ogólnej ich funkcji powinny być jednak interpretowane w kontekście klinicznym, mają one charakter względny: wartości procentowe mieszczące się w granicach prawidłowych mogą występować w przypadku obustronnego uszkodzenia nerek i/lub w przebiegu przewlekłej niewydolności. W przypadku nerki nietypowo położonej relatywny udział powinien być oszacowany z projekcji przedniej i tylnej (badanie wykonywane przy użyciu kamery dwugłowicowej).

Łącznie z analizą krzywych renograficznych, wizualnej ocenie powinna być poddana sekwencja zarejestrowanych scyntygramów.

Należy zwrócić uwagę na położenie, wielkość i kształt nerek oraz na jednorodność rozmieszczenia radiofarmaceutyku w miąższu w czasie od 60 do 120 sekundy od początku badania. Obraz ten przedstawia regionalną funkcję miąższu nerek i może ujawnić nieprawidłowości jego czynności. Ponadto, należy wzrokowo ocenić udział każdej z nerek w ich globalnej funkcji, a następnie porównać wyniki z oceną ilościową.

W dalszej fazie badania należy ocenić jakość odpływu radiofarmaceutyku z moczem do pęcherza moczowego. W przypadku retencji znacznika w układzie kielichowo–miedniczkowym widocznej na scyntygramach, bądź nieprawidłowej krzywej w fazie wydalniczej konieczne jest wykonanie testu diuretycznego po dożylnym podaniu furosemidu.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny, który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku, dla celów poglądowych, należy dołączyć wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **2. Scyntygrafia statyczna nerek**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie nieprawidłowości w zakresie rozmieszczenia czynnego miąższu nerkowego.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. I. Frieske, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) ocena miąższu nerek w ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek;
- 2) wykrywanie blizn pozapalnych w nerkach;
- 3) diagnostyka anomalii rozwojowych nerek (m.in. wykrywanie nerki nietypowo położonej);
- 4) diagnostyka różnicowa pseudoguzów z litymi guzami nerek;
- 5) dokładna ocena względnej rozdzielczej funkcji nerek;
- 6) wykrywanie i lokalizacja niewielkiej (śladowej) ilości czynnego miąższu nerki (m.in. ocena nerki nieczynnej radiologicznie).

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Scyntygrafia statyczna nerek dostarcza informacji o funkcji mięszu nerek, pozwala na ocenę ich lokalizacji, wielkości i kształtu. Jest najlepszą metodą oceny rozdzielczej (względnej) funkcji nerek.

Optymalnym radiofarmaceutykiem dla statycznego obrazowania nerek jest kwas dimerkaptobursztynowy znakowany  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA). Radiofarmaceutyk ten po dożylnym podaniu wykazuje silne powinowactwo do kory nerkowej, jest wychwytywany przez komórki kanalików bliższych nefronów i gromadzi się tylko w czynnościowo sprawnym mięszu. Jego wydzielanie do moczu jest znikome. Aktywność radiofarmaceutyku w nerkach w czasie badania nie ulega istotnym zmianom, co umożliwia wykonanie zarówno statycznych scyntygramów płaszczyznowych w różnych projekcjach, jak i zarejestrowanie ich techniką SPECT. Dla oceny mięszowych ubytków w nerkach preferowane są techniki płaszczyznowe. Nie ma jednoznacznego stanowiska co do przydatności technik SPECT ze względu na większe ryzyko pojawienia się obrazów fałszywie dodatnich [1,2].

Zasadniczym celem dla przeprowadzenia scyntygrafii statycznej nerek przy użyciu  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA jest wykrycie zmian chorobowych w mięszu związanych z infekcjami układu moczowego. Badanie jest „złotym standardem” w detekcji ubytków w mięszu nerkowym, mogących odpowiadać bliznom [3].

W październiku 2009r. Komitet Pediatryczny Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej opracował wytyczne do badania scyntygrafii nerek u dzieci przy użyciu  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA [4]. Informacje zawarte w tym dokumencie dotyczyły głównie izotopowej diagnostyki zapaleń nerek.

Scyntygrafia statyczna nerek wykonana po 6 miesiącach od wystąpienia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek jest obecnie metodą z wyboru w ocenie ewentualnych „szkod nerkowych” [5,6,7,8]. Defekty korowe potwierdzone badaniem izotopowym odzwierciedlają zwykle trwale zmiany w nerkach [9].

W diagnostyce ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek brak jednoznacznych danych co do zasadności wykonywania scyntygrafii statycznej nerek. Podkreśla się prognostyczną wartość scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA w celu wyselekcjonowania grupy pacjentów zagrożonych powstawaniem blizn nerkowych [10]. Istnieje też pogląd, że wykonywanie scyntygrafii z użyciem DMSA w ostrej fazie nie jest konieczne, ponieważ około 50% widocznych ubytków w gromadzeniu znacznika ma charakter przejściowy, z tendencją do zanikania w czasie [11].

W porównaniu z badaniami morfologicznymi (ultrasonografia, dożylna urografia kontrastowa) scyntygrafia statyczna nerek charakteryzuje się większą czułością w wykrywaniu zmian zarówno w ostrym, jak i w przewlekłym odmiedniczkowym zapaleniu nerek [6,7,10,12]. Wykryte defekty korowe w badaniu izotopowym nie są swoiste i nie zawsze są wynikiem zapaleń. Nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku może wynikać z odmienności budowy anatomicznej nerki (zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego, budowa „płatowa”) oraz w innych ogniskowych schorzeniach nerek (torbiel, ropień, guz nowotworowy). W wielu przypadkach konieczne jest zatem zestawienie wyniku badania z badaniem ultrasonograficznym (ew. innymi badaniami morfologicznymi), które umożliwią właściwą interpretację scyntygramu.

Scyntygrafia statyczna nerek potwierdza obecność psedoguzów (odcinkowego poszerzenia warstwy korowej, „garbu” nerki), które charakteryzują się wyraźnym wychwytem radiofarmaceutyku, co odróżnia je od zmian chorobowych, takich jak: torbiel, guz nowotworowy, ropień lub krwiak, manifestujących się na scyntygramach jako ogniska „zimne” [13].

Badanie izotopowe po zastosowaniu  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, w odróżnieniu od metod diagnostyki morfologicznej, charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu i lokalizacji nerki małej, ektopowo położonej, szczególnie w przypadku jej znacznej dysfunkcji. Umożliwia wybranie regionu zainteresowania dla TK w diagnostyce przedoperacyjnej [14].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym, stosowanie radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA nie wymaga przerywania karmienia piersią pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu).

Dla pewności można zalecić pominięcie 1 karmienia (przerwa 4-godzinna) [25].

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, lub typu SPECT, lub typu SPECT/CT, z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo – otworowym (Low Energy High Resolution).

W przypadku badań małych dzieci możliwe jest stosowanie kolimatora powiększającego, np. „pinhole”.

Badanie pacjentów dorosłych wymaga kamery o dużym polu widzenia, natomiast do badań dzieci może być stosowana kamera o mniejszym polu widzenia. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT/CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika - przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej).

Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłowe wyznaczenie zarysów nerek na scyntygramie.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**



Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się niewielkie nawodnienie pacjenta.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Rossleigh M.A.; The interrenicular septum. A normal anatomical variant seen on DMSA SPECT. *Clin Nucl Med* 1994; 19:953–955;
- 2) De Sadeleer C., Bossuyt A., Goes E. i inni.; Renal technetium-<sup>99m</sup>Tc-DMSA SPECT in normal volunteers. *J Nucl Med* 1996; 37:1346–1349;
- 3) MacKenzie J.R.; DMSA – the new 'gold standard'. *Nucl Med Commun.* 1990; 11:725–6;
- 4) Piepsz A., Colarinha P., Gordon I. i inni.; Guidelines for <sup>99m</sup>Tc-DMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28 (3):37–41;
- 5) Fouzas S., Krikelli E., Vassilakos P., Gkentzi D., Papanastasiou D.A., Salakos C.; DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics.* 2010 Sep; 126(3):e513–9. Epub 2010 Aug 2;
- 6) Benador D., Benador N., Slosman D.O. i inni.; Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124:17–20;
- 7) Farnsworth R.H., Rossleigh M.A., Leighton D.M. i inni.; The detection of reflux nephropathy in infants by Tc-<sup>99m</sup> DMSA studies. *J Urol* 1991; 145:542–546;
- 8) Mandel G.A., Egli D.F., Gilday D.L. i inni.; Procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children. *J Nucl Med* 1997; 38: 1644–1646;
- 9) Piepsz A., Blaufox M.D., Gordon I. i inni.; Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1999; 2; 160–174;
- 10) Bjorgvinsson E., Majd M., Egli K.D.; Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-<sup>99m</sup> DMSA scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1991; 157:539–543;
- 11) Stokland E., Hellström M., Jacobsson B. i inni.; Renal damage one year after first urinary tract infection: role of DMSA scintigraphy. *J Pediatr* 1996; 129:815–820;
- 12) Moorthy I., Wheat D., Gordon I.; Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:153–6;
- 13) Vitti R.A., Maurer A.H.; Single photon emission computed tomography and renal pseudotumor, *Clin Nucl Med* 10 (1985), pp. 501–503;
- 14) Bozorgi F., Connolly L.P., Bauer S.B., Neish A.S., Tan P.E., Schofield D., Treves S.T.; Hypoplastic dysplastic kidney with a vaginal ectopic ureter identified by technetium-<sup>99m</sup>-DMSA scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998; 39:113–5;
- 15) Piepsz A., Blaufox M.D., Gordon I., Hahn K., Olivier P., Roca I., Sixt R., van Velzen J.; Guidelines on <sup>99m</sup>Tc-DMSA scintigraphy in children. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001;28(3):BP37–41. 2001. Wersja uaktualniona: Strona internetowa Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej: [www.eanm.org](http://www.eanm.org);

- 16) Mandel A.E., Eggl D.F., Gilday D.L., Heyman S., Leonard J.C., Miller J.H., Nadel H.R., Treves S.T.; J Nucl Med 1997; 38: 1644–1646. Wersja uaktualniona: strona internetowa Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej: [www.snm.org](http://www.snm.org);
- 17) Practical guidelines for the performance of adult and pediatric renal scintigraphy. Strona internetowa American College of Radiology: [www.acr.org](http://www.acr.org);
- 18) Renal Cortical Scintigraphy (DMSA) – British Nuclear Medicine Society. Strona internetowa [www.bnms.org.uk](http://www.bnms.org.uk);
- 19) Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1988;
- 20) Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998;
- 21) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009;
- 22) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 23) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia statyczna nerek** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA jest transportowany głównie przez białka osocza. Radiofarmaceutyk jest wychwytywany przez komórki kanalików bliższych nefronu bezpośrednio z naczyń krwionośnych okołokanalikowych. Po 3 godzinach od dożylnego podania u osoby zdrowej w każdej z nerek gromadzi się około 18%, a po 6 godzinach – około 20% podanej aktywności. Poza gromadzeniem w nerkach obserwuje się nieznaczne gromadzenie w wątrobie.

U osób zdrowych po 3 godzinach wydalane jest z moczem 16–24%, a po 6 godzinach – 22–30%  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA.

U pacjentów z chorobami nerek wydalanie produktów radiofarmaceutycznych jest wolniejsze.

#### **2. Dane dozymetryczne**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [21].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	0,18	0,22	0,30	0,43	0,76
Pęcherz moczowy	0,018	0,023	0,029	0,031	0,057
Nadnercza	0,012	0,016	0,024	0,035	0,060
Trzustka	0,013	0,017	0,026	0,038	0,061
Wątroba	0,0097	0,012	0,018	0,025	0,041
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0088</b>	<b>0,011</b>	<b>0,015</b>	<b>0,021</b>	<b>0,037</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA

Do badań scyntygraficznych nerek (scyntygrafia statyczna) wykorzystuje się kilka preparatów gromadzących się w korze nerek.

W Polsce dostępny handlowo jest preparat o nazwie DMSA.

**Izotop:**Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )**Preparat:**

DMSA (sól sodowa kwasu 2,3-dwumerkaptobursztynowego)

**Preparatyka**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania DMSA technetem-99m.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 75 do 150MBq (dzieci odpowiednio mniej),
- **sposób podania:** podanie dożylnie,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** 2–3 godziny po iniekcji radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak zapewniająca maksymalne zrównanie głębokości położenia nerek pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolice nerek,
- **projekcje:** tylna (PA) oraz ewentualnie dodatkowo przednia (AP) i obie tylno-skośne;

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
- **zoom:** 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na liczbę zliczeń w obrazach: Projekcja tylna: co najmniej 300 000, ew. dodatkowo: projekcje skośne, co najmniej 150 000, proj. przednia – co najmniej 150 000. W przypadku stosowania kolimatora „pinhole” należy zarejestrować co najmniej 100 000 zliczeń;

2) Scyntygrafia techniką SPECT lub SPECT-CT:

Nie osiągnięto do tej pory konsensusu w kwestii wartości diagnostycznej scyntygrafii statycznej nerek wykonywanej techniką SPECT.

Przeprowadzenie badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym –  $360^{\circ}$  (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^{\circ}$ ). Stosowany kolimator – wysokorozdzielczy. Badanie może wymagać podania radiofarmaceutyku o większej aktywności w porównaniu z badaniem planarnym.

Badanie techniką SPECT może być źródłem wyników fałszywie dodatnich.

**5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Wyliczenie udziału każdej z nerek w ich całkowitej funkcji odbywa się poprzez:

- 1) obrysowanie nerek w celu utworzenia obszarów zainteresowania zawierających zliczenia z obu nerek;

- 2) odjęcie zliczeń pochodzących z „tła” pozanerkowego poprzez wyznaczenie jego wielkości z obszaru leżącego blisko nerek;
- 3) wyliczenie udziału każdej z nerek na podstawie stosunku zliczeń zgromadzonych w każdej z nich (po odjęciu tła znormalizowanego do wielkości obszarów nerkowych) do sumarycznych zliczeń z obu nerek.

Korekta pochłaniania promieniowania w ciele pacjenta nie jest konieczna, z wyjątkiem nerki położonej ektopowo. W tej sytuacji, w celu wyeliminowania efektu pochłaniania promieniowania należy wyliczyć udział nerek jako średnią geometryczną z udziałów w projekcjach przedniej i tylnej.

W przypadku, gdy jedna z nerek położona jest w miednicy, udział obu nerek w sumarycznej funkcji obarczony jest znacznym błędem wynikającym z silnego pochłaniania promieniowania przez kości miednicy.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wzrokowo ocenia się położenie, wielkość i kształt nerek oraz jednorodność rozmieszczenia radiofarmaceutyku w mięszu. Wysycenie części zewnętrznej nerki jest większe niż części wewnętrznej.

W przypadku stwierdzenia ubytków korowych ocena powinna uwzględniać ich liczbę, wielkość i położenie, a także deformację zarysów nerki.

Analiza ilościowa polega na ocenie względnej czynności rozdzielczej nerek. Prawidłowe wartości wychwyty powinny mieścić się w granicach od 45 do 55%. Wartości <45% świadczą o jednostronnym zmniejszeniu ilości czynnego mięszu.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

1. wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
2. do wyniku, dla celów poglądowych, należy dołączyć wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

### **3. Oznaczanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej-GFR**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ilościowa ocena przesączania kłębuszkowego w nerkach.

#### **2. Autorzy.**

dr n. przyr. Marian J. Surma, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk,  
dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr J. Kapuściński, dr n. med. M. Bieńkiewicz

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Oznaczenie GFR jest szczególnie przydatne dla:

- 1) oceny i monitorowania sprawności nerek w przewlekłych glomerulopatiach;
- 2) wyznaczenia dawki cytostatyku o działaniu nefrotoksycznym w chemioterapii [1];
- 3) monitorowania funkcji nerek u pacjentów przyjmujących leki, które mogą wywoływać uboczne działanie neurotoksyczne;
- 4) oznaczenia funkcji pojedynczej nerki (każdej nerki osobno) w różnych sytuacjach klinicznych (np. zakażeniach dróg moczowych, jedno- lub obustronnym wodonerczu, obecności małej nerki i in.) zestawieniu z pomiarami względnej funkcji nerek na podstawie statycznej lub dynamicznej scyntygrafii nerek;
- 5) oceny funkcji nerek potencjalnego dawcy narządu do przeszczepu;
- 6) detekcji uszkodzeń nerek u pacjentów, u których:
  - a) wyniki oznaczeń kreatyniny w surowicy mogą być zawodne,
  - b) zmniejszenie funkcji nerki może prowadzić do groźnych następstw (np. w przypadku pojedynczej nerki, choroby naczyń nerkowych),
  - c) oznaczenie klirensu kreatyniny jest trudne lub niemożliwe z powodu braku możliwości współpracy ze strony pacjenta przy przeprowadzaniu badania;
- 7) w przypadku podejrzenia uszkodzenia nerek, mimo prawidłowego poziomu kreatyniny w osoczu.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Wartości klirensów narządowych są miernikami, które jednoznacznie określają sprawność narządu oczyszczającego krew z produktów przemiany materii. Na ogół wartości klirensów podawane są w  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , a wartość oznaczona informuje w jakiej objętości osocza znajdowała się substancja oddzielona przez narząd w ciągu 1 minuty.

Z tak rozumianego pojęcia klirensu wynika, że jego wartość odnosi się do:

- 1) narządu, który oczyszcza osocze;
- 2) produktu przemiany materii albo związku wprowadzonego do osocza, który jest wychwytywany przez narząd.

Klasyczne laboratoryjne metody oznaczania klirensów nerkowych wymagają utrzymania stałego stężenia związku w osoczu na względnie wysokim, oznaczalnym za pomocą metod kolorymetrycznych, stężeniu oraz wyznaczenia ilości (masy) związku oddzielonego od osocza podczas badania, co wymaga dobowej zbiórki moczu.

Te trudności, związane z klasycznym oznaczaniem klirensów, nie występują przy zastosowaniu wybranych substancji znakowanych izotopami promieniotwórczymi. Zastosowanie ich umożliwiło oznaczanie wartości klirensów nerkowych po jednorazowym wstrzyknięciu radiofarmaceutyku bez konieczności oznaczania ilości substancji wydalonej z moczem. Metody wykorzystujące substancje radioaktywne różnią się od metod klasycznych nie tylko techniką pomiaru stężenia podanej substancji w osoczu, ale tym, że stężenie radiofarmaceutyku jest zmienne w czasie badania – staje się coraz mniejsze, lecz pozostaje przez długi czas mierzalne.

##### **Oczyszczanie osocza przez nerki:**

Podstawową jednostką strukturalną nerki jako narządu wydalniczego jest nefron. Eliminacja produktów przemiany materii w nerkach następuje w dwóch miejscach nefronu. Pierwszym z nich jest kłębuszek nerkowy, w którym poprzez proces bierny, nazywany filtracją kłębuszkową, substancje drobnocząsteczkowe oddzielają się od osocza i przechodzą do przestrzeni torebki, a następnie wraz z moczem pierwotnym przepływają do bliższego kanalika krętego nefronu. Z kanalika niektóre substancje zostają wchłonięte z powrotem do krwiobiegu, inne wraz z moczem wtórnym przepływają do układu

kielichowo-miedniczkowego nerki i moczowodem zostają usunięte do pęcherza moczowego. Do substancji, które podlegają filtracji i nie ulegają wchłonięciu zwrotnemu w kanalikach, należy inulina; klirens inuliny informuje o sprawności filtracyjnej kłębków i nosi nazwę wskaźnika filtracji kłębkowej – **GFR** (ang. Glomerular Filtration Rate). Do oznaczania GFR metodami medycyny nuklearnej można wykorzystać radiofarmaceutyki:  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (kwas etylenodiaminoczteroocetowy znakowany  $^{51}\text{Cr}$ ) i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (kwas dietylenotriaminopięcioocetowy znakowany  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

Drugim miejscem, w którym następuje przenoszenie produktów przemiany materii z naczyń krwionośnych do nefronu jest bliższy kanalik kręty. Proces, w wyniku którego produkt jest przeniesiony do światła kanalika nosi nazwę sekrecji kanalikowej. Wydajność tego procesu można ocenić wykorzystując związek, który w nerce podlega jedynie sekrecji kanalikowej. Do takich związków należy radiofarmaceutyk – merkaptoacetyloglicyloglicyloglicyna znakowany  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3). Klirens oznaczany za jego pomocą nazwano – **TER** (ang. Tubular Extraction Rate) – szybkość ekstrakcji kanalikowej.

Stosowane są również związki chemiczne ulegające zarówno filtracji, jak i sekrecji kanalikowej. Do takich związków należy m.in. kwas paraamino-hippurowy (PAH), z tym, że znacznie większa jego część podlega sekrecji kanalikowej. Klirens oznaczony za pomocą takiego związku odtwarza zdolność wydzielniczą całego nefronu i nazywany jest **efektywnym przepływem osocza przez nerki** – **ERPF** (ang. Effective Renal Plasma Flow). Radiofarmaceutykami podlegającymi zarówno filtracji, jak i sekrecji są:  $^{123/131}\text{I}$  hipuran (sól sodowa kwasu orto-jodohippurowego) oraz  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etylenodicysteina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC).

#### **Podstawy teoretyczne oznaczeń klirensów:**

Przy wyznaczaniu klirensu przyjmuje się, że ilość substancji  $dm$  oddzielona przez narząd od osocza w dowolnie krótkim czasie  $dt$  jest proporcjonalna do aktualnego stężenia  $C(t)$  tej substancji w osoczu, czyli:

$$dm = Cl \cdot C(t) \cdot dt \quad 5. (1)$$

Współczynnik proporcjonalności  $Cl$  nazywamy **klirensem**.

Po rozwiązaniu równania (1) i odniesieniu do skończonego przedziału czasu  $\langle t_1, t_2 \rangle$  otrzymujemy:

$$Cl = \frac{m|_{t_1}^{t_2}}{\int_{t_1}^{t_2} C(t) dt} \quad 6. (2)$$

Oznacza to, że klirens narządowy (w tym wypadku nerkowy) można obliczyć, gdy znana jest ilość substancji  $m|_{t_1}^{t_2}$  oddzielonej od osocza przez narząd w przedziale czasu pomiędzy  $t_1$

i  $t_2$  oraz matematyczna postać funkcji  $C(t)$  opisującej zanik stężenia tej substancji w osoczu. Geometryczną interpretacją wyrażenia w mianowniku powyższego wzoru jest pole pod krzywą  $C(t)$  w przedziale od  $t_1$  do  $t_2$  (im mniejsze pole pod krzywą, a tym samym szybszy zanik badanej substancji w osoczu, tym wyższa wartość jej klirensu).

Gdy wiadomo, że wstrzyknięta do krwiobiegu substancja promieniotwórcza w organizmie nie ulega przemianom metabolicznym ani nie wiąże się z tkankami i jest wydalana tylko przez badany narząd (nerki), wówczas cała podana aktywność ( $A_p$ ) wydali się z organizmu w czasie od momentu wstrzyknięcia do  $T \rightarrow \infty$ , a wzór (2) przyjmuje postać:

7. (3)

$$Cl = \frac{A_p}{\int_0^{\infty} C(t) dt}$$

Wyliczony w ten sposób klirens nosi nazwę **całkowitego klirensu osoczowego**.

Przyjmuje się, że funkcja  $C(t)$  opisująca zachowanie się stężenia badanej substancji w osoczu ma postać dwueksponencjalną, na którą składają się szybka i wolna faza oczyszczania osocza. Parametry funkcji wyznaczone są na podstawie pomiaru stężenia radiofarmaceutyku w osoczu w kilku (około 10) momentach czasu, a sposób wyznaczenia klirensu nosi nazwę **metody wielopróbkowej**.

Ze względu na to, że oznaczenie klirensu metodą wielopróbkową jest czasochłonne, opracowano metody przybliżone wymagające pobrania dwu oraz nawet tylko jednej próbki krwi.

**Metoda dwupróbkowa (slope intercept):**

Metoda ta uwzględnia tylko późną składową oczyszczania osocza z badanej substancji, co umożliwia ograniczenie liczby pobieranych próbek krwi do dwóch. Nieuwzględnienie składowej szybkiej powoduje systematyczne przeszacowanie wartości klirensu i z tego względu wymaga wprowadzenia odpowiedniej korekty [2–5].

**Metoda jednopróbkowa (objętości rozcieńczenia – distribution volume):**

Metoda ta wymaga pobrania tylko jednej próbki krwi w czasie około 2 godzin po podaniu radiofarmaceutyku. Opiera się na zaobserwowanej zależności pomiędzy klirensem danej substancji a jej względnym, odniesionym do aktywności podanej, stężeniem w osoczu w ustalonym momencie czasu.

Klirensy nerkowe dotyczą dwóch procesów: filtracji kłębuszkowej i sekrecji kanalikowej. Szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR) jest uważana za najlepiej informującą o funkcji nerek. Wartości GFR są względnie stałe w typowych warunkach i – w przeciwieństwie do sekrecji kanalikowej – niezależne od przepływu moczu. Z tego powodu GFR jest klirensem uważanym za standardowy pomiar funkcji nerek. Jest on rutynowo oznaczany za pomocą związków, które:

- 1) z krwi są eliminowane wyłącznie poprzez filtrację kłębuszkową;
- 2) w kanalikach nie podlegają ani resorpcji, ani sekrecji;
- 3) nie wiążą się z białkami osocza;
- 4) nie zmieniają czynności nerki;
- 5) nie są wydzielane drogą pozanerkową;
- 6) nie metabolizują się w organizmie, ani nie wiążą się z innymi tkankami.

Te kryteria muszą być spełnione, gdy GFR jest wyznaczany z zaniku związku z osocza jako całkowity klirens osoczowy, ponieważ metoda ta została opracowana w oparciu o założenie, że cała substancja jest wydalana przez nerki i układ moczowy. Gdy klirens jest wyznaczany poprzez zbiórkę moczu i zanik związku w osoczu, dwa ostatnie warunki nie muszą być spełnione.

Klasyczna metoda oznaczania klirensu GFR inuliny, uznana obecnie za referencyjną, wykorzystuje stały wlew dożylny tej substancji, podczas którego następuje zbiórka moczu. Metoda ta jednakże jest trudna i pracochłonna i z tego powodu niestosowana w badaniach rutynowych.

Do wyznaczenia GFR wykorzystuje się także powstającą w organizmie kreatyninę. Wymaga to przynajmniej dobowej zbiórki moczu, zmierzenia objętości zebranego moczu, oznaczenia w nim stężenia kreatyniny oraz oznaczenia stężenia kreatyniny w osoczu, a następnie

podstawienia wartości wyników pomiarów do wzoru (2) i obliczenia wartości GFR. Ponadto GFR można oznaczyć pośrednio ze stężenia kreatyniny w osoczu. Tego rodzaju oznaczenia GFR opierają się na zmianach stężenia kreatyniny w osoczu oraz biometrycznych parametrach pacjenta (masa ciała, wzrost, wiek) [6]. Pomiary stężenia kreatyniny są łatwe do wykonania, ale jej stężenie w osoczu nie wykazuje wrażliwości na zmiany GFR – wzrost stężenia kreatyniny powyżej granicy wartości prawidłowej pojawia się, gdy funkcja nerek zmniejszy się o około 50%. Ponadto w indywidualnych przypadkach niepewność oznaczenia taką metodą może przekraczać 50ml/min.

Dokładne i precyzyjne wyniki wyznaczeń GFR można uzyskać stosując radiofarmaceutyki  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  i  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  [2,3,5,7–10]. Za najdokładniejszą uważana jest metoda wielopróbkowa, jednak nie jest ona często stosowana z powodu trudności występujących przy pobieraniu wielu próbek krwi. Istnieje natomiast zgoda co do wykorzystania metody „**slope–intercept method**”, bazującej na pobraniu dwóch próbek krwi, która okazuje się satysfakcjonująco zarówno dokładna jak i precyzyjna. Natomiast metody jednopróbkowe charakteryzują się niską precyzją, szczególnie przy niskich wartościach klirensu ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) [9,11,12]. Z tego powodu nie są one polecane do oznaczania GFR u dzieci. Mogą być wykorzystane do badań osób dorosłych, ale wynik należy uznać za orientacyjny [13].

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, jako metodę odpowiednią do codziennych oznaczeń GFR zarówno u dzieci, jak i u dorosłych należy wybrać dwupróbkową metodę „**slope–intercept**”.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie



czystego radiochemicznie (brak wolnego nadtechnecjanu) radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA nie wymaga przerywania karmienia piersią.

Dla pewności można zalecić pominięcie 1 karmienia (przerwa 4-godzinna). Pokarm odciągany w czasie przerwy w karmieniu należy wylać. To samo (pominięcie jednego karmienia) zalecane jest w przypadku stosowaniu radiofarmaceutyku  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (ICRPP Publ.106). Pokarm odciągany w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

- 1) Celem wykonania oznaczenia konieczna jest następująca aparatura:
  - a) zestaw pomiarowy ze studzienkowym licznikiem scyntylicyjnym najlepiej automatyczny zmienniczą próbek z procesorem oraz drukarką wyników pomiarów,
  - b) wirówka laboratoryjna z regulowaną szybkością obrotów (możliwość uzyskania przyspieszeń do 1000g) i możliwością ustawiania czasu wirowania do 10 minut,
  - c) waga do równoważenia koszyków z próbkami,
  - d) komputer, co najmniej klasy AT, wraz z oprogramowaniem kalkulacyjnym (Excel, Quattro-pro, Calc lub równorzędny, Statistica lub Statgrafics albo Math),
  - e) sprzęt laboratoryjny: pipety automatyczne 0,5ml lub 1ml, końcówki do pipet, próbki o pojemności co najmniej 2ml, statyw na próbki, korki do probówek, strzykawki, stoper,
  - f) karta rejestracji danych pacjenta i wyników pomiarów;
- 2) jeżeli aktywność podawana pacjentowi wyznaczana jest przez ważenie to:
  - a) automatyczna waga analityczna z wyświetlaniem wyniku ważenia z dokładnością co najmniej czterech cyfr znaczących,
  - b) kolba miarowa o pojemności 500ml lub 1000ml;
- 3) gdy aktywność podawana pacjentowi jest określana poprzez pomiary zewnętrzne to:
  - a) miernik aktywności, albo licznik scyntylicyjny lub kamera gamma,
  - b) zegar podający czas z dokładnością minuty.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Badanie mogą wykonywać osoby odpowiednio do tego przygotowane. Wstrzyknięcia dożylnie wykonują pielęgniarki lub lekarze. Krew pobierają pielęgniarki, lub lekarze, lub analitycy medyczni. Przygotowanie próbek osocza i pomiary stężenia radiofarmaceutyku dokonują analitycy medyczni, lekarze lub inny personel, który wykazał się umiejętnością posługiwania się sprzętem laboratoryjnym i pomiarowym.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyków wykorzystywanych do wyznaczenia GFR z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

Radioizotopowe procedury wyznaczeń GFR zostały opracowane w oparciu o założenie, że radiofarmaceutyk w całości został podany dożylnie. Podanie radiofarmaceutyku poza żyłę uniemożliwia wykonanie badania. Z tego powodu przed podaniem radiofarmaceutyku należy sprawdzić czy wenflon jest umieszczony w żyłę, np. podając przez wenflon fizjologiczny roztwór NaCl.

Gdy radiofarmaceutyk był podany przez wenflon, a następnie wenflon nie został dostatecznie przepłukany, wynik oznaczenia będzie zawyżony.

Niejednorodne roztwory radiofarmaceutyku w strzykawce lub w kolbie miarowej (patrz dalej) stają się źródłem błędów niemożliwych do przewidzenia zarówno co do znaku jak i wartości. Aby uniknąć tego błędu, wykonujący badanie musi dobrze wymieszać te roztwory.

Niezwiązany radionuklid zachowuje się w organizmie inaczej niż radiofarmaceutyk wykorzystywany do oznaczeń GFR. Z tego powodu radiofarmaceutyk, w którym wydajność znakowania izotopem promieniotwórczym jest mniejsza niż 98%, nie może być stosowany do oznaczeń GFR.

Przygotowanie zwiększonej aktywności radiofarmaceutyku, np. gdy GFR jest oznaczany z równoczesnym badaniem renoscyntygraficznym, prowadzi do zwiększonych stężeń próbek roztworu wzorcowego i osocza. Pomiar tych próbek za pomocą licznika scyntylicyjnego może być zakłócony przez czas martwy zestawu pomiarowego. W takim przypadku należy:

- 1) odczekać odpowiednio długo, aby aktywność na skutek rozpadu zmniejszyła się do wartości w zakresie liniowości zliczeń, lub
- 2) pobrać próbki wzorca i osocza o mniejszej objętości, albo
- 3) dodatkowo rozcieńczyć roztwory wzorca.

Brak korekty liczby zliczeń ze względu na rozpad promieniotwórczy powoduje zawyżoną wartość GFR. Aby zminimalizować ten błąd, w karcie pacjenta należy notować godziny, o których wykonano pomiary. Sposób dokonania korekty opisano w dalszej części „przetwarzanie wyników pomiarów”.

U pacjentów z powiększoną przestrzenią płynów ustrojowych, m.in. wodobrzuszem, obrzękami lub leczonych poprzez zwiększone nawodnienie płynami podawanymi dożylnie, wartości osocznego GFR będą zawyżone, z tego powodu u tych pacjentów należy wykorzystać metody ze zbiórką moczu [9]. Jednakże oznaczenia klirensu z wykorzystaniem próbek moczu są systematycznie zaniżone w porównaniu z wartościami GFR osocznego [14].

Wskazane jest, aby w trakcie badania pacjent pozostawał w pozycji leżącej. Dla zapewnienia powtarzalności oznaczeń GFR, konieczne jest ograniczenie jego aktywności fizycznej [15].

Niektóre leki powodują zmianę czynności nerek: diuretyki (np. furosemid), obniżające ciśnienie tętnicze (np. kaptopril), dlatego w karcie badania należy zanotować, jakie leki pacjent przyjmuje [16].

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Ważenie i pomiar wzrostu pacjenta należy wykonać w pracowni medycyny nuklearnej. Dokładność wykonywania wszystkich procedur laboratoryjnych (m.in. ważenie, pipetowanie) ma istotny wpływ na precyzję oszacowania GFR.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W dniu badania należy przygotować kartę pacjenta z wpisanymi jego szczegółowymi i koniecznymi danymi klinicznymi. W karcie należy wpisać wzrost i masę ciała pacjenta: wartości potrzebne do wyznaczenia pola powierzchni ciała pacjenta [17–19].

Zalecane jest, aby godzinę przed badaniem pacjent wypił od 250 do 500ml płynu. Zalecane jest również uzupełnianie płynów podczas trwania badania – około 200ml/godz.

W dniu badania pacjent może spożyć lekki posiłek.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Calvert A.H., Newell D.R., Grumbrell L.A., O'Reilly S., Burnell M., Boxall F.E., Siddik Z.H., Judson I.R., Gore M.E., Wiltshaw E.; Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology*, 1989, 7, 1748–1756;
- 2) Chantler C., Garnett E.S., Parsons V., Veall N.; Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Clinical Science*, 1969, 37, 169–180;
- 3) Chantler C., Barratt T.M.; Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of chromium edetic acid. *Archives of Diseases in Children*. 1972, 47, 613–617;
- 4) Brochner-Mortensen J., Haahr J., Christoffersen J.; A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 1974, 33, 139–143;
- 5) Fleming J.S., Wilkinson J., Oliver R.M., Ackery D.M., Blake G.M.; Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium <sup>51</sup>Cr-ethylenediaminetetraacetic acid. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1991, 18, 391–395;
- 6) Cockcroft D.W., Gault M.H.; Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41;
- 7) Garnett E.S., Parsons V., Veall N.; Measurement of glomerular filtration rate in man using a <sup>51</sup>Cr/Edetic-acid complex. *Lancet*, 1967, i, 818–819;
- 8) Christensen, A.B., Groth, S.; Determination of Tc-99m DTPA clearance by single plasma sample method. *Clinical Physiology*. 1986, 6, 579–588;

- 9) Blaufox M.D., Aurell M., Bubeck B., Fommei E., Piepsz A., Russell C., Taylor A., Thomsen, H.S., Volterrani D.; Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996,37,1883–1890;
- 10) Granerus G., Aurell M.; Reference values for Cr-51 EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation* 1981, 41, 611–616;
- 11) Waller D.G., Keast C.M., Fleming J.S., Ackery, D.M.; Measurement of glomerular filtration rate with Tc-99m DTPA – a comparison of plasma clearance techniques. *Journal of Nuclear Medicine*, 1987, 28, 372–377;
- 12) Waller D.G., Fleming J.S., Ramsay B. i inni; The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgraduate Med J* 1991; 67:42–46;
- 13) Fleming J.S., Persaud L., Ralls K., Burry S., Fleming P.J., Zivanovic M.; Quality control of two sample GFR measurements using single sample estimates. *Nuclear Medicine Communications*. 2002. 23, 389;
- 14) Moore A.E.B., Park-Holohan S.J., Blake G.M., Fogelman I.; Conventional measurements of GFR using Cr-51-EDTA overestimate true renal clearance by 10%. *European Journal of Nuclear Medicine*, 2003,30,4–8;
- 15) Kachadorian W.A., Johnson R.G.; Renal responses to various rates of exercise. *Journal of Applied Physiology* 1970, 6, 748–752;
- 16) Blathen D., Bullock W., Nuttall C. i inni; A study of renal biopsies of light electron and immunofluorescence microscopy. *Clinical Nephrology* 1978, 9, 103–106;
- 17) Haycock G.B., and Schwarz G.J. Geometric method for measuring body surface area. A height–weight formula validated in infants. *Journal of Paediatrics* 1978, 93, 62–66;
- 18) DuBois D., DuBois E.F.; A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916, 17, 863–871;
- 19) Hamilton D., Miola U.J.; Body surface area correction in single sample methods of glomerular filtration rate estimation. *Nuclear Medicine Communications* 1999; 20: 273–278;
- 20) Surma M.J., Liniecki J., Białobrzęski J., Młodkowska E.; Direct assessment of effective renal plasma flow renoscintigraphy with a gamma camera and on–line computer. *Nucl.–Med.* 1981; 20: 274–278;
- 21) Surma M.J.; Metoda oznaczania klirensu nerkowego  $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  z jednej próbki krwi. *Prob. Med. Nukl.* 1990;4:119–125;
- 22) Sapirstein L.A., Vidt D.C., Mandel M.J., Hanusek G.; Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *American Journal of Physiology*, 1955, 181,330–336;
- 23) Russell Ch.D., Bischoff P.G., Kontzen F.N., Orwell K.L., Yester M.V., Lloyd L.K., Tauxe W.N., Dubovsky E.V.; Measurement of Glomerular Filtration Rate; Single Injection Plasma Clearance Method without Urine Collection.: *J. Nucl. Med.* 1985;26:1243–1247;
- 24) Tauxe W.N.; Determination of glomerular filtration rate by single plasma sampling technique following injection of radioiodinated diatrizoate. *J.Nucl. Med.* 1986;27:45–50;
- 25) Tauxe W.N., Bagchi A., Tepe P.G., Krishnaiah P.R.; Single–Sample Method for the Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *J.Nucl.Med.* 1987;28:366–371;
- 26) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 27) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Oznaczanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej-GFR – część szczegółowa****1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA po dożylnym podaniu przemieszcza się z krwią w łożysku naczyniowym. W zasadzie wymagane jest, aby radiofarmaceutyk stosowany do oznaczeń GFR nie łączył się z białkami osocza, jednakże  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA w niewielkim stopniu ulega wiązaniu z białkami; stopień wiązania jest różny – w zależności od producenta zestawów.

Z krwiobiegu  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA przenika do przestrzeni pozanaczyniowej oraz jest eliminowany przez nerki. Radiofarmaceutyk ten z przestrzeni pozanaczyniowej, po osiągnięciu równowagi dynamicznej, przenika powrotnie do przestrzeni naczyniowej, skąd jest wydalany przez nerki do pęcherza moczowego.

Biologiczny okres połowicznego zaniku  $T_{biol}$   $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA u zdrowych osób dorosłych wynosi od 100 minut do 120 minut. U osób z uszkodzonymi kłębuszkami nerkowymi wydłuża się on tym bardziej im większe uszkodzenie.

**2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte** (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

a)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,062	0,078	0,097	0,095	0,17
Macica	0,0079	0,0095	0,013	0,013	0,022
Jajniki	0,0042	0,0053	0,0069	0,0078	0,013
Dolny odcinek jelita grubego	0,0043	0,0053	0,0073	0,0077	0,013
Nerki	0,0039	0,0047	0,0067	0,0096	0,0170
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0049</b>	<b>0,0062</b>	<b>0,0082</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,016</b>

b)  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,023	0,032	0,046	0,070	0,13
Macica	0,0028	0,0034	0,0053	0,0079	0,013
Jajniki	0,0012	0,0016	0,0028	0,0042	0,0078
Dolny odcinek jelita grubego	0,0016	0,0021	0,0030	0,0045	0,0076
Nerki	0,0018	0,0022	0,0032	0,0046	0,0081
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0023</b>	<b>0,0031</b>	<b>0,0046</b>	<b>0,0070</b>	<b>0,013</b>

Zmniejszona wydolność nerek może zwiększyć dawki pochłonięte przez nerki, a uropatia zaporowa może znacznie zwiększyć narażenie nerki, której dotyczy.

**3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.****Radiofarmaceutyki:**

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (stosowany w praktyce diagnostycznej)

$^{51}\text{Cr-EDTA}$

**Izotop:**

Technet-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) lub

Chrom-51 ( $^{51}\text{Cr}$ )

**Preparat:**

DTPA (sól sodowa kwasu dietylenotriaminopięciooctowego) lub

EDTA (sól kwasu etylenodiaminoczerooctowego)

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania DTPA technetem-99m.

$^{51}\text{Cr-EDTA}$  jest dostarczany jako preparat gotowy do podania pacjentowi.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

##### A. Przygotowanie strzykawki z radiofarmaceutykiem.

1) wersja jednej strzykawki:

Wersja jednej strzykawki jest preferowana, gdyż zmniejsza ryzyko pomyłek i błędnych oznaczeń.

Należy pobrać do strzykawki radiofarmaceutyk rozcieńczony do 5ml. Roztwór radiofarmaceutyku musi być roztworem jednorodnym, dlatego zaleca się odciągnąć tłok strzykawki do końca, aby do wnętrza dostało się powietrze. Następnie obracając strzykawkę w płaszczyźnie pionowej tak, aby pęcherzyk powietrza przemieszczał się z jednego do drugiego końca strzykawki i w ten sposób powodował wymieszanie roztworu. Obrotów strzykawki nie może być mniej niż 30. Po wymieszaniu należy usunąć powietrze ze strzykawki.

2) wersja dwóch strzykawk:

Pobrać ten sam roztwór radiofarmaceutyku do dwóch strzykawk. W jednej strzykawce będzie radiofarmaceutyk przeznaczony dla pacjenta, w drugiej – równoważnik aktywności nazywany „wzorcem”. Konieczne jest odpowiednie oznakowanie strzykawk.

##### B. Pomiar aktywności radiofarmaceutyku.

Aktywność radiofarmaceutyku może być wyznaczona poprzez pomiar „zewnątrzny” lub poprzez „ważenie”.

1) oznaczenie aktywności przez pomiar zewnętrzn:

Zewnętrzne pomiary aktywności wykonywane są za pomocą miernika aktywności, licznika scyntylacyjnego bądź kamery gamma.

Przed pomiarami aktywności radiofarmaceutyku należy dokonać pomiaru tła. Czas pomiaru tła powinien być przynajmniej pięciokrotnie dłuższy niż pomiar aktywności i następnie przeliczony na jednostkę czasu (np. na minutę). Wynik pomiaru tła zanotować w karcie pacjenta ( $N_{t\text{zew}}$ ).

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w jednej strzykawce, należy ją umieścić zgodnie z instrukcją pomiarową przyrządu. W przypadku wykorzystania kamery gamma strzykawkę należy umieścić bardzo blisko powierzchni kolimatora.

Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_I$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_I$ ) należy obowiązkowo zanotować w karcie pacjenta.

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w dwóch strzykawkach, należy wykonać oddzielnie pomiary obu strzykawk w dokładnie takich samych warunkach (taka sama objętość roztworów, takie samo położenie strzykawk względem detektora). Przeliczone na jednostkę czasu wyniki pomiarów strzykawk:  $N_I$  – strzykawki przeznaczonej dla pacjenta,  $N_{I_s}$  – strzykawki „wzorzec” oraz godzinę pomiarów ( $G_I$ ) należy zanotować w karcie pacjenta.

2) oznaczenie aktywności na drodze ważenia radiofarmaceutyku:

Określenie aktywności radiofarmaceutyku poprzez ważenie strzykawk jest dużo bardziej dokładne i precyzyjne, dlatego ten sposób jest polecany.

Do ważenie strzykawk należy używać automatycznej wagi analitycznej, podającej wynik z dokładnością co najmniej czterech cyfr znaczących.

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w jednej strzykawce, należy ją zważyć, a wynik ( $W_I$ ) zanotować w karcie pacjenta.

Gdy radiofarmaceutyk przygotowany w dwóch strzykawkach, należy zważyć obie strzykawki oddzielnie i wyniki ważenia zapisać w karcie pacjenta:  $W_I$  – wynik ważenia strzykawki pacjenta,  $W_{I_s}$  – wynik ważenia strzykawki „wzorca”.

**C. Przygotowanie roztworu wzorca.**

Pomiary próbek osocza są dokonywane za pomocą zestawu ze studzienkowym licznikiem scyntylacyjnym. Aktywność przygotowana dla pacjenta jest tak duża, że pomiar jej, ze względu na czas martwy, takim zestawem jest niemożliwy, dlatego część radiofarmaceutyku należy rozcieńczyć.

1) proponowany jest następujący sposób przygotowania roztworu „wzorca” :

a) kolbę miarową (500ml lub 1000ml) napełnić wodą destylowaną do około  $\frac{3}{4}$  objętości:

- gdy radiofarmaceutyk przygotowany w jednej strzykawce, należy z niej odstrzyknąć do kolby miarowej  $\frac{1}{5}$ – $\frac{1}{4}$  przygotowanego radiofarmaceutyku,
- gdy roztwór był przygotowany w dwóch strzykawkach, całą zawartość strzykawki „wzorzec” wstrzyknąć do kolby miarowej. Jeżeli pomiar aktywności w strzykawce był wykonany poprzez pomiar zewnętrzny, strzykawkę „wzorzec” można wypłukać, a roztwór płuczący wstrzyknąć do kolby miarowej. Jeżeli do pomiaru aktywności wybrano sposób przez ważenie, strzykawki „wzorzec” płukać nie wolno;

b) wykonać pomiar aktywności pozostającej w strzykawce,

- gdy pomiar dokonywany jako zewnętrzny, pomiary wykonać tym samym przyrządem, w sposób i w warunkach jak przedstawiono w pkt A.1. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w jednej strzykawce, wykonywany jest pomiar strzykawki z pozostającym w niej związkem. Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_2$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_2$ ) należy zapisać w karcie pacjenta. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w dwóch strzykawkach, należy dokonać tylko pomiaru opróżnionej strzykawki „wzorca”. Otrzymałą liczbę zliczeń przeliczoną na jednostkę czasu ( $N_{2_s}$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_{2_s}$ ) należy zanotować w karcie pacjenta,
- gdy pomiar dokonywany poprzez ważenie, należy zważyć strzykawkę.

Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w jednej strzykawce, ważona jest ta strzykawka z pozostającym radiofarmaceutykiem. Wynik ważenia ( $W_2$ ) należy zanotować w karcie pacjenta. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany

w dwóch strzykawkach, ważona jest opróżniona strzykawka „wzorca”. Wynik ważenia ( $W_{2s}$ ) należy zanotować w karcie pacjenta.

- c) dopełnić kolbę miarową wodą destylowaną tak, aby menisk dolny pokrywał się z kreską miarową. Kolbę zatkać szczelnie korkiem i dobrze wymieszać znajdujący się w niej roztwór. Po wymieszaniu kolbę z roztworem można odstawić za osłonę ołowianą.

#### **D. Wstrzyknięcie**

Przeznaczony dla pacjenta radiofarmaceutyk musi być w całości wstrzyknięty do strumienia krwi pacjenta (dożylnie). Wstrzyknięcie części radiofarmaceutyku poza żyłę powoduje fałszywy wynik.

Dla zminimalizowania ryzyka podania radiofarmaceutyku poza żyłę zalecana jest iniekcja przez wenflon. Przed podaniem radiofarmaceutyku należy sprawdzić czy wenflon umieszczony jest w żyłę, np. podając przez wenflon fizjologiczny roztwór NaCl.

Podczas wstrzykiwania radiofarmaceutyku, w momencie, gdy wstrzyknięta jest połowa porcji, należy włączyć stoper.

Po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku przez wenflon, należy wenflon przepłukać przynajmniej 20ml roztworu fizjologicznego NaCl. Po takim przepłukaniu można wyjąć wenflon z żyły.

W przypadku podejrzenia o wstrzyknięcie poza żyłę, należy sprawdzić czy radiofarmaceutyk pozostaje w miejscu podania. Można tego dokonać posługując się podręcznym radiometrem. Pacjent odsuwa rękę od ciała na odległość możliwie największą, a wykonujący badanie dokonuje pomiaru nad miejscem wstrzyknięcia i nad symetrycznym miejscem na drugiej ręce, następnie porównuje wyniki pomiarów. Jeżeli wyniki są identyczne, należy przyjąć, że radiofarmaceutyk w całości został wstrzyknięty do krwi.

Pusta po wstrzyknięciu strzykawka jest mierzona, aby określić pozostającą w niej aktywność. Gdy pomiar odbywa się poprzez pomiar zewnętrzny, aktywność pozostającą w strzykawce należy zmierzyć tym samym przyrządem i w takich samych warunkach jak przedstawiono w pkt A.1. Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_3$ ) oraz godzinę ( $G_3$ ) pomiaru należy zanotować w karcie pacjenta.

Gdy pomiar odbywa się poprzez ważenie, wynik ważenia strzykawki po podaniu pacjentowi należy zanotować w karcie pacjenta jako  $W_3$ .

#### **E. Próbkowanie krwi.**

Aby wyeliminować ryzyko skażeń, próbki krwi nie mogą być pobierane z miejsca wstrzyknięcia, lecz najlepiej z drugiej ręki lub innego miejsca. Gdy to niemożliwe, próbki krwi mogą być pobierane z żyły znajdującej się na grzbiecie stopy.

Liczba i czas pobrania próbek krwi zależy od wybranej metody oznaczania GFR:

- 1) gdy GFR oznaczany metodą wielopróbkową, aby wyznaczyć funkcję zaniku stężenia radiofarmaceutyku w osoczu, typowo zaleca się pobranie próbek krwi w następujących momentach po iniekcji: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 i 180 minut. Niektórzy autorzy rezygnują z pobierania krwi w 75 minucie, ale zalecają pobranie w 240 minucie po iniekcji;
- 2) gdy GFR oznaczany metodą dwupróbkową (slope–intercept) próbki krwi należy pobrać: pierwszą między 45 a 60 minutą, drugą między 150 a 180 minutą po iniekcji. Niektórzy autorzy polecają pobranie drugiej próbki w jeszcze późniejszym momencie np. 240 minucie po iniekcji;
- 3) gdy GFR oznaczany metoda jednopróbkową, krew należy pobrać między 100 a 130 minutą, optymalnie w 115 minucie po iniekcji.

Za czas pobrania próbki krwi uważać należy środek przedziału czasowego, w którym następowało pobieranie krwi.

Próbki krwi można pobierać za pomocą zwykłych strzykawk i przenosić krew do probówek przepłukanych roztworem heparyny w soli fizjologicznej. Zaleca się jednakże pobieranie krwi



w systemie zamkniętym próżniowym. Strzykawki tego rodzaju zawierają heparynę osadzoną na ściankach i po odłamaniu tłoka stają się probówkami. Objętość każdej pobranej próbki krwi nie powinna przekraczać 4ml. Po pobraniu krwi wenflon, przez który pobierano krew, należy przepłukać roztworem fizjologicznym NaCl. Następna próbka krwi może być pobrana przez ten wenflon, jednakże wpierw należy odciągnąć pozostający w nim roztwór.

Pobrane próbki krwi należy odwirować, aby oddzielić czerwone krwinki od osocza. Próbki są wirowane przez 7 do 10 minut przy częstości obrotów zapewniającej przyspieszenie odśrodkowe do 1000g. Wirowanie należy wykonać w możliwie najkrótszym czasie po pobraniu. Gdy następuje opóźnienie, zaleca się wstawienie próbek krwi do chłodziarki.

#### **F. Przygotowanie próbek osocza i wzorców.**

W statywie umieścić probówki o pojemności nie mniejszej niż 2ml. Liczba probówek nie może być mniejsza niż liczba pobranych próbek krwi zwiększona o dodatkowe trzy probówki na roztwór wzorca i o trzy probówki puste jako tło ( $N_{Tpr}$ ). Probówki powinny być oznakowane numerem lub czasem pobrania próbki krwi.

Po odwirowaniu krwi, z każdej probówki odciągnąć za pomocą pipety automatycznej typowo po 1ml osocza i przenieść je do odpowiedniej probówki przeznaczonej dla osocza. Pipetowanie należy wykonywać starannie, aby wszystkie próbki osocza były tej samej objętości oraz aby uniknąć zmieszania osocza z komórkami krwi.

W przypadku, gdy którakolwiek próbka krwi ma tak małą objętość, że nie można pobrać typowej objętości (1ml) osocza, wówczas:

- 1) należy pobrać wszystkie próbki osocza o zmniejszonej objętości np. 0,5ml, albo
- 2) pobrać mniejszą objętość osocza z tej próbki, przenieść osocze do odpowiedniej probówki i uzupełnić próbkę roztworem fizjologicznym NaCl do objętości pozostałych próbek osocza; fakt ten należy zanotować w karcie pacjenta.

Następnie z kolby miarowej pobrać trzy próbki roztworu „wzorca” i przenieść je do probówek przeznaczonych na ten roztwór. Objętość próbek wzorca musi być taka sama, jak próbek osocza.

#### **G. Pomiar aktywności próbek.**

Do pomiaru radioaktywności próbek zaleca się wykorzystanie automatycznego zmieniaacza próbek wyposażonego w procesor umożliwiający korektę wyniku pomiaru ze względu na tło i rozpad promieniotwórczy podczas procesu pomiaru kolejnych próbek.

Po ustawieniu okna analizatora wysokości impulsów na fotoszczyt promieniowania  $\gamma$  o energii 140keV należy umieszczać w studziencie licznika scyntylicyjnego kolejno probówki osocza, wzorca oraz puste probówki do pomiaru tła.

Gdy pomiar aktywności podanej pacjentowi wykonano poprzez pomiar zewnętrzny, należy zanotować w karcie pacjenta godzinę dnia ( $G_d$ ), o której rozpoczęto pomiar pierwszej próbki.

Jeżeli ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje zmieniaaczem próbek, pomiary można wykonać zestawem studzienkowego licznika scyntylicyjnego z analizatorem wysokości impulsów oraz przelicznikiem. Konieczny jest wówczas pomiar czasu, w którym rozpoczyna się pomiar kolejnych próbek, aby było można dokonać korekty na rozpad promieniotwórczy w próbkach osocza i wzorcach następujący w trakcie procesu pomiaru kolejnych próbek. Dla zapewnienia prawidłowego pomiaru, z chwilą rozpoczęcia zliczeń pierwszej próbki należy włączyć stoper i następnie notować czasy rozpoczęcia pomiarów kolejnych próbek osocza ( $\tau_i$ ) dla  $i = 1, 2, \dots, k$  ( $k$  – liczba próbek osocza) i próbek wzorca ( $\tau_{wz}$ ).

Czas pomiaru próbek należy tak dobrać, aby wynik zliczeń był otrzymany z precyzją przynajmniej 1% – praktycznie tak, aby liczby zliczeń od każdej próbki były większe niż  $10^4$ . Jeżeli aktywność  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA była duża (np. podana do wykonania badania renoscyntygraficznego z równoczesnym oznaczeniem GFR), stężenia radiofarmaceutyku w próbkach osocza mogą być tak duże, że otrzymane liczby zliczeń będą zafałszowane ze względu na czas martwy zestawu pomiarowego. W takiej sytuacji pomiar należy powtórzyć

po odczekaniu 24 godzin, w ciągu których aktywność próbek zmniejszy się szesnastokrotnie. Dużą liczbę zliczeń próbek „wzorca” można zmniejszyć tworząc roztwór w kolbie o większej pojemności (np. zamiast 500 ml użyć kolby 1000ml).

### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Aby obliczyć wartość GFR, otrzymane wyniki pomiarów należy przetworzyć, podstawić do odpowiednich wzorów i obliczyć klirens. Dane można przetwarzać wykorzystując program komputerowy, utworzony celowo do obliczeń klirensu. Danymi wejściowymi do programu są wyniki wszystkich pomiarów; wyjściem – wyznaczona wartość GFR oraz konieczne i opcjonalne wartości innych wielkości. Ten sposób jest jak najbardziej polecany.

W przypadku, gdy ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje takim programem, powinien wykorzystać dostępne programy statystyczne: Statistica, Statgraphics, ewentualnie kalkulacyjne: Excel, Quattro–pro, Calc.

Obliczenia można wykonywać przedstawionymi etapami. Wymagają one wartości stałej rozpadu  $^{99m}\text{Tc}$ , która wynosi  $\lambda = 0,001919012 \text{ min}^{-1}$ .

#### A. Wyznaczenie pola powierzchni ciała.

W piśmiennictwie istnieje kilka wzorów umożliwiających obliczenie pola powierzchni ciała pacjenta, gdy dany jest jego wzrost i masa ciała. Spośród nich zalecany jest wzór Haycocka [17]:

$$S[m^2] = 0,024265 \cdot h^{0,3964} \cdot m^{0,5378}$$

w którym:

$S$  – pole powierzchni ciała w  $m^2$ ,  $h$  – wzrost w cm,  $m$  – masa ciała w kg.

#### B. Korekta liczb zliczeń próbek osocza i wzorca ze względu na rozpad.

Podczas pomiaru próbek osocza i próbek wzorca kolejna następną próbką jest mierzona później, a więc nastąpił już w niej częściowy zanik aktywności. Z tego powodu należy dokonać korekty (zwiększenia) otrzymanej liczby zliczeń. Gdy do pomiaru próbek wykorzystany jest zmieniacz próbek z procesorem, korekta na tło i rozpad promieniotwórczy dokonywana jest automatycznie. Gdy do pomiaru wykorzystano zestaw pomiarowy z licznikiem scyntylicyjnym, korekty należy dokonać samemu.

Kolejne próbki były mierzone z opóźnieniem względem pierwszej o czas  $\tau_i$ , przy czym  $\tau_1 = 0$ . Korekta zliczeń próbek osocza jest dokonana korzystając z następującego wzoru:

$$N'_{pi} = (N_{pi} - N_{Tpr})e^{\lambda \cdot \tau_i} \quad \text{dla } i = 1, 2, \dots, k; k - \text{liczba próbek osocza,}$$

gdzie  $N'_{pi}$  – zliczenia próbek po korekcji,  $N_{pi}$  – zliczenia próbek osocza,  $N_{Tpr}$  – zliczenia tła; a korekta zliczeń próbek wzorca:

$$N'_{wzi} = (N_{wzi} - N_{Tpr})e^{\lambda \cdot \tau_{wzi}} \quad \text{dla } i = 1, 2, 3.$$

We wzorze tym  $N'_{wzi}$  – zliczenia  $i$ -tej próbki wzorca po korekcji,  $N_{wzi}$  – zliczenia  $i$ -tej próbki wzorca przed korekcją,  $\tau_{wi}$  – opóźnienie czasowe pomiaru  $i$ -tej próbki wzorca względem pierwszej mierzonej próbki osocza.

Po korekcji zliczeń trzech próbek wzorca należy obliczyć wartość średnią:

$$N_{Wz} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 N'_{wzi}$$

#### C. Obliczenie aktywności podanej pacjentowi $A_p$ .

Każda metoda oznaczania GFR, niezależnie od liczby pobranych próbek krwi, wymaga wyznaczenia, jak dużą aktywność radiofarmaceutyku podano pacjentowi. Aktywność ta jest wyznaczana w taki sam sposób dla każdej z metod oznaczania GFR.

#### Dla pomiarów zewnętrznych:

1) Od wyników pomiarów zewnętrznych odjąć tło  $N_{tlzew}$ :

$$N_1' = N_1 - N_{tlzew}, N_2' = N_2 - N_{tlzew}, N_3' = N_3 - N_{tlzew}$$

$$N_{1s}' = N_{1s} - N_{tlzew}, N_{2s}' = N_{2s} - N_{tlzew}.$$

- 2) Obliczyć czas w minutach, jaki upłynął od chwili pomiarów strzykawkę do momentu pomiarów próbek w zmieniającym próbek i skorygować liczby zliczeń po rozpadzie, jaki nastąpił od momentu pomiarów strzykawkę do momentu rozpoczęcia pomiarów próbek w liczniku scyntylicyjnym:

$$N_1'' = N_1' e^{-(G_4 - G_1)\lambda}; \quad N_2'' = N_2' e^{-(G_4 - G_2)\lambda}; \quad N_3'' = N_3' e^{-(G_4 - G_3)\lambda};$$

$$N_{1s}'' = N_{1s}' e^{-(G_4 - G_1)\lambda}; \quad N_{2s}'' = N_{2s}' e^{-(G_4 - G_2)\lambda}$$

- 3) Gdy aktywność wyznaczana w wersji dwóch strzykawkę, aktywność podaną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć za pomocą wzoru:

$$A_p = \frac{N_1'' - N_3''}{N_{1s}'' - N_{2s}''} \cdot V \cdot N_{wz}$$

Gdy aktywność wyznaczana w wersji jednej strzykawkę, aktywność po–daną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć ze wzoru:

$$A_p = \frac{N_1'' - N_2''}{N_2'' - N_3''} \cdot V \cdot N_{wz}$$

We wzorach tych  $V$  – objętość kolby, w której rozcieńczano wzorec.

#### Dla pomiarów na drodze ważenia:

Gdy aktywność wyznaczana poprzez ważenie, aktywność podaną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć:

– w wersji dwóch strzykawkę ze wzoru:

$$A_p = \frac{W_1 - W_3}{W_{1s} - W_{2s}} \cdot V \cdot N_{wz}$$

– w wersji jednej strzykawkę ze wzoru:

$$A_p = \frac{W_2 - W_3}{W_1 - W_2} \cdot V \cdot N_{wz}$$

We wzorach tych symbolem  $W$  z indeksem dolnym oznaczono wyniki ważeń strzykawkę (patrz: Sposoby uzyskiwania danych C. *Przygotowanie roztworu wzorca*).

#### **D. Dopasowanie funkcji dwu–wykładniczej.**

Oznaczanie GFR metodą wielopróbkową wymaga wyznaczenia funkcji opisującej zanik stężenia radiofarmaceutyku w osoczu, danej wzorem:

$$C(t) = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t}$$

Gdy pobrano  $k$  próbek krwi, wyniki pomiarów stanowi zbiór par  $\{t_i, N'_{pi}\}$  dla  $i = 1, 2, \dots, k$ ;  $t_i$  – czasy pobrania próbek krwi. Te pary wyników służą do wyznaczenia funkcji  $C(t)$  dla indywidualnego pacjenta.

Do wyznaczenia wartości parametrów  $A_1$ ,  $b_1$ ,  $A_2$ ,  $b_2$  funkcji  $C(t)$  można skorzystać z istniejących programów: Statistica, lub równorzędny. Gdy ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje programami statystycznymi, odpowiednie obliczenia można wykonać za pomocą programu Excel lub równorzędnego Algorytm obliczeń został przedstawiony w publikacjach [20,21].

#### **E. Obliczenia GFR.**

Obliczone wartości aktywności podanej pacjentowi  $A_p$ , skorygowane na rozpad promieniotwórczy i tło wartości stężeń  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , wartości parametrów funkcji  $C(t)$  opisującej zmiany stężenia radiofarmaceutyku w osoczu w miarę upływu czasu oraz zmierzone momenty pobrania próbek krwi pozwalają obliczyć wartość GFR.

Metoda wielopróbkowa:

Wyznaczone wartości  $A_p$ ,  $A_1, b_1, A_2, b_2$  należy podstawić do wynikającego z (3) po podstawieniu doń funkcji  $C(t)$ , wzoru:

$$GFR = \frac{A_p}{\frac{A_1}{b_1} + \frac{A_2}{b_2}} \text{ i obliczyć wartość GFR.}$$

Jeżeli zachodzi potrzeba, wykorzystując otrzymane dane można także obliczyć objętości przestrzeni rozcieńczania. W takim przypadku należy skorzystać ze wzorów podanych przez Sapirsteina i wsp. [22].

#### Metoda dwupróbkowa:

Wyznaczone wartości aktywności podanej pacjentowi  $A_p$  oraz skorygowane na rozpad wartości stężenia  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  w dwu próbkach osocza pobranych w zmierzonych momentach czasu  $T_1$  i  $T_2$  należy podstawić do zmodyfikowanego wzoru Russela i wsp. [23]:

$$GFR = \left[ \frac{A_p (\ln N'_{p1} - \ln N'_{p2})}{T_2 - T_1} \exp \left( \frac{T_1 \ln N'_{p2} - T_2 \ln N'_{p1}}{T_2 - T_1} \right) \right]^\alpha$$

w którym  $\alpha$  zależy od  $T_1$  i  $T_2$

$$\begin{aligned} \alpha(T_1, T_2) = & (-1,017 \cdot 10^{-9} T_2^2 + 3,351 \cdot 10^{-7} T_2 - 2,792 \cdot 10^{-5}) \cdot T_1^3 + \\ & + (2,66 \cdot 10^{-7} T_2^2 - 8,9606 \cdot 10^{-5} T_2 + 0,007383) \cdot T_1^2 + \\ & + (-2,4 \cdot 10^{-5} T_2^2 + 0,008503 T_2 - 0,6902) \cdot T_1 + \\ & + (0,000804 \cdot T_2^2 - 0,2893 \cdot T_2 + 26,703) \end{aligned}$$

Powyższe wzory są poprawne dla 45 minut  $\leq T_1 \leq 60$  minut i 150 minut  $\leq T_2 \leq 180$  minut.

#### Metoda jednopróbkowa:

Wyznaczone wartości aktywności podanej pacjentowi  $A_p$  oraz skorygowane na rozpad wartości stężenie  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  w próbce osocza krwi pobranej w zmierzonym momencie czasu  $T$  należy podstawić do zmodyfikowanego wzoru z publikacji Tauxe'a [24,25]:

$$GFR = G \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot (V_T - V_R)})$$

We wzorze tym:

$$G = 0,1444T^2 - 42,404T + 3357,2; \quad \alpha = 0,000152T - 0,007063$$

$$V_R = 0,786 \cdot 10^{-5} T^3 - 0,00292T^2 + 0,34717T - 5,455$$

$$V_T = \frac{A_p}{1000 \cdot N'_{p1}(T)}$$

Dla 100 minut  $\leq T \leq 130$  minut.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wyniki pośrednich obliczeń oraz GFR wykonywane dla każdego pacjenta należy uważnie przeanalizować, celem uniknięcia błędów.

W przypadku oznaczeń dwu lub wielopróbkowych kontrolą prawidłowości obliczeń może być obliczenie wartości GFR wykorzystując wzór jednopróbkowy.

Przy wykorzystaniu metody wielopróbkowej wskazane jest, aby krzywą zaniku stężenia radiofarmaceutyku w osoczu przedstawić w postaci wykresu wraz z naniesionymi punktami pomiarowymi oraz podaną miarą dopasowania, jaką jest współczynnik determinacji  $R^2$ . Informacja ta pozwoli w dużym stopniu ocenić poprawność wykonania oznaczenia.

Inną kontrolą jakości może być porównanie liczby zliczeń trzech próbek wzorca. Przy starannym pipetowaniu różnice między poszczególnymi liczbami nie powinny przekraczać 2%. Jeżeli różnice są większe, należy pobrać dodatkowe trzy próbki i wykonać ich pomiar.

Dodatkową kontrolą jakości może być analiza wartości objętości rozcieńczenia radiofarmaceutyku lub biologicznego półokresu. U dorosłych objętość rozcieńczenia orientacyjnie wynosi 8 razy pole powierzchni ciała wyrażone w [m<sup>2</sup>] z odchyleniem standardowym do ± 25%. Biologiczny okres połowicznego zaniku u dorosłych pacjentów z prawidłową wartością GFR wypada między 100 a 120 minutą od podania.

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wartość całkowitą GFR pacjenta w [ml/min],
  - d) wartość wystandaryzowaną na pole powierzchni ciała w [ml/min/1,73m<sup>2</sup>],
  - e) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - f) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) należy umieścić informację, jaką metodą oznaczano klirens oraz zakres wartości normatywnych właściwy dla wieku pacjenta.

#### **4. Scyntygrafia ślinianek**

Część ogólna

##### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena czynności gruczołów ślinowych.

##### **2. Autorzy.**

dr med. J. Dąbrowski, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n.med. A.Płachcińska, dr n.med. M.Bieńkiewicz, dr J. Kapuściński

##### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

##### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) objawy suchości jamy ustnej nieznanego pochodzenia;
- 2) pierwotny i wtórny zespół Sjögrena;
- 3) ostre i przewlekłe zapalenie ślinianki /ślinianek;
- 4) podejrzenie obturacji przewodów ślinowych;
- 5) podejrzenie gruczolaka limfatycznego ślinianki;
- 6) stan po radioterapii zewnętrznej nowotworów głowy i szyi;
- 7) stan po leczeniu radiojodem (<sup>131</sup>I) nowotworów tarczycy.

##### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Scyntygrafia ślinianek jest nieinwazyjną metodą umożliwiającą wizualną i ilościową ocenę ilości czynnego miąższu oraz funkcji wydalniczej gruczołów ślinowych. Radiofarmaceutyk – nadtechnecjan (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) wychwytywany jest z krwi przez tkankę gruczołową ślinianek na drodze aktywnego transportu ze względu na jego fizyko-chemiczne podobieństwo do występujących w płynach ustrojowych jonów chlorkowych (taki sam ujemny ładunek oraz zbliżona średnica cząsteczki). Wychwyty podanego dożylnie radiofarmaceutyku odzwierciedla ilość czynnego miąższu gruczołów

ślinowych. Po wychwycie radiofarmaceutyku wydalany jest ze śliną do jamy ustnej. Bodźce pobudzające wydalanie śliny nasilają ten proces.

Podstawowe informacje uzyskiwane są na podstawie wizualnej oceny rozmieszczenia radiofarmaceutyku na scyntygramach, w różnym czasie od jego podania (przed i po podaniu bodźca stymulującego) oraz analizie przebiegu krzywych zmian radioaktywności w obrębie gruczołów ślinowych i jamy ustnej w funkcji czasu. Ocena wizualna może być uzupełniona o informacje mające charakter ilościowy.

Do oceny ilościowej zaproponowano szereg wskaźników otrzymywanych zarówno z krzywych sialograficznych z nadślinianek jak i z krzywej z obszaru jamy ustnej. Nie ma standardów dotyczących wartości diagnostycznej poszczególnych wskaźników. Wartości referencyjne dla poszczególnych wskaźników podane w piśmiennictwie różnią się z powodu odrębnej metodyki przeprowadzania badań, małych grup badanych chorych, czy braku kryteriów selekcyjnych dla grupy kontrolnej.

Ilość czynnego miąższu najczęściej ocenia się porównując gromadzenie radiofarmaceutyku w poszczególnych gruczołach ślinowych do podanej jego aktywności, wychwyty w tle lub w śliniance w początkowym okresie badania. Ustalenie wartości normatywnych dla tych wskaźników utrudnia fakt, iż jedynie niewielka część z podanej aktywności radiofarmaceutyku wychwytywana jest przez gruczoły ślinowe, a gromadzenie nadtechnecjanu w śliniance zmienia się w czasie badania.

Czynność wydalniczą ślinianek ocenia się porównując gromadzenia radiofarmaceutyku w śliniance przed i po podaniu bodźca stymulującego lub poprzez ocenę narastania aktywności w jamie ustnej po stymulacji wydalania.

Spośród zaproponowanych wskaźników na rekomendację zasługuje metoda oceny frakcji wydalania śliny przez poszczególne ślinianki po podaniu bodźca stymulującego. Wartości referencyjne dla powyższej metody opracowane zostały na dużej wyselekcjonowanej grupie osób bez objawów schorzeń gruczołów ślinowych, ponadto uwzględniają one różnice w czynności wydalniczej ślinianek przyusznych i podżuchwowych, a ich przydatność kliniczna została potwierdzona w późniejszych badaniach, w tym także przez autorów polskich [4,7,8].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem stosowanie  $^{99m}\text{Tc}$  w formie nadtechnecjanu wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z niskoenergetycznym kolimatorem równoległo-otworowym ogólnego stosowania (Low Energy General Purpose).

Okno energetyczne: 140keV  $\pm$  10%.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niewłaściwe przygotowanie pacjenta do badania – nie zachowanie wymaganego okresu niespożywania kwaśnych posiłków lub płynów, może zafałszować ocenę całego badania;
- 2) poruszenie się pacjenta w trakcie badania (np. w momencie podawania mu bodźca stymulującego) może utrudnić lub zafałszować ocenę, zwłaszcza krzywych zmian aktywności w czasie.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Podanie w czasie akwizycji badania bodźca stymulującego wydalanie śliny powinno być przeprowadzane z dużą ostrożnością i delikatnością, aby nie spowodować poruszenia lub zakrzuszenia się pacjenta.

O fakcie podawania w czasie trwania badania bodźca stymulującego wydzielanie śliny pacjent powinien być uprzedzony przed rozpoczęciem badania, ale w sposób opisowy, bez używania słowa „cytryna”, które już w tym momencie mogłoby pobudzić pracę gruczołów ślinowych.

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Przed badaniem nie należy spożywać posiłków przez co najmniej 3 godziny.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarstwa po zastosowaniu procedury.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) ACR–SNM–SPR practice guideline for the performance of gastrointestinal scintigraphy, Revised 2010;
- 2) Umehara I., Yamada I., Murata Y. i inni; Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjogren Syndrom. J Nucl Med. 1999 40:64–9;
- 3) Vinagre F., Santos M.J., Prata A. i inni; Assessment of salivary gland function in Sjogren's syndrome: The role of salivary gland scintigraphy Autoimmun Rev. 2009 8:672–6;
- 4) Klutmann S., Bohuslavizki K.H., Kröger S. i inni; Quantitative salivary gland scintigraphy J Nucl Med Technol. 1999 27:20–6;
- 5) Shukla S. K., Manni G. B., Cipriani C.; "The Behaviour of the pertechnetate ion in humans". J of Chromatogr. 1997 143 522–526;
- 6) Miyake H., Matsumoto A., Hori Y, i inni; Warthin's tumor of parotid gland on Tc–99m pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation: Tc–99m uptake, size, and pathologic correlation. Eur Radiol. 2001;11:2472–8;
- 7) Münter M.W., Karger C.P., Hoffner S.G. i inni; Evaluation of salivary gland function after treatment of head–and–neck tumors with intensity–modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:175–84;
- 8) Dąbrowski J., Bibik R., Fijuth J., Kuśmierk J.; Normatywne wartości czynności wydzielniczej ślinianek wyznaczone na podstawie badania scyntygraficznego Probl. Med Nucl. 2010; 24; 58;



- 9) MAP Medical Technologies Oy Sodium Pertechnetate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 185–740MBq/ml Injection Summary of Product Characteristics SPC 4/02;  
 10) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);  
 11) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia ślinianek** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Nadtechnecjan ( $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ ) po dożylnym podaniu jest aktywnie wychwytywany przez tarczycę, ślinianki oraz błonę śluzową żołądka. Wydalany jest z ustroju głównie z moczem na drodze filtracji kłębkowej w nerkach, a także wydzielany przez komórki okładzinowe śluzówki żołądka do przewodu pokarmowego.

Całkowita eliminacja związku następuje w ciągu trzech dni. Przez ten czas najwyższe stężenia nadtechnecjanu obserwuje się w żołądku, tarczycy, śliniankach i krwi.

Związek nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte dla  $^{99m}\text{Tc}$ – nadtechnecjanu** (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publ.53).

<b>Narząd</b>	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Górny odcinek jelita grubego	0,062	0,077	0,13	0,21	0,39
Dolny odcinek jelita grubego	0,022	0,028	0,046	0,074	0,14
Żołądek	0,029	0,036	0,050	0,081	0,15
Pęcherz moczowy	0,019	0,023	0,034	0,051	0,091
Jelito cienkie	0,018	0,022	0,034	0,052	0,090
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,016</b>	<b>0,025</b>	<b>0,040</b>	<b>0,073</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Roztwór nadtechnecjanu sodowego – eluat z generatora molibdenowo–technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ).

##### **Izotop:**

Technet–99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

##### **Preparat:**

$\text{NaTcO}_4$

##### **Preparatyka:**

Elucja generatora zgodnie z instrukcją jego wytwórcy.

##### **Kontrola jakości:**

Eluat uzyskany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z zarejestrowanego i dopuszczonego do obrotu generatora molibdenowo–technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ), nie wymaga analizy w zakresie czystości radiochemicznej, chemicznej i radionuklidowej.

W przypadku podejrzenia złej jakości eluatu należy wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy generatora (która powinna być zgodna z metodyką podaną

w Farmakopei Europejskiej – monografia 0124 lub 0283, dla SODIUM PERTECHNETATE  $^{99m}\text{Tc}$  INJECTION odpowiednio fission lub non-fission) lub zastosować inną zwalidowaną metodę pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

##### 1) Akwizycja dynamiczna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 74 do 200MBq  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ,
- **sposób podania:** podanie dożylnie,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** w momencie podania radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** ułożenie pacjenta na wznak, z unieruchomioną głową (np. na podpórce stosowanej do badania mózgu),
- **zakres obrazowania:** głowa i szyja,
- **projekcje:** przednia (AP);

##### a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** seria obrazów 60–120 sekund przez 20 do 40 minut.

Nie później niż 5 minut przed zakończeniem badania należy podać doustnie środek pobudzający wydzielanie śliny (np. sok cytrynowy lub rozpuszczony w wodzie kwas askorbinowy).

W przypadku wykonywania badania w celu wykrycia gruczolaka limfatycznego wykonuje się statyczne scyntygramy głowy pacjenta w projekcji przedniej i bocznej 15-30min po dożylnym podaniu radiofarmaceutyku oraz minutę po podaniu bodźca stymulującego wydalanie śliny.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Dla uzyskania danych ilościowych:

- 1) na obrazie, na którym najlepiej uwidocznione są ślinianki należy obrysować obszary zainteresowania (ROI), tej samej wielkości dla wszystkich 4 ślinianek (w przypadku stosowania wskaźników wymagających normalizowania do tła lub obliczanych na podstawie krzywej zmian aktywności w jamie ustnej – należy wybrać odpowiednie obszary ROI znad półkuli mózgowej lub z obszaru jamy ustnej);
- 2) skopiowanie obszarów na wszystkie pozostałe obrazy;
- 3) wygenerowanie krzywych zmian aktywności w czasie dla poszczególnych ślinianek, tzw. krzywe sialograficzne;
- 4) odczytanie z krzywych wartości liczbowych maksymalnych (przed podaniem bodźca) i minimalnych (po stymulacji);
- 5) zapisanie odczytanych wartości w celu przeprowadzenia dalszych wyliczeń.

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Wizualnie ocenia się liczbę ślinianek, jednorodność i intensywność gromadzenia radiofarmaceutyku w ich tkance gruczołowej w trakcie całego badania oraz symetrię wychwytu radiofarmaceutyku w jednoimiennych śliniankach.

Wizualna analiza krzywych sialograficznych polega na ocenie dynamiki ich narastania i spadku po podaniu bodźca stymulującego wydalanie śliny.

Spośród kilku wskaźników oceniających czynność gruczołów ślinowych, dobrze udokumentowaną skuteczność diagnostyczną posiada metoda oznaczania frakcji wydalania

śliny po podaniu bodźca stymulującego obliczana z krzywej sialograficznej według następującej reguły:

$$E = 100\% \cdot (E_{\max} - E_{\min}) / E_{\max}$$

gdzie:

E – frakcja wydalania śliny

$E_{\max}$  – maksymalna wartość zliczeń z krzywej sialograficznej przed podaniem środka pobudzającego wydalanie śliny,

$E_{\min}$  – najniższa wartość zliczeń z krzywej sialograficznej po podaniu środka stymulującego.

Graniczne wartości zakresu normy dla tego wskaźnika wynoszą odpowiednio, dla ślinianki przyusznej – 28%, a dla ślinianki podżuchwowej – 21% [4, 8].

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych należy dołączyć wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **5. Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa I-131**

Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe chorych na chorobę Gravesa-Basedowa.

### 2. Autorzy.

prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński, prof. dr hab. Marek Ruchała, dr med. Agata Czarnywojtek

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

Choroba Gravesa-Basedowa z nadczynnością tarczycy.

### 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Leczenie łagodnych chorób tarczycy przy pomocy I-131 stosuje się od lat 40-tych XX wieku. Metoda ta wykorzystuje zdolność komórek tarczycy do swoistego wychwyty jodu za pośrednictwem symportera sodowo-jodkowego.

<sup>131</sup>I jest emitерem promieniowania beta i gamma o okresie półtrwania 8,02 dni. Jest stosowany w postaci doustnej, rzadko dożylniej w leczeniu łagodnych chorób tarczycy (choroba Gravesa-Basedowa, wole guzkowe naczynne) oraz zróżnicowanego raka tarczycy.

Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa polega na stosowaniu leków przeciwtarczycowych, jodu promieniotwórczego I-131 lub zabiegu chirurgicznego. Leki przeciwtarczycowe: pochodne tioimidazolu i pochodne tiouracylu mają zdolność szybkiego zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy: wolnej tyroksyny (FT<sub>4</sub>) i wolnej trijodotyroniny (FT<sub>3</sub>), jednak ich działanie jest krótkotrwałe i w większości

przypadków dochodzi do nawrotu nadczynności tarczycy kilka tygodni lub miesięcy po odstawieniu leku. Ponadto leki przeciwtarczycowe mogą powodować szereg działań niepożądanych, do których należą skórne odczyny alergiczne, a w rzadkich przypadkach granulocytopenia, a nawet agranulocytoza oraz toksyczne uszkodzenie wątroby. Powodzenie tego leczenia w dużym stopniu zależy od systematyczności chorego w realizacji zaleceń lekarskich.

Leczenie chirurgiczne (strumektomię subtotalną lub tyreoidektomię) zaleca się w przypadku obecności zmian ogniskowych w obrębie wola oraz u chorych ze znacznie powiększoną tarczycą, powodującą zwężenie tchawicy, u pacjentów w młodym wieku, zwłaszcza u kobiet planujących ciążę.

Leczenie I-131 zalecana jest w chorobie Gravesa-Basedowa przebiegającej z umiarkowanie powiększoną lub niepowiększoną tarczycą, u osób starszych, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych leków przeciwtarczycowych. Leczenie I-131 zaleca się również u chorych z odrostem wola po leczeniu chirurgicznym oraz w przypadku nawrotu nadczynności po już przeprowadzonym leczeniu I-131 (nie wcześniej niż po 6 miesiącach).

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) niewyrównana nadczynność tarczycy o dużym nasileniu,
  - b) nadczynność tarczycy wywołana przez nadmierną podaż jodu (amiodaron, środki kontrastowe);
- 2) bezwzględne:
  - a) ciąża,
  - b) karmienie piersią.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u kobiet w ciąży.

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

Zaleca się wykonanie testu ciążowego w ciągu 3 dni przed podaniem I-131. Test ciążowy można pominąć w przypadku jednoznacznych danych wykluczających ciążę uzyskanych z wywiadu, potwierdzonych za pomocą pisemnego oświadczenia pacjentki.

Przez 4 miesiące po leczeniu I-131 zaleca się antykoncepcję.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u kobiet karmiących.

Ze względu na wydzielanie jodu promieniotwórczego do pokarmu przez wiele dni po podaniu I-131, w przypadku konieczności zastosowania tej metody w okresie karmienia, niezbędne jest zahamowanie laktacji.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane u osób poniżej 16 lat i jest stosowane w niektórych przypadkach choroby Gravesa-Basedowa.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 konieczne jest wykonanie scyntygrafii po podaniu I-131 lub Tc-99m i pomiaru jodochwytności (lub pomiaru wychwyty 99mTc) oraz USG

tarczycy. Wymagania aparaturowe dotyczące tych metod są omówione w odpowiednich procedurach wzorcowych.

Kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu I-131. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Kapsułki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

Miernik zawartości jodu promieniotwórczego w tarczycy personelu.

Gammakamera scyntylicyjna.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Ocena zasadności skierowania chorego na leczenie I-131 leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Odnotowane przez lekarza kierującego na skierowaniu rozpoznanie wstępne powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do leczenia I-131. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo dyskwalifikowania z leczenia I-131 w przypadku braku wskazań lub wystąpienia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie opisano interakcji I-131 z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) błąd w kalkulacji aktywności terapeutycznej I-131;
- 2) awaria kalibratora dawek;
- 3) pomyłka w identyfikacji chorego;
- 4) błąd w identyfikacji przygotowanej aktywności terapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) przed kwalifikacją do leczenia I-131 chorzy otrzymują zwykle leki przeciwtarczycowe. Celem leczenia farmakologicznego jest obniżenie stężeń FT<sub>3</sub> i FT<sub>4</sub> do wartości prawidłowych lub nieco powyżej wartości referencyjnych.

Niekorzystnym efektem tych leków jest obniżanie jodochwytności oraz skrócenie efektywnego czasu półtrwania jodu w tarczycy. W celu minimalizacji tych negatywnych skutków leków przeciwtarczycowych zaleca się ich odstawienie przed leczeniem I-131: pochodne tioimidazolu na co najmniej 2 dni przed podaniem dawki leczniczej, a propylotiouracyl na 2–3 tygodnie (jeżeli to możliwe nawet na 8 tygodni). W przypadku znacznej hipertyreozy możliwe jest ponowne włączenie leków przeciwtarczycowych kilka dni po podaniu dawki terapeutycznej I-131;

- 2) w okresie odstawienia leków przeciwtarczycowych objawy nadczynności tarczycy powinny być łagodzone przez stosowanie leków beta-adrenolitycznych, głównie propranololu, o ile nie ma przeciwwskazań. Dawki tych leków dobiera się indywidualnie, stosowanie do sytuacji klinicznej;
- 3) w przypadku nadczynności tarczycy spowodowanej przez stosowanie preparatów zawierających jod, przede wszystkim amiodaronu, leczenie I-131 nie jest zalecane. Leki te powodują znaczne zmniejszenie jodochwytności tarczycy. Leczenie I-131 można rozważyć kilka miesięcy, a nawet 2 lata po zakończeniu stosowania preparatu zawierającego jod;
- 4) w przypadku nietrzymania moczu wymagana jest szczególna ostrożność z uwagi na duże ryzyko kontaminacji otoczenia. Należy rozważyć przeprowadzenie leczenia I-131 w warunkach oddziału terapii izotopowej. Postępowanie z takimi chorymi po podaniu I-131 wymaga ścisłej współpracy personelu lekarskiego, pielęgniarskiego i pomocniczego z inspektorem ochrony radiologicznej.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed leczeniem wskazane jest wykonanie szeregu badań:

- 1) badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i dotychczasowego leczenia nadczynności tarczycy, stosowania amiodaronu i innych leków zawierających jod oraz wykonywania badań z użyciem środków kontrastowych zawierających jod;
- 2) stężenie FT<sub>4</sub> i TSH, w razie potrzeby również FT<sub>3</sub>;
- 3) W razie potrzeby oznaczenie przeciwciał anti-TSHR;
- 4) pomiar jodochwytności wykonywany co najmniej 2-krotnie, tzn. 4-6h i 24h po podaniu diagnostycznej dawki I-131. W przypadku jodochwytności <20% leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane, ale należy rozważyć inne sposoby leczenia; pomiar jodochwytności nie jest bezwzględnie konieczny przy stosowaniu stałych dawek I-131 lub gdy celem leczenia jest ablacja tkanki tarczycowej przy pomocy wysokiej aktywności I-131;
- 5) scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem Tc-99m lub I-131 w celu oceny wielkości wola i rozmieszczenia czynnej tkanki tarczycowej;
- 6) USG tarczycy z oceną objętości tarczycy oraz oceną zmian ogniskowych;
- 7) w razie potrzeby, biopsja cienkoigłowa w przypadku choroby Gravesa-Basedowa z obecnością guzków;
- 8) w razie potrzeby, ocena okulistyczna;
- 9) wybór odpowiednich badań i konsultacji zależy od stanu klinicznego chorego i jest dokonywany przez lekarza kwalifikującego do leczenia I-131.

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 chory powinien być poinformowany w sposób ustny i pisemny o przebiegu leczenia, oczekiwanych skutkach, ryzyku nawrotu nadczynności tarczycy i konieczności ponownego leczenia, o prawdopodobieństwie wystąpienia niedoczynności tarczycy. Szczególną uwagę należy zwrócić na zasady ochrony radiologicznej, których celem jest minimalizacja ekspozycji członków rodziny, w tym dzieci oraz osób z populacji na promieniowanie jonizujące.

Po wyjaśnieniu wszelkich wątpliwości chory powinien podpisać oświadczenie o świadomej zgodzie na przeprowadzenie leczenia I-131. Lekarz prowadzący leczenie powinien pisemnie potwierdzić przeprowadzenie szkolenia. Podpisany dokument należy przechowywać z dokumentacją chorego w instytucji prowadzącej leczenie I-131.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po przeprowadzeniu leczenia I-131 pacjent pozostaje pod opieką specjalistyczną prowadzoną przez specjalistę medycyny nuklearnej lub w trakcie specjalizacji lub lekarza endokrynologa.

Pierwszą kontrolę przeprowadza się zwykle po około 4–6 tygodniach. W przypadku wysokich wyjściowych stężeń  $FT_3$  lub  $FT_4$  oraz u chorych z orbitopatią tarczycową wskazana jest wcześniejsza wizyta kontrolna, po 1–3 tygodniach. Obok oceny klinicznej celowe jest oznaczenie  $FT_3$ ,  $FT_4$  i TSH. Stosowanie i wybór badań laboratoryjnych zależy od indywidualnej oceny lekarza. Celem badania klinicznego i/lub badań laboratoryjnych jest w początkowym etapie wykluczenie zaostrzenia nadczynności tarczycy.

Kolejne wizyty kontrolne powinny się odbywać w odstępie 1–3 miesięcy (w zależności od stanu klinicznego). Ich celem jest wstępna ocena skuteczności leczenia I-131, wykrycie ewentualnej niedoczynności tarczycy i modyfikacja wspomagającego leczenia farmakologicznego.

Końcowy efekt leczenia I-131 ocenia się zwykle po około 6 miesiącach. W przypadku utrzymywania się nadczynności tarczycy w tym okresie należy ocenić wskazania do powtórnego leczenia I-131.

W razie utrzymywania się objawów nadczynności tarczycy zaleca się stosowanie leków przeciwtarczycowych i, w zależności od objawów, leków beta-adrenolitycznych i sedatywnych. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy spowodowanej przez leczenie I-131, potwierdzonej przez zwiększenie stężenia TSH, należy rozpocząć leczenie preparatem L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

W przypadku wystąpienia popromiennego zapalenia tarczycy zaleca się krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy, chory powinien pozostawać pod stałą opieką specjalisty medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji) lub endokrynologa.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Stokkel M.P.M., Handkiewicz-Junak D., Lassmann M., Dietlein M., Luster M.; EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28;
- 2) Dietlein M., Dressler J., Grünwald F., Leisner B., Moser E., Reiners C., Schicha H., Schneider P., Schober O.; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Leitlinie zur Radiojodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 220-3;
- 3) Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J. i inni; Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214;
- 4) Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., McDougall I.R., Montori V.M., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N.; Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21 (6): 593-646;

- 5) Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C. i inni; Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol. 2008; 158: 273-85;
- 6) Królicki L., Karbownik-Lewińska M., Lewiński A. (red.); Choroby tarczycy – kompendium. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2008;
- 7) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 8) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa I-131** – część szczegółowa

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

I-131 jest dostępny w postaci jodku sodu (NaI) do podania doustnego lub do podania dożylnego. I-131 podaje się dożylnie tylko wyjątkowo, w przypadkach problemów z połykaniem lub wymiotów.

Do podania doustnego stosuje się Na-I-131 w formie kapsułek lub płynu. Zaletą płynu jest możliwość przygotowania dowolnej aktywności terapeutycznej w pracowni bezpośrednio przed podaniem. Stosowanie tej postaci wiąże się jednak z wyższym ryzykiem kontaminacji. Dlatego najczęściej stosowaną postacią są kapsułki. Są one dostarczane przez producenta w różnych aktywnościach, w zależności od zapotrzebowania. Zgodnie z obowiązującymi przepisami kapsułki są transportowane i przechowywane w pojemnikach o zdolnościach pochłaniania promieniowania beta i gamma. Kapsułki I-131 podaje się choremu za pośrednictwem odpowiednich aplikatorów zmniejszających ryzyko upuszczenia kapsułki i eliminujących możliwość bezpośredniego kontaktu kapsułki ze skórą.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii u dorosłych w zależności od jodochwytności tarczycy.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>					
<b>Wychwyt jodu w tarczycy</b>	<b>15%</b>	<b>25%</b>	<b>35%</b>	<b>45%</b>	<b>55%</b>
<b>Nadnercza</b>	0,036	0,039	0,042	0,046	0,049
<b>Ściany pęcherza</b>	0,52	0,46	0,4	0,34	0,29
<b>Powierzchnia kości</b>	0,047	0,061	0,076	0,091	0,11
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,043	0,055	0,067	0,079	0,091
<b>Ściany żołądka</b>	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
<b>Jelito cienkie</b>	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,059	0,059	0,058	0,059	0,058
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,042	0,041	0,04	0,04	0,039
<b>Nerki</b>	0,06	0,058	0,056	0,053	0,051
<b>Wątroba</b>	0,032	0,035	0,037	0,04	0,043
<b>Płuca</b>	0,053	0,072	0,09	0,11	0,13
<b>Jajniki</b>	0,043	0,043	0,042	0,042	0,041
<b>Trzustka</b>	0,052	0,053	0,054	0,056	0,058
<b>Szypik kostny</b>	0,054	0,07	0,086	0,1	0,12
<b>Śledziona</b>	0,042	0,044	0,046	0,049	0,051
<b>Jądra</b>	0,028	0,027	0,026	0,026	0,026
<b>Tarczycyca</b>	210	360	500	640	790
<b>Macica</b>	0,054	0,052	0,05	0,048	0,046



<b>Pozostałe narządy</b>	0,065	0,09	0,11	0,14	0,16
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	6,6	11	15	19	24

### 3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.

Skuteczność leczenia choroby Gravesa-Basedowa zależy od zastosowanej aktywności terapeutycznej I-131. Dobór optymalnej aktywności jest trudny, gdyż wysokie aktywności terapeutyczne wprowadzając dają najwyższe wskaźniki wyleczeń, ale stosunkowo często powodują niedoczynność tarczycy. Z drugiej strony niskie aktywności rzadziej prowadzą do niedoczynności tarczycy, ale ich skuteczność jest niska. Ponadto, jak wykazały wieloletnie doświadczenia, na skuteczność leczenia I-131 łagodnych chorób tarczycy ma wpływ szereg innych czynników, z których wiele jest niemierzalnych i nie da się ich wszystkich ująć w jeden schemat.

Obecnie stosuje się dwie metody określania aktywności terapeutycznej: metodę opartą na indywidualnym obliczaniu dawki i metodę dawek stałych.

Zalecane aktualnie aktywności I-131 zostały dobrane w sposób empiryczny. Aktywność I-131 (A) oblicza się, uwzględniając masę tkanki docelowej (m), maksymalną jodochwytność tarczycy (U) oraz pożądaną dawkę pochłoniętą (D), według następującego wzoru:

$$A [MBq] = 27,2 \frac{m [g] \cdot D [Gy]}{U [\%] \cdot T [d]}$$

Zaleca się, by pożądana dawka pochłonięta wynosiła około 150Gy, jeżeli celem jest osiągnięcie eutyreozy oraz 200-300Gy w przypadku pożądanego ablacji tkanki tarczycowej.

Stosowane w praktyce aktywności wynoszą od 3 do 30mCi (111 – 1110 MBq).

Metoda stałych dawek nie wymaga powyższych obliczeń i zakłada stosowanie dawek zależnie od wielkości tarczycy. Metoda ta wykazuje wyższy odsetek nawrotów nadczynności tarczycy oraz występowania niedoczynności tarczycy po zastosowanym leczeniu.

### 4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.

Leczenie I-131 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub zaostrzenia orbitopatii tarczycowej. Na powikłanie to narażeni są zwłaszcza chorzy z wysokimi stężeniami przeciwciał anti-TSHR oraz pacjenci palący. W celu zapobieżenia tym objawom u chorych z istniejącą orbitopatią lub z wysokim ryzykiem wystąpienia orbitopatii zaleca się osłonę steroidową. Polega ona na stosowaniu prednizonu w dawce 0,4–0,5mg/kg masy ciała dziennie, poczynając od 1-3 dni po leczeniu I-131. Dawkę tę utrzymuje się przez 2–4 tygodnie, a następnie redukuje w ciągu kolejnego miesiąca aż do odstawienia. W przypadkach łagodnej orbitopatii możliwe jest stosowanie niższych dawek osłonowych (około 0,2mg/kg masy ciała dziennie przez 6 tygodni).

Niedoczynność tarczycy jest głównym i częstym efektem niepożądanym. Występuje ona z różną częstością w zależności od populacji i doboru dawki. Niedoczynność tarczycy może wystąpić w różnym czasie po leczeniu I-131: od kilku tygodni do kilkudziesięciu lat. Dlatego chorzy ci wymagają okresowych kontroli stężenia TSH przez całe życie. W przypadku wzrostu stężenia TSH zaleca się podawanie L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

U części chorych z chorobą Gravesa-Basedowa o ciężkim przebiegu, której towarzyszy orbitopatia tarczycowa niedoczynność tarczycy występująca po leczeniu przy pomocy wysokich „ablacyjnych” dawek I-131 jest oczekiwanym efektem terapii. Oczywiście, jak w każdym innym przypadku wymaga ona stosowania substytucyjnych dawek L-tyroksyny.

Leczenie I-131 może spowodować przejściowy wzrost stężeń FT<sub>3</sub> i FT<sub>4</sub> w ciągu kilku dni po podaniu dawki terapeutycznej. W przypadku wyjściowo wysokich stężeń tych hormonów możliwe jest zaostrzenie objawów, w tym wystąpienie migotania przedsionków,

niewydolności krążenia, a nawet przełomu tarczycowego. Chorzy ci przed podaniem terapeutycznej aktywności I-131 wymagają przygotowania za pomocą leków przeciwtarczycowych i leków beta-adrenolitycznych. W przypadku przeciwwskazań do stosowania leków przeciwtarczycowych (np. agranulocytoza, uszkodzenie czynności wątroby) możliwe jest podanie I pod osłoną leków beta-adrenolitycznych i ewentualnie steroidów pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli stanu klinicznego z systematyczną oceną stężeń hormonów (optymalnie w warunkach szpitalnych).

Chorzy z dużym wolem, powodującym zwężenie tchawicy powinni być raczej leczeni operacyjnie, ponieważ ewentualny przejściowy obrzęk tkanki tarczycowej po podaniu I-131 może prowadzić do niewydolności oddechowej. Jeżeli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane, to w przypadku zwężenia tchawicy poniżej 1cm leczenie I-131 powinno być przeprowadzone w osłonie steroidowej.

Rzadko, z reguły po podaniu większych aktywności terapeutycznych, obserwuje się objawy popromiennego zapalenia tarczycy; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Niekiedy występują objawy zapalenia ślinianek; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na bardzo niską masę jodu zawartego w dawce leczniczej I-131 (około 1/1000 dziennej podaży jodu) leczenie to nie powoduje reakcji nadwrażliwości nawet u chorych ze znaną alergią na jod.

Nie wykazano dotąd jednoznacznie wzrostu ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, w tym raka tarczycy u chorych leczonych I-131.

### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

W większości przypadków leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem stosowania środków ostrożności związanych z ochroną radiologiczną. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych do aktywności 800MBq (22mCi).

Przed leczeniem I-131 chory powinien zostać poinformowany o zasadach postępowania mających na celu minimalizację narażenia na promieniowanie jonizujące osób z jego otoczenia, przede wszystkim dzieci i kobiet w ciąży.

W szczególności zaleca się, by po leczeniu I-131 pacjent:

- 1) spał osobno;
- 2) nie przebywał w towarzystwie dzieci do 10 lat i kobiet w ciąży przez co najmniej 7 dni;
- 3) ograniczał spotkania z osobami dorosłymi;
- 4) zachowywał większą odległość w kontaktach z ludźmi;
- 5) unikał dużych zgromadzeń ludzkich, ograniczał korzystanie z publicznych środków transportu;
- 6) przestrzegał zasad higieny osobistej i dbał o czystość toalety.

W przypadku licznych kontaktów z ludźmi w czasie pracy zawodowej należy rozważyć wydanie choremu orzeczenia o czasowej niezdolności do pracy.

Leczenie I-131 musi być przeprowadzane w warunkach szpitalnych wtedy, gdy zalecana aktywność terapeutyczna (podana jednorazowo) przekracza 800MBq (22mCi), lub przy braku możliwości przestrzegania zasad ochrony radiologicznej w warunkach ambulatoryjnych. Z przyczyn medycznych hospitalizacja jest zalecana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych powikłań, jak np. przełom tarczycowy, arytmia, niewydolność oddechowa. Zgodnie z przepisami, leczenie I-131 w szpitalu można przeprowadzić tylko w oddziałach

izotopowych, na terenie nadzorowanym. Po przyjęciu dawki terapeutycznej I-131 chorzy nie mogą opuszczać oddziału terapii izotopowej. Odwiedziny na oddziale są zabronione. W trakcie pobytu na oddziale chory musi korzystać z wyznaczonych toalet, które są podłączone do systemu dekontaminacji radioaktywnych ścieków.

W kontaktach z pacjentem poddanym leczeniu I-131 personel musi przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, obejmujących utrzymywanie odległości od chorego i ograniczanie czasu przebywania w otoczeniu pacjenta do niezbędnego minimum. W razie konieczności przebywania w bezpośrednim otoczeniu chorego zaleca się zakładanie fartuchów ochronnych osłaniających przed promieniowaniem gamma.

## **6. Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego nadczynnego I-131**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe chorych na wole guzkowe nadcenne.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński, prof. dr hab. Marek Ruchała, dr med. Rafał Czepczyński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) wole guzkowe nadcenne (choroba Plummera);
- 2) gruczolak toksyczny.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Leczenie łagodnych chorób tarczycy przy pomocy I-131 stosuje się od lat 40-tych XX wieku. Metoda ta wykorzystuje zdolność komórek tarczycy do swoistego wychwytu jodu za pośrednictwem symportera sodowo-jodkowego I-131.

I-131 jest emitерem promieniowania beta i gamma o fizycznym czasie półtrwania 8,02 dni. Jest stosowany w postaci doustnej, rzadko dożylniej w leczeniu łagodnych chorób tarczycy (choroba Gravesa i Basedowa, wole guzkowe nadcenne) oraz zróżnicowanego raka tarczycy.

Leczenie wola guzkowego nadcennego i gruczolaka toksycznego polega na stosowaniu leków przeciwtarczycowych, jodu promieniotwórczego I-131 lub zabiegu chirurgicznego. Leki przeciwtarczycowe: pochodne tioimidazolu i tiouracylu mają zdolność szybkiego obniżenia stężenia hormonów tarczycy: wolnej tyroksyny (FT<sub>4</sub>) i wolnej trijodotyroniny (FT<sub>3</sub>), jednak ich działanie jest krótkotrwałe i w większości przypadków wole guzkowego nadcennego dochodzi do nawrotu nadczynności tarczycy kilka tygodni lub miesięcy od odstawienia leku. Ponadto leki przeciwtarczycowe mogą powodować szereg działań niepożądanych, do których należą skórne odczyny alergiczne, a w rzadkich przypadkach granulocytopenia, a nawet agranulocytoza oraz toksyczne uszkodzenie wątroby. Powodzenie tego leczenia w dużym stopniu zależy od systematyczności chorego w realizacji zaleceń lekarskich.

Leczenie chirurgiczne wola guzkowego nadcennego zaleca się u chorych z wolem guzkowym o dużych rozmiarach, u pacjentów w młodym wieku oraz przy wysokim ryzyku

raka tarczycy (na podstawie obrazu cytologicznego, ultrasonograficznego i scyntygraficznego, obciążenie dziedziczne).

Leczenie I-131 jest w większości przypadków podstawowym leczeniem wola guzkowego nadczynnego o stosunkowo małych rozmiarach, u osób starszych oraz w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych leków przeciwgruczynkowych. W przypadku wola guzkowego z obecnością jednego nadczynnego guzka, stosowanie I-131 jest uznawane za metodę pierwszego rzutu.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) niewyrównana nadczynność tarczycy o dużym nasileniu;
  - b) nadczynność tarczycy wywołana przez nadmierną podaż jodu (amiodaron, środki kontrastowe);
- 2) bezwzględne:
  - a) ciąża,
  - b) karmienie piersią.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u kobiet w ciąży.

Przed przystąpieniem do leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę. Zaleca się wykonanie testu ciążowego w ciągu 3 dni przed podaniem I-131. Test ciążowy można pominąć w przypadku jednoznacznych danych wykluczających ciążę uzyskanych z wywiadu, potwierdzonych za pomocą pisemnego oświadczenia pacjentki.

Przez 4 miesiące po leczeniu I-131 zaleca się antykoncepcję.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u kobiet karmiących.

Ze względu na wydzielanie jodu promieniotwórczego do pokarmu przez wiele dni po podaniu I-131 w przypadku konieczności zastosowania tej metody w okresie karmienia niezbędne jest zahamowanie laktacji.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Wole guzkowe nadcenne bardzo rzadko występuje w wieku rozwojowym. Ze względu na zwiększone ryzyko raka tarczycy, podstawową metodą leczenia dzieci i młodzieży jest strumektomia wykonywana po przygotowaniu przy pomocy leku przeciwgruczynkowego. Jednak z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane u osób poniżej 16 lat.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 konieczne jest wykonanie scyntygrafii po podaniu I-131 lub Tc-99m i pomiaru jodochwytności (lub pomiaru wychwytu <sup>99m</sup>Tc) oraz USG tarczycy. Wymagania aparaturowe dotyczące tych metod są omówione w odpowiednich procedurach wzorcowych.

Miernik aktywności promieniotwórczej umożliwiający pomiar aktywności izotopu jodu-131. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Kapsułki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ółowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

Miernik zawartości jodu promieniotwórczego w tarczycy personelu.

Jednogłowicowa gammakamera scyntylicyjna.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej).

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie opisano interakcji I-131 z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) błąd w obliczeniu aktywności terapeutycznej I-131;
- 2) awaria kalibratora dawek;
- 3) pomyłka w identyfikacji chorego;
- 4) błąd w identyfikacji przygotowanej aktywności terapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) przed kwalifikacją do leczenia I-131 chorzy otrzymują zwykle leki przeciwtarczycowe. Celem leczenia farmakologicznego jest obniżenie stężeń  $FT_3$  i  $FT_4$  do wartości prawidłowych lub nieco powyżej wartości referencyjnych. Niekorzystnym efektem tych leków jest obniżanie jodochwytności oraz skrócenie efektywnego czasu półtrwania jodu w tarczycy. W celu minimalizacji tych negatywnych skutków leków przeciwtarczycowych zaleca się ich odstawienie przed leczeniem I-131: pochodne tioimidazolu na co najmniej 2 dni przed podaniem dawki leczniczej, a propylotiouracyl na 2-3 tygodnie (jeżeli to możliwe nawet na 8 tygodni). W przypadku znacznej hipertyreozy możliwe jest ponowne włączenie leków przeciwtarczycowych kilka dni po podaniu dawki terapeutycznej I-131;
- 2) w okresie odstawienia leków przeciwtarczycowych objawy nadczynności tarczycy powinny być łagodzone przez stosowanie leków beta-adrenolitycznych, głównie

- propranololu, o ile nie ma przeciwwskazań. Dawki tych leków dobiera się indywidualnie, stosowanie do sytuacji klinicznej;
- 3) w przypadku nadczynności tarczycy spowodowanej przez stosowanie preparatów zawierających jod, przede wszystkim amidaronu, leczenie I-131 nie jest zalecane ze względu na znacznie zmniejszoną jodochwytność tarczycy. Leczenie I-131 można rozważyć kilka miesięcy, a nawet 2 lata po zakończeniu stosowania preparatu zawierającego jod;
  - 4) w przypadku nietrzymania moczu wymagana jest szczególna ostrożność z uwagi na duże ryzyko kontaminacji otoczenia. Należy rozważyć przeprowadzenie leczenia I-131 w warunkach oddziału terapii izotopowej. Postępowanie z takimi chorymi po podaniu I-131 wymaga ścisłej współpracy personelu lekarskiego, pielęgniarskiego i pomocniczego z inspektorem ochrony radiologicznej.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) przed leczeniem I-131 wskazane jest wykonanie następujących badań:
  - a) badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i dotychczasowego leczenia nadczynności tarczycy, stosowania leków zawierających jod (amidaron) i wykonywania badań z użyciem zawierających jod środków kontrastowych,
  - b) u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykluczenie ciąży,
  - c) stężenie FT<sub>4</sub> i TSH, a w razie potrzeby również: FT<sub>3</sub> i przeciwciała aTPO, aTg i anty-TSHR,
  - d) pomiar jodochwytności wykonywany co najmniej 2-krotnie, tzn. 4-6h i 24h po podaniu diagnostycznej dawki I-131 (dopuszcza się pomiar wychwytu Tc-99m jako pośredni wskaźnik jodochwytności, jeśli stosowane jest leczenie stałymi dawkami I-131);
- 2) w przypadku jodochwytności <20% leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane, ale należy rozważyć inne sposoby leczenia; pomiar jodochwytności nie jest bezwzględnie konieczny przy stosowaniu stałych dawek I-131 lub gdy celem leczenia jest ablacja tkanki tarczycowej przy pomocy wysokiej aktywności I-131:
  - a) scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem Tc-99m lub I-131, w celu oceny wielkości wola i rozmieszczenia czynnej tkanki tarczycowej,
  - b) USG tarczycy z oceną objętości tarczycy oraz oceną zmian ogniskowych,
  - c) w razie potrzeby, biopsja cienkoigłowa. Biopsja jest zalecana w przypadku podejrzanych sonograficznie guzków wielkości >1–1,5cm oraz w przypadku guzków „zimnych”. Z uwagi na bardzo niskie ryzyko złośliwości gruczolaki toksyczne nie wymagają oceny za pomocą biopsji cienkoigłowej, chyba, że przemawia za tym obraz kliniczny i sonograficzny,
  - d) w razie potrzeby, ocena okulistyczna.

Wybór odpowiednich badań i konsultacji zależy od stanu klinicznego chorego i jest dokonywany przez lekarza kwalifikującego do leczenia I-131.

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 chory powinien być poinformowany w sposób ustny i pisemny o przebiegu leczenia, oczekiwanych jego skutkach, ryzyku nawrotu nadczynności tarczycy i konieczności ponownego leczenia, o prawdopodobieństwie wystąpienia niedoczynności tarczycy. Szczególną uwagę należy zwrócić na zasady ochrony radiologicznej, których celem jest minimalizacja ekspozycji członków rodziny, w tym dzieci oraz osób z populacji na promieniowanie jonizujące.

Po wyjaśnieniu wszelkich wątpliwości chory powinien podpisać oświadczenie o świadomej zgodzie na przeprowadzenie leczenia I-131. Lekarz prowadzący leczenia

powinien pisemnie potwierdzić przeprowadzenie szkolenia. Podpisany dokument należy przechowywać z dokumentacją chorego w instytucji prowadzącej leczenie I-131.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po przeprowadzeniu leczenia I-131 pacjent pozostaje pod opieką specjalistyczną prowadzoną przez specjalistę medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji) lub endokrynologa.

Pierwszą kontrolę przeprowadza się zwykle po około 4–6 tygodniach. W przypadku wysokich wyjściowych stężeń FT<sub>3</sub> lub FT<sub>4</sub> oraz u chorych z orbitopatią tarczycową wskazana jest wcześniejsza wizyta kontrolna, po 1–3 tygodniach. Obok oceny klinicznej celowe jest oznaczenie FT<sub>4</sub> i TSH, w uzasadnionych przypadkach również FT<sub>3</sub>. Stosowanie i wybór badań laboratoryjnych zależy od indywidualnej oceny lekarza. Celem badania klinicznego i/lub badań laboratoryjnych jest w początkowym etapie wykluczenie zaostrzenia nadczynności tarczycy.

Kolejne wizyty kontrolne powinny się odbywać w odstępie 1–2 miesięcy. Ich celem jest wstępna ocena skuteczności leczenia I-131, wykrycie ewentualnej niedoczynności tarczycy i modyfikacja wspomagającego leczenia farmakologicznego.

Końcowy efekt leczenia I-131 ocenia się zwykle po około 6 miesiącach. W przypadku utrzymywania się nadczynności tarczycy w tym okresie należy ocenić wskazania do powtórnego leczenia I-131.

W razie utrzymywania się objawów nadczynności tarczycy zaleca się stosowanie leków przeciw-tarczycowych i, w zależności od objawów, leków beta-adrenolitycznych i sedatywnych. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy spowodowanej przez leczenie I-131, potwierdzonej przez wzrost stężenia TSH, należy rozpocząć leczenie preparatem L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

W przypadku wystąpienia popromiennego zapalenia tarczycy zaleca się krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy pacjent powinien pozostawać pod stałą opieką specjalisty medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji), lub endokrynologa.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Stokkel M.P.M., Handkiewicz-Junak D., Lassmann M., Dietlein M., Luster M.; EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28;
- 2) Dietlein M., Dressler J., Grünwald F., Leisner B., Moser E., Reiners C., Schicha H., Schneider P., Schober O.; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 220-3;
- 3) Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J. i inni; Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214;
- 4) Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., Eckstein A., Kendall-Taylor P., Marcocci C. i inni; Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158: 273-85;
- 5) Królicki L., Karbownik-Lewińska M., Lewiński A. (red.); *Choroby tarczycy – kompendium*. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2008;
- 6) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);

- 7) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego nadczynnego I-131 - część szczegółowa**

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

I-131 jest dostępny w postaci jodku sodu (NaI) do podania doustnego lub do podania dożylnego. I-131 podaje się dożylnie tylko wyjątkowo, w przypadkach problemów z połykaniem lub wymiotów.

Do podania doustnego stosuje się NaI-131 w formie kapsułek lub płynu. Zaletą płynu jest możliwość przygotowania dowolnej aktywności terapeutycznej w pracowni bezpośrednio przed podaniem. Stosowanie tej postaci wiąże się jednak z wyższym ryzykiem kontaminacji. Dlatego najczęściej stosowaną postacią są kapsułki. Są one dostarczane przez producenta w różnych aktywnościach, w zależności od zapotrzebowania. Zgodnie z obowiązującymi przepisami kapsułki są transportowane i przechowywane w pojemnikach o zdolnościach pochłaniania promieniowania beta i gamma. Kapsułki I-131 podaje się choremu za pośrednictwem odpowiednich aplikatorów zmniejszających ryzyko upuszczenia kapsułki i eliminujących możliwość bezpośredniego kontaktu kapsułki ze skórą.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii u dorosłych w zależności od jodochwytności tarczycy.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>					
<b>Wychwyt jodu w tarczycy</b>	<b>15%</b>	<b>25%</b>	<b>35%</b>	<b>45%</b>	<b>55%</b>
<b>Nadnercza</b>	0,036	0,039	0,042	0,046	0,049
<b>Ściany pęcherza</b>	0,52	0,46	0,4	0,34	0,29
<b>Powierzchnia kości</b>	0,047	0,061	0,076	0,091	0,11
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,043	0,055	0,067	0,079	0,091
<b>Ściany żołądka</b>	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
<b>Jelito cienkie</b>	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,059	0,059	0,058	0,059	0,058
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,042	0,041	0,04	0,04	0,039
<b>Nerki</b>	0,06	0,058	0,056	0,053	0,051
<b>Wątroba</b>	0,032	0,035	0,037	0,04	0,043
<b>Pluca</b>	0,053	0,072	0,09	0,11	0,13
<b>Jajniki</b>	0,043	0,043	0,042	0,042	0,041
<b>Trzustka</b>	0,052	0,053	0,054	0,056	0,058
<b>Szpiłk kostny</b>	0,054	0,07	0,086	0,1	0,12
<b>Śledziona</b>	0,042	0,044	0,046	0,049	0,051
<b>Jądra</b>	0,028	0,027	0,026	0,026	0,026
<b>Tarczyca</b>	210	360	500	640	790
<b>Macica</b>	0,054	0,052	0,05	0,048	0,046
<b>Pozostałe narządy</b>	0,065	0,09	0,11	0,14	0,16
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	6,6	11	15	19	24

#### **3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**



Skuteczność leczenia wola guzkowego nadczynnego zależy od zastosowanej aktywności terapeutycznej I-131. Dobór optymalnej aktywności jest trudny, gdyż wysokie aktywności terapeutyczne wprowadzając dają najwyższe wskaźniki wyleczeń, ale stosunkowo często powodują niedoczynność tarczycy. Z drugiej strony niskie aktywności rzadko powodują niedoczynność tarczycy, ale ich skuteczność jest zbyt niska. Ponadto, jak wykazały wieloletnie doświadczenia, na skuteczność leczenia I-131 łagodnych chorób tarczycy ma wpływ cały szereg czynników, z których wiele jest niemierzalnych i nie da się ich wszystkich ująć w jeden schemat.

Obecnie stosuje się dwie metody określania aktywności terapeutycznej: metodę opartą na indywidualnym obliczaniu dawki i metodę dawek stałych.

Zalecane aktualnie aktywności I-131 zostały dobrane w sposób empiryczny. Aktywność I-131 (A) oblicza się, uwzględniając masę tkanki docelowej (m), maksymalną jodochwytność tarczycy (U) oraz pożądaną dawkę pochłoniętą (D), według następującego wzoru:

$$A [MBq] = 27,2 \frac{m [g] \cdot D [Gy]}{U [\%] \cdot T [d]}$$

Zaleca się, by pożądana dawka pochłonięta wynosiła około 150Gy w przypadku wola guzkowego nadczynnego i 300–400Gy w przypadku gruczolaka toksycznego.

Stosowane w praktyce aktywności wynoszą od 3 do 30mCi (111 – 1110 MBq).

Metoda stałych dawek nie wymaga powyższych kalkulacji i zakłada stosowanie dawek zależnie od wielkości tarczycy. Metoda ta wykazuje wyższy odsetek nawrotów nadczynności tarczycy oraz występowania niedoczynności tarczycy po zastosowanym leczeniu.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Niedoczynność tarczycy jest głównym i częstym efektem niepożądanym. Występuje ona z różną częstością w zależności od populacji i doboru dawki. Niedoczynność tarczycy może wystąpić w różnym czasie po leczeniu I-131: od kilku tygodni do kilkadziesiąt lat. Dlatego chorzy ci wymagają okresowych kontroli stężenia TSH przez całe życie. Najniższe ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy dotyczy chorych na gruczolaka toksycznego (10–20%). W przypadku wzrostu stężenia TSH zaleca się podawanie L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

Leczenie I-131 może spowodować przejściowy wzrost stężeń FT<sub>3</sub> i FT<sub>4</sub> w ciągu kilku dni po podaniu I-131. W przypadku wyjściowo wysokich stężeń tych hormonów możliwe jest zaostrzenie objawów, w tym wystąpienie migotania przedsionków, niewydolności krążenia, a nawet przełomu tarczycowego. Chorzy ci przed podaniem terapeutycznej aktywności I-131 wymagają przygotowania za pomocą leków przeciwtarczycowych i leków beta-adrenolitycznych. W przypadku przeciwwskazań do stosowania leków przeciwtarczycowych (np. agranulocytoza, uszkodzenie czynności wątroby) możliwe jest podanie I-131 pod osłoną leków beta-adrenolitycznych i ewentualnie steroidów pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli stanu klinicznego z systematyczną oceną stężeń hormonów (optymalnie w warunkach szpitalnych).

Chorzy z dużym wolem, powodującym zwężenie tchawicy powinni być raczej leczeni operacyjnie, ponieważ ewentualny przejściowy obrzęk tkanki tarczycowej po podaniu I-131 może prowadzić do niewydolności oddechowej. Jeżeli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane, to w przypadku zwężenia tchawicy poniżej 1cm leczenie I-131 powinno być przeprowadzone w osłonie steroidowej.

Rzadko, z reguły po podaniu większych aktywności terapeutycznych, obserwuje się objawy popromiennego zapalenia tarczycy; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Niekiedy występują objawy zapalenia ślinianek; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy występuje u 1% chorych leczonych I-131 z powodu nieimmunologicznej postaci nadczynności tarczycy. Odsetek ten wzrasta do 10% wśród pacjentów z podwyższonymi stężeniami przeciwciał aTPO i aTg już przed leczeniem I-131.

Ze względu na bardzo niską masę jodu zawartego w dawce leczniczej I-131 (około 1/1000 dziennej podaży jodu) leczenie to nie powoduje reakcji nadwrażliwości nawet u chorych ze znaną alergią na jod.

Nie wykazano dotąd jednoznacznie wzrostu ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, w tym raka tarczycy u chorych leczonych I-131.

### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

W większości przypadków leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem stosowania środków ostrożności związanych z ochroną radiologiczną. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych do aktywności 800MBq (21,6mCi).

Przed leczeniem I-131 chory powinien zostać poinformowany o zasadach postępowania mających na celu minimalizację narażenia na promieniowanie jonizujące osób z jego otoczenia, przede wszystkim dzieci i kobiet w ciąży. Zalecenia te powinny być przekazane w formie pisemnej z odpowiednim wyprzedzeniem, aby pacjent miał czas na odpowiednie zorganizowanie.

W szczególności zaleca się, by po leczeniu I-131 pacjent:

- 1) spał osobno;
- 2) nie przebywał w towarzystwie dzieci do 10 lat i kobiet w ciąży przez co najmniej 7 dni;
- 3) ograniczał spotkania z osobami dorosłymi;
- 4) zachowywał większą odległość w kontaktach z ludźmi;
- 5) unikał dużych zgromadzeń ludzkich, ograniczał korzystanie z publicznych środków transportu;
- 6) przestrzegał zasad higieny osobistej i dbał o czystość toalety.

W przypadku licznych kontaktów z ludźmi w czasie pracy zawodowej należy rozważyć wydanie choremu orzeczenia o czasowej niezdolności do pracy.

Leczenie I-131 musi być przeprowadzane w warunkach szpitalnych wtedy, gdy zalecana aktywność terapeutyczna przekracza 800MBq (22mCi) lub przy braku możliwości przestrzegania zasad ochrony radiologicznej w warunkach ambulatoryjnych. Z przyczyn medycznych hospitalizacja jest zalecana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych powikłań, jak np. przełom tarczycowy, arytmia, niewydolność oddechowa. Zgodnie z przepisami, leczenie I-131 w szpitalu można przeprowadzić tylko w oddziałach izotopowych, na terenie nadzorowanym. Po przyjęciu dawki terapeutycznej I-131 chorzy nie mogą opuszczać oddziału terapii izotopowej. Odwiedziny na oddziale są zabronione. W trakcie pobytu na oddziale chory musi korzystać z wyznaczonych toalet, które są podłączone do systemu dekontaminacji radioaktywnych ścieków.

W kontaktach z pacjentem poddanym leczeniu I-131 personel musi przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, obejmujących utrzymywanie odległości od chorego i ograniczanie czasu przebywania w otoczeniu pacjenta do niezbędnego minimum. W razie konieczności przebywania w bezpośrednim otoczeniu chorego zaleca się zakładanie fartuchów ochronnych osłaniających przed promieniowaniem gamma.

## **7. Leczenie wola obojętnego olbrzymiego I-131**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe chorych na wole obojętne olbrzymie.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. Jerzy Sowiński, dr med. Rafał Czepczyński, dr hab. Maciej Bączyk

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Wole guzkowe obojętne o dużych rozmiarach.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Leczenie łagodnych chorób tarczycy przy pomocy I-131 stosuje się od lat 40-tych XX wieku. Metoda ta wykorzystuje zdolność komórek tarczycy do swobodnego wychwytu jodu za pośrednictwem symportera sodowo-jodkowego I-131.

I-131 jest emitерem promieniowania beta i gamma o fizycznym czasie półtrwania 8,02 dni. Jest stosowany w postaci doustnej, rzadko dożylniej w leczeniu łagodnych chorób tarczycy (choroba Gravesa i Basedowa, wole guzkowe nadczynne) oraz zróżnicowanego raka tarczycy. Wole obojętne rośnie bardzo powoli i zwykle nie wywołuje objawów uciskowych. Wole obojętne może przybierać formę wola mięsistego lub wola guzkowego.

Wybór leczenia wola obojętnego zależy od wielu czynników, przede wszystkim od wielkości i struktury wola, wieku chorego i czynników ryzyka raka tarczycy. Umiarkowanej wielkości wole mięsiste, zwłaszcza u osób młodych, może być leczone preparatem jodku potasu. W przypadku wola guzkowego o umiarkowanej objętości możliwe jest leczenie supresyjne preparatem L-tyroksyny, pod warunkiem wykluczenia choroby nowotworowej. Z klinicznego punktu widzenia obydwie metody rzadko prowadzą do istotnego zmniejszenia rozmiarów wola. Długo utrzymujące się wole może zawierać także obszary martwicy i krwotoków oraz blizny, które nie ulegną regresji pod wpływem leczenia L-tyroksyną. Ponadto do uzyskania supresji stężenia TSH konieczne jest podawanie takich dawek L-tyroksyny, które mogłyby wywoływać objawy niepożądane – m.in. migotanie przedsionków i osteoporozę. Dlatego często wybieranym sposobem postępowania jest obserwacja polegająca na okresowym wykonaniu USG tarczycy i ocenie czynności hormonalnej tarczycy.

Leczenie chirurgiczne wskazane jest w przypadku wola obojętnego, które się powiększa lub powoduje objawy uciskowe. Ponadto leczenie chirurgiczne jest preferowane u pacjentów w młodym wieku, u chorych z wolem guzkowym o dużych rozmiarach lub wykazującym szybki wzrost oraz przy wysokim ryzyku raka tarczycy (na podstawie obrazu cytologicznego, ultrasonograficznego i scyntygraficznego, obciążenie dziedziczne).

Leczenie I-131 wola obojętnego zalecane jest w przypadku wola z objawami uciskowymi przy obecności przeciwwskazań do leczenia operacyjnego, po wykluczeniu nowotworu tarczycy.

### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) podejrzenie nowotworu tarczycy;
- 2) bezwzględne:

- a) ciąża,
- b) karmienie piersią.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u w ciąży.

Przed przystąpieniem do leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę. Zaleca się wykonanie testu ciążowego w ciągu 3 dni przed podaniem I-131. Test ciążowy można pominąć w przypadku jednoznacznych danych wykluczających ciążę, uzyskanych z wywiadu, potwierdzonych za pomocą pisemnego oświadczenia pacjentki.

Przez 4 miesiące po leczeniu I-131 zaleca się antykoncepcję.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Leczenia I-131 nie stosuje się u kobiet karmiących.

Ze względu na wydzielanie jodu promieniotwórczego do pokarmu przez wiele dni po podaniu I-131 w przypadku konieczności zastosowania tej metody w okresie karmienia niezbędne jest zahamowanie laktacji.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Leczenia I-131 w przypadku wola obojętnego nie zaleca się u chorych w wieku rozwojowym.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 konieczne jest wykonanie scyntygrafii po podaniu I-131 lub Tc-99m i pomiaru jodochwytności (lub pomiaru wychwytu 99mTc) oraz USG tarczycy. Wymagania aparaturowe dotyczące tych metod są omówione w odpowiednich procedurach wzorcowych..

Miernik aktywności promieniotwórczej umożliwiający pomiar aktywności izotopu jodu-131. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Kapsułki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy łożowanej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

Miernik zawartości jodu promieniotwórczego w tarczycy personelu.

Jednogłowicowa gammakamera scyntylicyjna.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Ocena zasadności skierowania chorego na leczenie I-131 leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Odnotowane przez lekarza kierującego na skierowaniu rozpoznanie wstępne powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do leczenia I-131. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo dyskwalifikowania z leczenia I-131 w przypadku braku wskazań lub wystąpienia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie opisano interakcji I-131 z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) błąd w obliczeniu aktywności terapeutycznej I-131;
- 2) awaria kalibratora dawek;
- 3) pomyłka w identyfikacji chorego;
- 4) błąd w identyfikacji przygotowanej aktywności terapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) w przypadku uprzedniego stosowania preparatów zawierających jod, przede wszystkim amiodaronu, leczenie I-131 nie jest zalecane. Jest to związane ze znacznie zmniejszoną jodochwytnością tarczycy. Leczenie I-131 można rozważyć kilka miesięcy, a nawet 2 lata po zakończeniu stosowania preparatu zawierającego jod;
- 2) w przypadku nietrzymania moczu wymagana jest szczególna ostrożność z uwagi na duże ryzyko kontaminacji otoczenia. Należy rozważyć przeprowadzenie leczenia I-131 w warunkach oddziału terapii izotopowej. Postępowanie z takimi chorymi po podaniu I-131 wymaga ścisłej współpracy personelu lekarskiego, pielęgniarskiego i pomocniczego z inspektorem ochrony radiologicznej.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed leczeniem I-131 wskazane jest wykonanie szeregu badań:

- 1) badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i dotychczasowego leczenia choroby tarczycy, stosowania amiodaronu i wykonywania badań z użyciem środków kontrastowych zawierających jod, u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykluczenie ciąży;
- 2) stężenie TSH, a w razie potrzeby również FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> i przeciwciał:
  - a) aTPO,
  - b) aTg,
  - c) anty-TSHR;
- 3) pomiar jodochwytności wykonywany co najmniej 2-krotnie, tzn. 4-6 h i 24 h po podaniu diagnostycznej dawki I-131 (dopuszcza się pomiar wychwytu Tc-99m jako pośredni wskaźnik jodochwytności, jeśli stosowane jest leczenie stałymi dawkami I-131). W przypadku jodochwytności <20% skuteczność leczenia I-131 jest ograniczona; pomiar jodochwytności nie jest bezwzględnie konieczny przy stosowaniu stałych dawek I-131;
- 4) scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem Tc-99m lub I-131 w celu oceny wielkości wola i rozmieszczenia czynnej tkanki tarczycowej;
- 5) USG tarczycy z oceną objętości tarczycy oraz oceną zmian ogniskowych;
- 6) w razie potrzeby biopsja cienkoigłowa.

Wybór odpowiednich badań i konsultacji zależy od stanu klinicznego chorego i jest dokonywany przez lekarza kwalifikującego do leczenia I-131.

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 chory powinien być poinformowany w sposób ustny i pisemny o przebiegu leczenia, oczekiwanych jego skutkach, ryzyku nawrotu nadczynności tarczycy i konieczności ponownego leczenia, o prawdopodobieństwie wystąpienia niedoczynności tarczycy. Szczególną uwagę należy zwrócić na zasady ochrony radiologicznej, których celem jest minimalizacja ekspozycji członków rodziny, w tym dzieci oraz osób z populacji na promieniowanie jonizujące.

Po wyjaśnieniu wszelkich wątpliwości chory powinien podpisać oświadczenie o świadomej zgodzie na przeprowadzenie leczenia I-131. Lekarz prowadzący leczenie powinien pisemnie potwierdzić przeprowadzenie szkolenia i uzyskanie jego zgody. Podpisany dokument należy przechowywać z dokumentacją chorego w instytucji prowadzącej leczenie I-131.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po przeprowadzeniu leczenia I-131 pacjent pozostaje pod opieką specjalistyczną prowadzoną przez specjalistę medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji) lub endokrynologa.

Pierwszą kontrolę przeprowadza się zwykle po około 4–6 tygodniach. Obok oceny klinicznej celowe jest oznaczenie TSH. Kolejne wizyty kontrolne powinny się odbywać w odstępach kilku miesięcy w zależności od stanu klinicznego. Ich celem jest wstępna ocena skuteczności leczenia I-131 i wykrycie ewentualnej niedoczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy spowodowanej przez leczenie I-131, potwierdzonej przez wzrost stężenia TSH, należy rozpocząć leczenie preparatem L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

W przypadku wystąpienia popromiennego zapalenia tarczycy zaleca się krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy chory powinien na stałe pozostawać pod opieką specjalisty medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji) lub endokrynologa.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Stokkel M.P.M., Handkiewicz-Junak D., Lassmann M., Dietlein M., Luster M.; EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28;
- 2) Dietlein M., Dressler J., Grünwald F., Leisner B., Moser E., Reiners C., Schicha H., Schneider P., Schober O.; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Leitlinie zur Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 4). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 220-3;
- 3) Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J. i inni; Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214;
- 4) Manders J.M.B., Corstens F.H.M.; Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: S-466-70;
- 5) Królicki L., Karbownik-Lewińska M., Lewiński A. (red.); *Choroby tarczycy – kompendium*. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2008;
- 6) *Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*. Pergamon Press 1987;
- 7) Bączyk M., Pisarek M., Czepczyński R., Ziemińska K., Gryczyńska M., Pietz L., Sowiński J.; Therapy of large multinodular goitre using repeated doses of radioiodine. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 226-31;

- 8) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 9) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie wola obojętnego olbrzymiego I-131** – część szczegółowa

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

I-131 jest dostępny w postaci jodku sodu (NaI) do podania doustnego lub do podania dożylnego. I-131 podaje się dożylnie tylko wyjątkowo, w przypadkach problemów z połykaniem lub wymiotów.

Do podania doustnego stosuje się NaI-131 w formie kapsułek lub płynu. Zaletą płynu jest możliwość przygotowania dowolnej aktywności terapeutycznej w pracowni bezpośrednio przed podaniem. Stosowanie tej postaci wiąże się jednak z wyższym ryzykiem kontaminacji. Dlatego najczęściej stosowaną postacią są kapsułki. Są one dostarczane przez producenta w różnych aktywnościach, w zależności od zapotrzebowania. Zgodnie z obowiązującymi przepisami kapsułki są transportowane i przechowywane w pojemnikach o zdolnościach pochłaniania promieniowania beta i gamma. Kapsułki I-131 podaje się choremu za pośrednictwem odpowiednich aplikatorów zmniejszających ryzyko upuszczenia kapsułki i eliminujących możliwość bezpośredniego kontaktu kapsułki ze skórą.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii u dorosłych w zależności od jodochwytności tarczycy.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>					
<b>Wychwył jodu w tarczycy</b>	<b>15%</b>	<b>25%</b>	<b>35%</b>	<b>45%</b>	<b>55%</b>
<b>Nadnercza</b>	0,036	0,039	0,042	0,046	0,049
<b>Ściany pęcherza</b>	0,52	0,46	0,4	0,34	0,29
<b>Powierzchnia kości</b>	0,047	0,061	0,076	0,091	0,11
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,043	0,055	0,067	0,079	0,091
<b>Ściany żołądka</b>	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
<b>Jelito cienkie</b>	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,059	0,059	0,058	0,059	0,058
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,042	0,041	0,04	0,04	0,039
<b>Nerki</b>	0,06	0,058	0,056	0,053	0,051
<b>Wątroba</b>	0,032	0,035	0,037	0,04	0,043
<b>Płuca</b>	0,053	0,072	0,09	0,11	0,13
<b>Jajniki</b>	0,043	0,043	0,042	0,042	0,041
<b>Trzustka</b>	0,052	0,053	0,054	0,056	0,058
<b>Szpik kostny</b>	0,054	0,07	0,086	0,1	0,12
<b>Śledziona</b>	0,042	0,044	0,046	0,049	0,051
<b>Jądra</b>	0,028	0,027	0,026	0,026	0,026
<b>Tarczycyca</b>	210	360	500	640	790
<b>Macica</b>	0,054	0,052	0,05	0,048	0,046
<b>Pozostałe narządy</b>	0,065	0,09	0,11	0,14	0,16
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	6,6	11	15	19	24

#### **3. Aktywności terapeutyczne zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Obecnie stosuje się dwie metody określania aktywności terapeutycznej: metodę opartą na indywidualnym obliczaniu dawki i metodę dawek stałych.

Zalecane aktualnie aktywności I-131 zostały dobrane w sposób empiryczny. Aktywność I-131 (A) oblicza się, uwzględniając masę tkanki docelowej (m), maksymalną jodochwytność tarczycy (U) oraz pożądaną dawkę pochłoniętą (D), według następującego wzoru:

$$A [MBq] = 27,2 \frac{m [g] \cdot D [Gy]}{U [\%] \cdot T [d]}$$

Zaleca się, by w przypadku wola obojętnego pożądana dawka pochłonięta wynosiła około 150 Gy. Stosowane w praktyce aktywności wynoszą od 15 do 30mCi (555–1110MBq).

Metoda stałych dawek nie wymaga powyższych kalkulacji i zakłada stosowanie dawek zależnie od wielkości tarczycy. W przypadku dużego wola możliwe jest stosowanie kilku dawek (np. 4 dawek po około 20mCi=740 MBq) w 3-miesięcznych odstępach.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Niedoczynność tarczycy jest głównym i częstym efektem niepożądanym. Występuje ona z różną częstością w zależności od populacji i doboru dawki. Niedoczynność tarczycy może wystąpić w różnym czasie po leczeniu I-131: od kilku tygodni do kilkadziesiąt lat. Dlatego chorzy ci wymagają okresowych kontroli stężenia TSH przez całe życie. W przypadku wzrostu stężenia TSH zaleca się podawanie L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych.

Chorzy z dużym wolem, powodującym zwężenie tchawicy powinni być raczej leczeni operacyjnie, ponieważ ewentualny przejściowy obrzęk tkanki tarczycowej po podaniu I-131 może prowadzić do niewydolności oddechowej. Jeżeli leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane, to w przypadku zwężenia tchawicy poniżej 1 cm leczenie I-131 powinno być przeprowadzone w osłonie steroidowej.

Rzadko, z reguły po podaniu większych aktywności terapeutycznych, obserwuje się objawy popromiennego zapalenia tarczycy; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Niekiedy występują objawy zapalenia ślinianek; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na bardzo niską masę jodu zawartego w dawce leczniczej I-131 (około 1/1000 dziennej podaży jodu) leczenie to nie powoduje reakcji nadwrażliwości nawet u chorych ze znaną alergią na jod.

Nie wykazano dotąd jednoznacznie wzrostu ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, w tym raka tarczycy u chorych leczonych I-131.

#### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

W większości przypadków leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem stosowania środków ostrożności związanych z ochroną radiologiczną. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych do aktywności 800MBq (21,6mCi).

Przed leczeniem I-131 chory powinien zostać poinformowany o zasadach postępowania mających na celu minimalizację narażenia na promieniowanie jonizujące osób z jego otoczenia, przede wszystkim dzieci i kobiet w ciąży. Zalecenia te powinny mu być przekazane w formie pisemnej z odpowiednim wyprzedzeniem, aby pacjent miał czas na odpowiednie zorganizowanie.

W szczególności zaleca się, by po leczeniu I-131 pacjent:

- 1) spał osobno;



- 2) nie przebywał w towarzystwie dzieci do 10 lat i kobiet w ciąży przez co najmniej 7 dni;
- 3) ograniczał spotkania z osobami dorosłymi;
- 4) zachowywał większą odległość w kontaktach z ludźmi;
- 5) unikał dużych zgromadzeń ludzkich, ograniczał korzystanie z publicznych środków transportu;
- 6) przestrzegał zasad higieny osobistej i dbał o czystość toalety.

W przypadku licznych kontaktów z ludźmi w czasie pracy zawodowej należy rozważyć wydanie choremu orzeczenia o czasowej niezdolności do pracy.

Leczenie I-131 musi być przeprowadzane w warunkach szpitalnych wtedy, gdy zalecana aktywność terapeutyczna przekracza 800MBq (21,6mCi) lub przy braku możliwości przestrzegania zasad ochrony radiologicznej w warunkach ambulatoryjnych. Z przyczyn medycznych hospitalizacja jest zalecana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych powikłań, jak np. przełom tarczycowy, arytmia, niewydolność oddechowa. Zgodnie z przepisami, leczenie I-131 w szpitalu można przeprowadzić tylko w oddziałach izotopowych, na terenie nadzorowanym. Po przyjęciu dawki terapeutycznej I-131 chorzy nie mogą opuszczać oddziału terapii izotopowej. Odwiedziny na oddziale są zabronione. W trakcie pobytu na oddziale chory musi korzystać z wyznaczonych toalet, które są podłączone do systemu dekontaminacji radioaktywnych ścieków.

W kontaktach z pacjentem poddanym leczeniu I-131 personel musi przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, obejmujących utrzymywanie odległości od chorego i ograniczanie czasu przebywania w otoczeniu pacjenta do niezbędnego minimum. W razie konieczności przebywania w bezpośrednim otoczeniu chorego zaleca się zakładanie fartuchów ochronnych osłaniających przed promieniowaniem gamma.

## **8. Leczenie nadczynności tarczycy u dzieci I-131**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie nadczynności tarczycy u dzieci.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński, dr med. Rafał Czepczyński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Choroba Gravesa-Basedowa u chorych w wieku rozwojowym.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Nadczynność tarczycy u dzieci jest spowodowana głównie przez chorobę Gravesa-Basedowa. Charakteryzuje się ona często ciężkim, nawrotowym przebiegiem.

Leczenie nadczynności tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u dzieci polega na stosowaniu leków przeciwtarczycowych, jodu promieniotwórczego I-131 lub zabiegu chirurgicznego. Leki przeciwtarczycowe: pochodne tioimidazolu i tiouracylu mają zdolność szybkiego obniżenia stężenia hormonów tarczycy: wolnej tyroksyny (FT<sub>4</sub>) i wolnej trijodotyroniny (FT<sub>3</sub>), jednak ich działanie jest krótkotrwałe i w większości przypadków

dochodzi do nawrotu nadczynności tarczycy kilka tygodni lub miesięcy od odstawienia leku. Ponadto leki przeciwtarczycowe mogą powodować szereg działań niepożądanych, do których należą skórne odczyny alergiczne, a w rzadkich przypadkach agranulocytoza i toksyczne uszkodzenie wątroby. Działania niepożądane występują w grupie chorych w wieku rozwojowym znacznie częściej niż u dorosłych.

Leczenie chirurgiczne zaleca się u chorych z powiększoną tarczycą, u których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub powoduje istotne efekty niepożądane. Ze względu na wysokie ryzyko nawrotów wola, u młodych chorych powinno się dążyć do całkowitego wycięcia tarczycy.

Leczenie I-131 u pacjentów w wieku rozwojowym nie jest metodą standardową. Można ją rozważyć w przypadku nawrotu nadczynności tarczycy po leczeniu chirurgicznym lub przy braku zgody rodziców na zabieg operacyjny. U dzieci poniżej 5 roku życia, ze względu na ryzyko rozwoju nowotworów pod wpływem promieniowania nie powinno się stosować leczenia I-131. U chorych w wieku 5–15 lat leczenie I-131 może być rozważone. W związku z ryzykiem tworzenia się guzków tarczycy, w tym raka pod wpływem małych dawek promieniowania jonizującego, należy dążyć do podawania większych, tzw. ablacyjnych dawek (>150  $\square$ Ci/g tkanki tarczycowej), których celem jest całkowite zniszczenie tkanki tarczycowej. Oparte na wieloletnich obserwacjach dane nie wskazują na występowanie zwiększonego ryzyka nowotworów w przypadku stosowania ablacyjnych dawek I-131. Po zastosowaniu takich aktywności I-131 niedoczynność tarczycy występuje w około 95% przypadków.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

1) względne:

- a) niewyrównana nadczynność tarczycy o dużym nasileniu,
- b) nadczynność tarczycy wywołana przez nadmierną podaż jodu.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane u osób poniżej 16 lat i jest stosowane w niektórych przypadkach choroby Gravesa-Basedowa.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 konieczne jest wykonanie pomiaru jodochwytności, USG tarczycy, oraz scyntygrafii tarczycy przy użyciu Tc-99m lub I-131. Wymagania aparaturowe dotyczące tych metod są omówione w odpowiednich procedurach wzorcowych.

Miernik aktywności promieniotwórczej umożliwiający pomiar aktywności izotopu I-131. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Kapsułki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

Miernik zawartości jodu promieniotwórczego w tarczycy personelu.

Gammakamera scyntylicyjna.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej).

Ocena zasadności skierowania chorego na leczenie I-131 leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Odnotowane przez lekarza kierującego na skierowaniu rozpoznanie wstępne powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniem do leczenia I-131. Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo dyskwalifikowania z leczenia I-131 w przypadku braku wskazań lub wystąpienia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie opisano interakcji I-131 z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) błąd w obliczeniu aktywności terapeutycznej I-131.
- 2) awaria kalibratora dawek.
- 3) pomyłka w identyfikacji chorego.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) przed kwalifikacją do leczenia I-131 chorzy otrzymują zwykle leki przeciwarczycowe. Celem leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie stężeń  $FT_3$  i  $FT_4$  do wartości prawidłowych lub nieco powyżej wartości referencyjnych. Niekorzystnym efektem tych leków jest obniżanie jodochwytności oraz skrócenie efektywnego czasu półtrwania jodu w tarczycy. W celu minimalizacji tych negatywnych skutków leków przeciwarczycowych zaleca się ich odstawienie przed leczeniem I-131: pochodne tioimidazolu na 3-5 dni przed podaniem dawki leczniczej, a propylotiouracyl na 2-3 tygodnie (jeżeli to możliwe nawet na 8 tygodni). W przypadku znacznej hipertyreozy możliwe jest ponowne włączenie leków przeciwarczycowych kilka dni po podaniu dawki terapeutycznej I-131;
- 2) w okresie odstawienia leków przeciwarczycowych objawy nadczynności tarczycy powinny być łagodzone przez stosowanie leków beta-adrenolitycznych, głównie propranololu, o ile nie ma przeciwwskazań. Dawki tych leków dobiera się indywidualnie, stosowanie do sytuacji klinicznej;
- 3) w przypadku nietrzymania moczu wymagana jest szczególna ostrożność z uwagi na duże ryzyko kontaminacji otoczenia. Należy rozważyć przeprowadzenie leczenia I-131 w warunkach oddziału terapii izotopowej. Postępowanie z takimi

chorymi po podaniu I-131 wymaga ścisłej współpracy personelu lekarskiego, pielęgniarskiego i pomocniczego z inspektorem ochrony radiologicznej.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed leczeniem I-131 wskazane jest wykonanie szeregu badań:

- 1) badanie podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i dotychczasowego leczenia nadczynności tarczycy, stosowania amiodaronu i wykonywania badań z użyciem środków kontrastowych zawierających jod;
- 2) stężenie FT<sub>4</sub> i TSH, a w razie potrzeby również FT<sub>3</sub>;
- 3) w razie potrzeby, oznaczenie przeciwciał anti-TSHR;
- 4) pomiar jodochwytności wykonywany co najmniej 2-krotnie, tzn. 4–6 godzin i 24 godziny po podaniu diagnostycznej dawki I-131 (dopuszcza się pomiar wychwytu Tc-99m jako pośredni wskaźnik jodochwytności, jeśli stosowane jest leczenie stałymi dawkami I-131). W przypadku jodochwytności <20% leczenie I-131 nie jest bezwzględnie przeciwwskazane, ale należy rozważyć inne sposoby leczenia; pomiar jodochwytności nie jest bezwzględnie konieczny przy stosowaniu stałych dawek I-131 lub gdy celem leczenia jest ablacja tkanki tarczycowej przy pomocy wysokiej aktywności I-131;
- 5) scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem Tc-99m lub I-131 w celu oceny wielkości wola i rozmieszczenia czynnej tkanki tarczycowej;
- 6) USG tarczycy z oceną objętości tarczycy oraz oceną zmian ogniskowych;
- 7) w razie potrzeby biopsja cienkoigłowa w przypadku choroby Gravesa-Basedowa w przypadku obecności guzków w mięszu tarczycy;
- 8) w razie potrzeby ocena okulistyczna, uzupełniona o USG oczodołów (zalecana u chorych z orbitopatią tarczycową).

Wybór odpowiednich badań i konsultacji zależy od stanu klinicznego chorego i jest dokonywany przez lekarza kwalifikującego do leczenia I-131.

Przed przeprowadzeniem leczenia I-131 rodzic lub opiekun prawny chorego powinien być poinformowany w sposób ustny i pisemny o przebiegu leczenia, oczekiwanych jego skutkach, o pożądanym wystąpieniu niedoczynności tarczycy i związaną z tym koniecznością dalszego leczenia. Szczególną uwagę należy zwrócić na zasady ochrony radiologicznej, których celem jest minimalizacja ekspozycji na promieniowanie jonizujące członków rodziny, w tym innych dzieci oraz osób z populacji.

Po wyjaśnieniu wszelkich wątpliwości rodzic lub opiekun prawny powinien podpisać oświadczenie o świadomej zgodzie na przeprowadzenie leczenia I-131. Lekarz prowadzący leczenie powinien pisemnie potwierdzić przeprowadzenie szkolenia i uzyskanie zgody rodzica. Podpisany dokument należy przechowywać z dokumentacją chorego w instytucji prowadzącej leczenie I-131.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po przeprowadzeniu leczenia I-131 pacjent pozostaje pod opieką specjalistyczną prowadzoną w ścisłej współpracy specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji) i endokrynologa, optymalnie endokrynologa dziecięcego.

Pierwszą kontrolę przeprowadza się zwykle po około 2 tygodniach. Obok oceny klinicznej celowe jest oznaczenie FT<sub>4</sub> i TSH, a w niektórych przypadkach również FT<sub>3</sub>. Stosowanie i wybór badań laboratoryjnych zależy od indywidualnej oceny lekarza. Kolejne wizyty kontrolne powinny się odbywać w odstępie 2–3 tygodni. Ich celem jest wstępna ocena

skuteczności leczenia I-131, modyfikacja wspomagającego leczenia farmakologicznego i odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia preparatami L-tyroksyny.

Końcowy efekt leczenia I-131 ocenia się zwykle po około 6 miesiącach. W przypadku utrzymywania się nadczynności tarczycy w tym okresie należy ocenić wskazania do powtórnego leczenia I-131.

W razie utrzymywania się objawów nadczynności tarczycy zaleca się stosowanie leków przeciwarczycowych i, w zależności od objawów, leków beta-adrenolitycznych i sedatywnych.

W przypadku wystąpienia popromiennego zapalenia tarczycy zaleca się krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Stokkel M.P.M., Handkiewicz-Junak D., Lassmann M., Dietlein M., Luster M.; EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2218-28;
- 2) Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., McDougall I.R., Montori V.M., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N.; Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21 (6): 593-646;
- 3) Rivkees S.A., Dinauer C.; An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:797–800;
- 4) Kalinyak J.E., McDougall I.R.; How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:975–977;
- 5) Rivkees S.A.; Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:953–955;
- 6) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 7) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

#### **Leczenie nadczynności tarczycy u dzieci I-131 – część szczegółowa**

##### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

I-131 jest dostępny w postaci jodku sodu (NaI) do podania doustnego lub do podania dożylnego. I-131 podaje się dożylnie tylko wyjątkowo, w przypadkach problemów z połykaniem lub wymiotów.

Do podania doustnego stosuje się NaI-131 w formie kapsułek lub płynu. Zaletą płynu jest możliwość przygotowania dowolnej aktywności terapeutycznej w pracowni bezpośrednio przed podaniem. Stosowanie tej postaci wiąże się jednak z wyższym ryzykiem kontaminacji. Dlatego najczęściej stosowaną postacią są kapsułki. Są one dostarczane przez producenta w różnych aktywnościach, w zależności od zapotrzebowania. Zgodnie z obowiązującymi przepisami kapsułki są transportowane i przechowywane w pojemnikach o zdolnościach pochłaniania promieniowania beta i gamma. Kapsułki I-131 podaje się choremu za pośrednictwem odpowiednich podajników zmniejszających ryzyko upuszczenia kapsułki i eliminujących możliwość bezpośredniego kontaktu kapsułki ze skórą.

##### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii. Wychwył jodu w tarczycy = 15%.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>				
<b>Narząd</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
Nadnercza	0,043	0,071	0,11	0,22
Ściany pęcherza	0,64	0,98	1,5	2,9
Powierzchnia kości	0,067	0,094	0,14	0,24
Gruzoł sutkowy	0,043	0,081	0,13	0,25
Ściany żołądka	0,58	0,84	1,5	2,9
Jelito cienkie	0,35	0,62	1	2
Górna część jelita grubego	0,065	0,1	0,16	0,28
Dolna część jelita grubego	0,053	0,082	0,13	0,23
Nerki	0,075	0,11	0,17	0,29
Wątroba	0,041	0,068	0,11	0,33
Pluca	0,071	0,12	0,19	0,26
Jajniki	0,059	0,092	0,14	0,27
Trzustka	0,062	0,1	0,15	0,24
Szpik kostny	0,074	0,099	0,14	0,23
Śledziona	0,051	0,081	0,12	0,18
Jądra	0,035	0,058	0,094	0,2
Tarczycza	340	510	1100	2000
Macica	0,068	0,11	0,14	0,31
Pozostałe narządy	0,089	0,14	0,22	0,4
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	10	15	34	62

Tabela 2: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii. Wychwył jodu w tarczycy m= 25%.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>				
<b>Narząd</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
Nadnercza	0,047	0,08	0,13	0,25
Ściany pęcherza	0,57	0,87	1,4	2,6
Powierzchnia kości	0,092	0,13	0,19	0,3
Gruzoł sutkowy	0,054	0,11	0,18	0,32
Ściany żołądka	0,58	0,85	1,5	3
Jelito cienkie	0,35	0,62	1	2
Górna część jelita grubego	0,065	0,1	0,16	0,29
Dolna część jelita grubego	0,052	0,081	0,13	0,24
Nerki	0,074	0,11	0,15	0,27
Wątroba	0,045	0,075	0,13	0,25
Pluca	0,098	0,16	0,26	0,44
Jajniki	0,058	0,091	0,14	0,26
Trzustka	0,066	0,11	0,17	0,3
Szpik kostny	0,099	0,13	0,18	0,29
Śledziona	0,055	0,089	0,14	0,25
Jądra	0,034	0,056	0,092	0,18
Tarczycza	560	840	1900	3400
Macica	0,066	0,11	0,17	0,3

<b>Pozostałe narządy</b>	0,13	0,2	0,31	0,55
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	17	25	56	100

Tabela 3: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii. Wychwył jodu w tarczycy = 35%.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>				
<b>Narząd</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
<b>Nadnercza</b>	0,056	0,099	0,16	0,32
<b>Ściany pęcherza</b>	0,43	0,65	1	1,9
<b>Powierzchnia kości</b>	0,14	0,19	0,28	0,42
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,079	0,16	0,27	0,49
<b>Ściany żołądka</b>	0,59	0,86	1,5	3
<b>Jelito cienkie</b>	0,35	0,62	1	2
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,068	0,11	0,18	0,32
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,052	0,082	0,13	0,25
<b>Nerki</b>	0,07	0,1	0,17	0,29
<b>Wątroba</b>	0,055	0,092	0,16	0,31
<b>Płuca</b>	0,15	0,26	0,41	0,69
<b>Jajniki</b>	0,058	0,093	0,15	0,28
<b>Trzustka</b>	0,074	0,13	0,2	0,36
<b>Szpiłk kostny</b>	0,15	0,19	0,26	0,41
<b>Śledziona</b>	0,065	0,11	0,17	0,31
<b>Jądra</b>	0,033	0,056	0,092	0,18
<b>Tarczycza</b>	1000	1500	3300	6100
<b>Macica</b>	0,063	0,1	0,17	0,31
<b>Pozostałe narządy</b>	0,2	0,32	0,5	0,88
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	31	46	100	180

Tabela 4: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii. Wychwył jodu w tarczycy = 45%.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>				
<b>Narząd</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
<b>Nadnercza</b>	0,05	0,087	0,14	0,28
<b>Ściany pęcherza</b>	0,05	0,76	1,2	2,3
<b>Powierzchnia kości</b>	0,12	0,16	0,23	0,35
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,066	0,13	0,22	0,4
<b>Ściany żołądka</b>	0,59	0,85	1,5	3
<b>Jelito cienkie</b>	0,35	0,62	1	2
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,065	0,1	0,17	0,3
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,051	0,08	0,13	0,24
<b>Nerki</b>	0,072	0,11	0,17	0,29
<b>Wątroba</b>	0,049	0,082	0,14	0,27
<b>Płuca</b>	0,12	0,21	0,33	0,56
<b>Jajniki</b>	0,057	0,09	0,14	0,27
<b>Trzustka</b>	0,069	0,11	0,18	0,32

<b>Szpicik kostny</b>	0,12	0,16	0,22	0,35
<b>Śledziona</b>	0,059	0,096	0,15	0,28
<b>Jądra</b>	0,032	0,054	0,089	0,18
<b>Tarczycza</b>	790	1200	2600	4700
<b>Macica</b>	0,063	0,1	0,16	0,3
<b>Pozostałe narządy</b>	0,16	0,26	0,41	0,71
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	24	36	78	140

Tabela 5: Jednostkowe dawki skuteczne dla I-131 – jodek sodu – kapsułki do diagnostyki i terapii. Wychwył jodu w tarczycy = 55%.

<b>Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq)<sup>-1</sup>]</b>				
<b>Narząd</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
<b>Nadnercza</b>	0,058	0,11	0,17	0,34
<b>Ściany pęcherza</b>	0,36	0,54	0,85	1,6
<b>Powierzchnia kości</b>	0,17	0,22	0,32	0,48
<b>Gruzoł sutkowy</b>	0,089	0,19	0,31	0,56
<b>Ściany żołądka</b>	0,59	0,86	1,5	3
<b>Jelito cienkie</b>	0,35	0,62	1	2
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,067	0,11	0,18	0,32
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,049	0,078	0,13	0,24
<b>Nerki</b>	0,068	0,1	0,17	0,29
<b>Wątroba</b>	0,058	0,097	0,17	0,33
<b>Pluca</b>	0,18	0,3	0,48	0,8
<b>Jajniki</b>	0,056	0,09	0,15	0,27
<b>Trzustka</b>	0,076	0,13	0,21	0,38
<b>Szpicik kostny</b>	0,18	0,22	0,29	0,46
<b>Śledziona</b>	0,068	0,11	0,17	0,33
<b>Jądra</b>	0,031	0,052	0,087	0,17
<b>Tarczycza</b>	1200	1900	4100	7400
<b>Macica</b>	0,06	0,099	0,16	0,3
<b>Pozostałe narządy</b>	0,24	0,37	0,59	1
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	37	56	120	220

### 3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.

Skuteczność leczenia zależy od zastosowanej aktywności terapeutycznej I-131. Aktywność terapeutyczną u pacjentów w wieku rozwojowym oblicza się podobnie jak u dorosłych. Nie należy redukować kalkulowanej dawki, gdyż może to spowodować wczesny nawrót nadczynności tarczycy z koniecznością powtórnego leczenia I-131.

Obecnie stosuje się dwie metody określania aktywności terapeutycznej: metodę opartą na indywidualnym obliczaniu dawki i metodę dawek stałych.

Zalecane aktualnie aktywności I-131 zostały dobrane w sposób empiryczny. Aktywność I-131 (A) oblicza się, uwzględniając masę tkanki docelowej (m), maksymalną jodochwytność tarczycy (U) oraz pożądaną dawkę pochłoniętą (D), według następującego wzoru:

$$A [MBq] = 27,2 \frac{m [g] \cdot D [Gy]}{U [\%] \cdot T [d]}$$



W przypadku pożądanej ablacji tkanki tarczycowej dawka pochłonięta powinna wynosić 200 – 300Gy.

Stosowane w praktyce aktywności wynoszą od 3 do 30mCi (111 – 1110MBq).

Metoda stałych dawek nie wymaga powyższych kalkulacji i zakłada stosowanie dawek zależnie od wielkości tarczycy. Metoda ta wykazuje wyższy odsetek nawrotów nadczynności tarczycy oraz występowania niedoczynności tarczycy po zastosowanym leczeniu.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Leczenie I-131 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub zaostrzenia orbitopatii tarczycowej. Na powikłanie to narażone są zwłaszcza dzieci z wysokimi stężeniami przeciwciał anty-TSHR. W celu zapobieżenia tym objawom u dzieci z istniejącą orbitopatią lub z wysokim ryzykiem wystąpienia orbitopatii zaleca się osłonę steroidową. Polega ona na stosowaniu prednizonu w dawce 0,4–0,5mg/kg masy ciała dziennie, poczynając od 1–3 dni po leczeniu I-131. Dawkę tę utrzymuje się przez około 1 miesiąca, a następnie redukuje w ciągu kolejnego miesiąca aż do odstawienia. W przypadkach łagodnej orbitopatii możliwe jest stosowanie niższych dawek osłonowych (około 0,2mg/kg masy ciała dziennie przez 6 tygodni).

Leczenie I-131 może spowodować przejściowy wzrost stężeń  $FT_3$  i  $FT_4$  w ciągu kilku dni po podaniu I-131. W przypadku wyjściowo wysokich stężeń tych hormonów możliwe jest zaostrzenie objawów, w tym wystąpienie migotania przedsionków, niewydolności krążenia, a nawet przelomu tarczycowego. Chorzy tacy przed podaniem terapeutycznej aktywności I-131 wymagają przygotowania za pomocą leków przeciwtarczycowych i leków beta-adrenolitycznych. W przypadku przeciwwskazań do stosowania leków przeciwtarczycowych (np. agranulocytoza, uszkodzenie czynności wątroby) możliwe jest podanie I-131 pod osłoną leków beta-adrenolitycznych i ewentualnie steroidów pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli stanu klinicznego z systematyczną oceną stężeń hormonów (optymalnie w warunkach szpitalnych).

Dzieci z dużym wolem (>60–80g) powinny być raczej leczone operacyjnie, ponieważ duża objętość tkanki tarczycowej zmniejsza skuteczność leczenia I-131. Ponadto ewentualny przejściowy obrzęk tkanki tarczycowej po podaniu I-131 może prowadzić do zwężenia tchawicy.

Rzadko, z reguły po podaniu większych aktywności terapeutycznych, obserwuje się objawy popromiennego zapalenia tarczycy; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Niekiedy występują objawy zapalenia ślinianek; dolegliwości ustępują samoistnie lub po podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na bardzo niską masę jodu zawartego w dawce leczniczej I-131 (około 1/1000 dziennej podaży jodu) leczenie to nie powoduje reakcji nadwrażliwości nawet u chorych ze znaną alergią na jod.

Nie wykazano dotąd jednoznacznie wzrostu ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, w tym raka tarczycy u dzieci powyżej 5 roku życia leczonych I-131 w dawkach ablacyjnych.

#### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

W większości przypadków leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, pod warunkiem stosowania środków ostrożności związanych z ochroną radiologiczną. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, leczenie I-131 może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych do aktywności 800MBq (22 mCi).

Przed leczeniem I-131 pacjent oraz rodzice lub opiekunowie powinni zostać poinformowani o zasadach postępowania mających na celu minimalizację narażenia na promieniowanie jonizujące osób z otoczenia, przede wszystkim innych dzieci i kobiet w ciąży. Zalecenia te powinny mu być przekazane w formie pisemnej z odpowiednim wyprzedzeniem, aby pacjent miał czas na odpowiednie zorganizowanie.

W szczególności zaleca się, by po leczeniu I-131:

- 1) pacjent spał osobno;
- 2) pacjent nie przebywał w towarzystwie dzieci do 10 lat i kobiet w ciąży przez co najmniej 7 dni;
- 3) pacjent nie przebywał wśród dużych zgromadzeń ludzkich;
- 4) szczególnie dokładnie przestrzegano zasad higieny osobistej i dbano o czystość toalety.

Leczenie I-131 musi być przeprowadzane w warunkach szpitalnych wtedy, gdy zalecana aktywność terapeutyczna przekracza 800MBq (22mCi) lub przy braku możliwości przestrzegania zasad ochrony radiologicznej w warunkach ambulatoryjnych. Z przyczyn medycznych hospitalizacja jest zalecana w przypadku ryzyka wystąpienia ostrych powikłań, jak np. przełom tarczycowy, arytmia, niewydolność oddechowa. Zgodnie z przepisami, leczenie I-131 w szpitalu można przeprowadzić tylko w oddziałach izotopowych, na terenie nadzorowanym. Po przyjęciu dawki terapeutycznej I-131 chorzy nie mogą opuszczać oddziału terapii izotopowej. Na oddziale dozwolone jest przebywanie z dzieckiem jednego rodzica. Poza tym odwiedziny na oddziale są zabronione. W trakcie pobytu na oddziale dziecko musi korzystać z wyznaczonych toalet, które są podłączone do systemu dekontaminacji radioaktywnych ścieków.

W kontaktach z pacjentem poddanym leczeniu I-131 personel musi przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, obejmujących utrzymywanie odległości od chorego i ograniczanie czasu przebywania w otoczeniu pacjenta do niezbędnego minimum. W razie konieczności przebywania w bezpośrednim otoczeniu chorego zaleca się zakładanie fartuchów ochronnych osłaniających przed promieniowaniem gamma.

## **9. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sr-89**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powodującymi objawy bólowe.

### **2. Autorzy.**

dr hab. n. med. Maciej Bączyk, dr n. med. Anna Wyszomirska,  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Sowiński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Wszystkie postacie choroby nowotworowej (bez względu na lokalizację narządową ogniska pierwotnego), które dają przerzuty nowotworowe do kości ze składową osteoblastyczną – głównie rak prostaty i rak gruczołu piersiowego.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Terapia izotopowa zmian przerzutowych do kości swoimi początkami sięga do lat 40-tych XX wieku. Podstawową rolą systemowej terapii izotopowej jest zniszczenie, dzięki działaniu promieniowania jonizującego, przynajmniej części komórek nowotworowych w ognisku przerzutowym w kości, co powoduje znacznie zmniejszenie miejscowego uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i bólowej. Coraz częściej leczenie z użyciem izotopów promieniotwórczych wykorzystywane jest już we wczesnej fazie leczenia zmian przerzutowych w kościach; służy ono wtedy w swoim założeniu zapobieganiu wystąpienia dolegliwości bólowych oraz innych powikłań.

Izotop strontu Sr-89 jest emitерem promieniowania  $\beta$  (maksimum energii 1.463MeV, maksymalny zasięg promieniowania w tkankach – 8mm), a równocześnie analogiem wapnia; wychwytywany jest i wbudowywany do kolagenu we wszystkich miejscach wzmożonej przebudowy kostnej, z patologicznie stymulowanymi osteoblastami (obszary intensywnej osteogenezy), co charakteryzuje przede wszystkim osteosklerotyczne ogniska przerzutowe do kości. Podstawowym celem leczenia izotopem strontu jest zwalczanie bólu kostnego związanego z licznymi ogniskami przerzutowymi z wyraźną składową osteoblastyczną, które w badaniu scyntygraficznym wykazują wychwyt bisfosfonianów znakowanych technetem Tc-99m, potwierdzający aktywność metaboliczną zmian nowotworowych. Biologiczny okres półtrwania izotopu Sr-89 wynosi 50,5 dnia, dzięki czemu dawki mogą być małe, ponieważ przez długi okres czasu po wbudowaniu do ogniska osteoblastycznego będą wywierać swój efekt terapeutyczny. Okres półtrwania w prawidłowej tkance kostnej wynosi 14 dni, w obrębie przerzutu nowotworowego 50 dni. Stosunek radioaktywności między ogniskiem przerzutowym a prawidłową tkanką kostną po podaniu Sr-89 wynosi zazwyczaj 10:1.

Lek podawany jest dożylnie (jako chlorek strontu), główną drogą eliminacji izotopu są nerki (około 70%). Retencja Sr-89 w całym ciele w 90 dni po podaniu produktu radiofarmaceutycznego mieści się w zakresie od 11–88% podanej aktywności i zależy od zaawansowania zmian przerzutowych w kośćcu.

Efekt przeciwbólowy pojawia się po 7–20 dniach od podania i utrzymuje przeciętnie około 24 tygodnie. Opisany mechanizm, analogicznie do radioterapii, wiąże się przede wszystkim z miejscowym zmniejszeniem uwalniania mediatorów zapalnych oraz indukowaniem zjawiska apoptozy. Zmniejszenie wytwarzania mediatorów zapalnych, prowadzi z jednej strony do osłabienia ich pobudzającego i niekorzystnie modulującego wpływu na powstawanie bodźca bólowego, z drugiej zmniejsza „lokalny obrzęk” obniżając krytyczne dla powstawania bólu miejscowe ciśnienie wewnętrzne < 50mmHg (receptory bólowe w kości zlokalizowane są głównie w obrębie okostnej, w znacznie mniejszej liczbie znajdują się one również w obrębie jam szpikowych). Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowany jest na < 5%.

W związku z wyżej przedstawioną charakterystyką promieniowania emitowanego przez izotop Sr-89 brak możliwości wykonania klasycznego poterapeutycznego badania scyntygraficznego.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) nietrzymanie moczu,
  - b) oprotezowanie dróg moczowych;
- 2) bezwzględne:
  - a) radioterapia ze źródeł zewnętrznych obejmująca połowę ciała w okresie poprzedzających 6 tygodni,

- b) równolegle prowadzona chemioterapia uszkadzająca szpik,
- c) znacznie zmniejszona rezerwa szpikowa,
- d) ciąża oraz okres karmienia,
- e) niewydolność nerek (mocznik >12 mmol/l, kreatynina >150 mmol/l),
- f) niestabilne złamania patologiczne oraz zagrażająca kompresja rdzenia kręgowego.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przeciwwskazanie bezwzględne (kategoria D) – potencjalnie teratogeny – wymagane wykluczenie jakiegokolwiek prawdopodobieństwa ciąży.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania izotopu strontu należy przerwać karmienie piersią – jako analog wapnia może w dużych ilościach przechodzić do mleka matki; brak danych jak długo można stwierdzać jego obecność w mleku matki po podaniu dawki leczniczej.

### **Osoby poniżej 16 lat:**

Brak danych.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Sr-89. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Radiofarmaceutyki do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczę, itp.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty.
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz

w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

Podczas kwalifikacji należy uwzględnić:

- 1) wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem Tc-99m w ogniskach przebudowy nowotworowej, co pośrednio potwierdza aktywność procesu;
- 2) wyniki innych badań obrazowych (RTG/KT/NMR);
- 3) wykluczenie obecności niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego;
- 4) parametry morfologii krwi: \*L>3,0 G/L, E>3,0 T/L, Hgb>10,0 g%, \*PLT>100 G/L;  
\* wg producenta dopuszczane jest podawanie dawek leczniczych izotopu strontu przy wartościach L>2,4 G/L i PLT>60 G/l
- 5) parametry funkcji nerek oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej – wykluczenie niewydolności nerek oraz hiperkalcemii;
- 6) ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie powinien być stosowany równocześnie z preparatami wapnia – potencjalna konkurencyjność wychwyty w ogniskach patologicznej osteogenezy (zaleca się odstawienie preparatów wapnia minimum na 2 tygodnie przed planowaną terapią).

Brak jednoznacznych danych określających bezpośrednie interakcje z jednoczasowo stosowanymi bisfosfonianami (większość autorów zaleca okresowe odstawienie bisfosfonianu minimum na 2 tygodnie przed planowaną terapią).

Z powodu możliwości sumowania się efektu mielotoksycznego nie zaleca się bezpośredniego łączenia z chemioterapią oraz radioterapią ze źródeł zewnętrznych obejmującą połowę ciała.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) niewłaściwa identyfikacja pacjenta;
- 3) niewłaściwa identyfikacja przygotowanego radiofarmaceutyku.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Celem uniknięcia iniekcji poza naczynie żyłne wskazane podawanie leku po wcześniejszym założeniu wenflonu.

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Bezpośrednio przed podaniem radiofarmaceutyku pacjent powinien wypić lub otrzymać dożylnie minimum 500ml płynu.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po iniekcji celem ograniczenia narażenia pęcherza moczowego na promieniowanie pacjent w ciągu kilku godzin powinien wypić około 2 litrów płynu i starać się tak często jak to tylko możliwe oddawać mocz.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na <5% – chory może wymagać

okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Paes F.M., Serafini A.N.; Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain, *Semin Nucl Med*, 40(2)/2010, s. 89-104;
- 2) Gkialas I., Iordanidou L., Galanakis I., Giannopoulos S.; The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain, *J BUON*, 13(2)/2008, s.177-83;
- 3) Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D., Vijayakumar S., Vijayakumar V.; The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy, *J Natl Med Assoc*, 99(7)/2007, s. 785-94;
- 4) Ripamonti C., Bandieri E.; Pain therapy, *Crit Rev Oncol Hematol*, 70(2)/2009, s. 145-59;
- 5) Szefer J., Zuchora Z.; Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, *Wiad Lek*, LVII,5-6/2004, s. 380-383;
- 6) Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M.; Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review, *Lancet Oncol*, 6(6)/2005, s. 392-400;
- 7) Lass P.; Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca, *Współcz Onkol*, 5/2001, s. 185-187;
- 8) Silberstein E.B.; Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases., *Semin Nucl Med*, 35(2)/2005, s. 152-8;
- 9) Montesano T., Giacomobono S., Acqualagna G., Colandrea M., Di Nicola A., Travascio L., Giancamerla M., D'Apollo R., Totoda M., Ugolini F., Filesi M., Ronga G.; Our experience on pain palliation of bone metastasis with Sr-89 or Sm-153 in cancer patients resistant to a conventional analgesic therapy. A retrospective study, *Clin Ter*, 160(3)/2009, s. 193-9;
- 10) Papatheofanis F.J., Najib M.M.; Bone marrow recovery following use of systemic (153)Sm-lexidronam and (89)Sr-chloride for bone pain palliation after myelosuppressive therapy, *Int J Radiat Biol*, 85(5)/2009, s. 448-53;
- 11) Paes F.M., Ernani V., Hosein P., Serafini A.N.; Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain, *J Support Oncol*, 9(6)/2011, s. 197-205;
- 12) Roqué I., Figuls M., Martinez-Zapata M.J., Scott-Brown M., Alonso-Coello P.; Radioisotopes for metastatic bone pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 6;(7)/2011, CD003347, Review. PubMed PMID: 21735393;
- 13) Hindorf C., Flux G.D., Ibisch C., Kraeber Bodéré F.; Clinical dosimetry in the treatment of bone tumors: old and new agents, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55(2)/2011, s. 198-204, Review. PubMed PMID: 21386790;
- 14) Storto G., Klain M., Paone G., Liuzzi R., Molino L., Marinelli A., Soricelli A., Pace L., Salvatore M.; Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone*, 39(1)/2006, s. 35-41, Epub, 24/2006, PubMed PMID: 16434248;
- 15) Piffanelli A., Dafermou A., Giganti M., Colamussi P., Pizzocaro C., Bestagno M.; Italian Association of Nuclear Medicine (AINM). Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multicentre observational study. Writing Committee of an Ad Hoc Study Group, *Q J Nucl Med*, 45(1)/2001, s. 100-7, PubMed PMID: 11456368;
- 16) Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press, 1987;
- 17) Bodei L., Lam M., Chiesa C., Flux G., Brans B., Chiti A., Giammarile F.; EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, DOI 10.1007/2008, s. 00259-008-0841-y;

- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);  
 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sr-89** – część szczegółowa

**1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

**Radiofarmaceutyk:**

Chlorek strontu 89

**Izotop:**

Stront 89 (Sr-89)

**Preparat:**

Metastron, chlorek strontu

**Preparatyka**

Zgodnie z instrukcją producenta radiofarmaceutyku.

**Kontrola jakości**

Radiofarmaceutyk dostarczany w postaci gotowej do aplikacji, nie wymaga kontroli jakości.

**2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla Sr-89 dla osób dorosłych.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Nadnercza	0,78
Ściany pęcherza	1,3
Powierzchnia kości	17
Gruzoł sutkowy	0,96
Ściany żołądka	0,78
Jelito cienkie	0,023
Górna część jelita grubego	1,8
Dolna część jelita grubego	4,7
Nerki	0,78
Wątroba	0,78
Płuca	0,78
Jajniki	0,78
Trzustka	0,78
Szpik kostny	11
Śledziona	0,78
Jądra	0,78
Tarczycyca	0,78
Macica	0,78
Inne narządy	0,78
Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq) <sup>-1</sup> ]	2,9

**3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Zalecana standardowa dawka preparatu wynosi 148MBq (4mCi) lub alternatywnie, w sytuacjach klinicznych tego wymagających, może być wyliczana indywidualnie z wzoru:

1,5-2,2MBq (40-60 $\mu$ Ci) na kilogram masy ciała.

Dawki mogą być powtarzane po 3-6 miesiącach, o ile odnotowano dobry efekt poprzedniego leczenia bez istotnych efektów niepożądanych.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi o 30% do 50% w stosunku do wartości wyjściowych, najczęściej pomiędzy 4 a 16 tygodniem po podaniu leku z samoistną normalizacją u większości pacjentów w okresie do 6 miesięcy (bardzo rzadko konieczne zastosowanie czynników wzrostowych).

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku (do 3 dni), szacowany jest na <5% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

Do rzadkich powikłań należą: kompresja rdzenia kręgowego oraz hiperkalcemia.

#### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

Procedura standardowo prowadzona jest w trybie ambulatoryjnym.

Pacjenci z nietrzymaniem moczu lub tendencją do retencji moczu powinni mieć na ten okres czasu założony cewnik do pęcherza moczowego i utrzymywać go co najmniej przez 5 dni. Wydalany w tym czasie mocz zawiera substancje radioaktywne, dlatego pojemniki (worki) muszą być opróżniane z ostrożnością. Wszelkie czynności higieniczne należy przeprowadzać w gumowych rękawicach, tak aby nie dopuścić do kontaktu skóry z radioaktywnym moczem. Poczynając od 2 tygodnia wskazana jest stała (co 7–14 dni) kontrola morfologii krwi – przynajmniej do 28 tygodnia.

Odzież, a zwłaszcza bielizna osobista pacjenta używana w ciągu 24h od podaniu leku, powinna być wyprana oddzielnie.

Informacja dla pacjenta powinna zawierać zalecenia dotyczące rygorystycznego przestrzegania zasad higieny osobistej, ograniczenia bliskiego kontaktu z małymi dziećmi, kobietami w ciąży, oddzielne spanie i unikanie przebywania w miejscach publicznych przez okres zależny od podanej aktywności terapeutycznej.

### **10. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sm-153**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem samaru Sm-153 chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powodującymi objawy bólowe.

#### **2. Autorzy.**

dr hab. n. med. Maciej Bączyk, dr n. med. Anna Wyszomirska,  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Sowiński

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Wszystkie postaci choroby nowotworowej (bez względu na lokalizację narządową ogniska pierwotnego), które dają przerzuty nowotworowe do kości ze składową osteoblastyczną – najczęściej rak prostaty i rak gruczołu piersiowego.



## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Terapia izotopowa zmian przerzutowych do kości swoimi początkami sięga do lat 40-tych XX wieku. Podstawową rolą systemowej terapii izotopowej jest selektywna destrukcja tkanki nowotworowej; miejscowo kumulowana dawka musi być wystarczająco duża, aby uszkodzić skutecznie komórki nowotworowe i zmniejszyć masę guza, równocześnie należy ograniczyć do minimum dawkę, którą otrzymają okoliczne zdrowe tkanki.

Samar należy do grupy lantanowców i wykazuje wyraźne powinowactwo do układu siateczkowo-śródbłonkowego oraz kostnego. W przypadku tkanki kostnej powinowactwo to zwiększa się wyraźnie po połączeniu z fosfonianem – dla opisywanej procedury – lexidronianem (EDTMP), a dotyczy przede wszystkim ognisk wzmożonego metabolizmu kostnego (w tym nowotworowych ognisk przerzutowych). Głównym miejscem wiązania jest hydroksyapatyt w rosnących obszarach macierzy kostnej (warstwy osteoidu, w której zachodzą procesy mineralizacji); wychwyt radiofarmaceutyku w miejscu przerzutu osteoblastycznego może być ponad 17-krotnie wyższy niż w otaczającej zdrowej tkance. Kości wychwytyją około 65% podanej dawki, pozostałe 35% w ciągu 12 godzin, w postaci niezmienionej, zostaje wydalone przez nerki. Szczyt wydalania preparatu przypada na pierwsze 4 godziny po iniekcji; częściowo jest to związane z wcześniejszym nawodnieniem, a częściowo z sugerowanym zwiększeniem podaży płynów po podaniu leku, co zmniejsza narażenie radiacyjne pęcherza moczowego i końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Wspomniane wyżej powinowactwo do kości jest bardzo istotną cechą tego preparatu – po 30 minutach od momentu podania w krwioobiegu pozostaje mniej niż 10% podanej aktywności, co znacznie ogranicza działanie promieniowania na pozostałe narządy; m.in. nerki (prowadzone wcześniej badania oraz późniejsze obserwacje kliniczne nie wykazują nefrotoksyczności). Korzystny z punktu widzenia ochrony radiologicznej, jest również krótki półokres trwania, który wynosi 46,8h – znacznie skraca to czas niewielkiego ograniczenia kontaktów z otoczeniem.

Izotop samaru Sm-153 emituje dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie beta, które odpowiada za efekt leczniczy, o energii maksymalnej 0,81MeV i zasięgu do 3mm w tkankach oraz promieniowanie gamma, które umożliwia wykonanie scyntygramu poterapeutycznego, o energii 103keV. Jedynym udowodnionym bezsprzecznie działaniem izotopu samaru jest efekt przeciwbólowy, który pojawia się już po 4–6 dniach od podania i utrzymuje przeciętnie około 16 tygodni. Opisywany mechanizm, analogicznie do radioterapii, wiąże się przede wszystkim z miejscowym zmniejszeniem uwalniania mediatorów zapalnych oraz indukowaniem zjawiska apoptozy. Zmniejszenie wytwarzania mediatorów zapalnych, prowadzi z jednej strony do osłabienia ich pobudzającego i niekorzystnie modulującego wpływu na powstawanie bodźca bólowego, z drugiej zmniejsza „lokalny obrzęk” obniżając krytyczne dla powstawania bólu miejscowe ciśnienie wewnętrzne <50mmHg (receptory bólowe

w kości zlokalizowane są głównie w obrębie okostnej, w znacznie mniejszej liczbie znajdują się one również w obrębie jam szpikowych). Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na < 0%.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) nietrzymanie moczu,
  - b) protezowanie dróg moczowych;
- 2) bezwzględne:

- a) nadwrażliwość na EDTMP lub podobne związki fosfonianowe,
- b) radioterapia ze źródeł zewnętrznych obejmująca połowę ciała w okresie poprzedzających 6 tygodni,
- c) równoległe prowadzona chemioterapia uszkadzająca szpik,
- d) znacznie zmniejszona rezerwa szpikowa,
- e) ciąża oraz okres karmienia,
- f) niewydolność nerek (mocznik >12 mmol/l, kreatynina >150mmol/l),
- g) niestabilne złamania patologiczne oraz zagrażająca kompresja rdzenia kręgowego.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Ciąża jest bezwzględnym przeciwwskazaniem – wymagane wykluczenie jakiegokolwiek prawdopodobieństwa ciąży.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania izotopu samaru należy przerwać karmienie piersią.

### **Osoby poniżej 16 lat:**

Brak danych.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Sm-153. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Radiofarmaceutyki do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty.
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do wykonania procedury) i cel

leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji).

Podczas kwalifikacji należy uwzględnić:

- 1) wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem Tc-99m w ogniskach przebudowy nowotworowej;
- 2) wyniki badań obrazowych (RTG/KT/NMR) potwierdzający składową osteoblastyczną w ogniskach przerzutowych;
- 3) wykluczenie obecności niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego;
- 4) parametry morfologii krwi: L>3,0 G/L, E>3,0 T/L, Hgb>10,0 g%, PLT>100 G/L;
- 5) parametry funkcji nerek oraz gospodarki wapniowo-foforanowej (wykluczenie niewydolności nerek oraz hiperkalcemii);
- 6) ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie powinien być stosowany równocześnie z innymi bisfosfonianami, jeżeli stwierdza się interferencję w badaniu scyntygraficznym kości wykonanym z wykorzystaniem bisfosfonianów znakowanych technetem <sup>99m</sup>Tc (zaleca się zaprzestanie przyjmowania takich bisfosfonianów minimum na 2 tygodnie przed planowaną terapią).

Z powodu możliwości sumowania się efektu mielotoksycznego nie zaleca się bezpośredniego łączenia z chemioterapią oraz radioterapią ze źródeł zewnętrznych obejmującą połowę ciała.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) niewłaściwa identyfikacja pacjenta;
- 3) niewłaściwa identyfikacja przygotowanego radiofarmaceutyku.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Celem uniknięcia iniekcji poza naczynie żyłne wskazane podawanie leku po wcześniejszym założeniu wenflonu.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Bezpośrednio przed podaniem radiofarmaceutyku pacjent powinien wypić lub otrzymać dożylnie minimum 500ml płynu.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po iniekcji, celem ograniczenia narażenia pęcherza moczowego na promieniowanie, pacjent w ciągu kilku godzin powinien wypić około 2 litrów płynu i starać się tak często jak to tylko możliwe oddawać mocz.

Po 4–24h od podania dawki leczniczej u każdego pacjenta zaleca się wykonanie scyntygramu poterapeutycznego z oceną wychwyty radiofarmaceutyku.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na <10% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Paes F.M., Serafini A.N.; Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain, *Semin Nucl Med*, 40(2)/2010, s.89-104;
- 2) Gkialas I., Iordanidou L., Galanakis I., Giannopoulos S.; The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain, *J BUON*, 13(2)/2008, s.177-83;
- 3) Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D., Vijayakumar S., Vijayakumar V.; The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy, *J Natl Med Assoc*, 99(7)/2007, s.785-94;
- 4) Ripamonti C., Bandieri E.; Pain therapy, *Crit Rev Oncol Hematol*, 70(2)/2009, s.145-59;
- 5) Szefer J., Zuchora Z.; Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, *Wiad Lek*, LVII/2004,s. 5-6:380-383;
- 6) IAEA Study Group on Palliative Treatment of Metastatic Bone Pain, Skuteczność i bezpieczeństwo Sm-153 EDTMP w paliatywnym leczeniu bolesnych przerzutów do kości, *World J Nucl Med*. 1(1)/2002, s.3-8;
- 7) Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M.; Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review, *Lancet Oncol*, 6(6)/2005, s. 392-400;
- 8) Lass P.; Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca, *Współcz Onkol* 5/2001, s.185-187;
- 9) Silberstein E.B.; Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases, *Semin Nucl Med*, 35(2)/2005, s.152-8;
- 10) Ripamonti C., Fagnoni E., Campa T., Seregni E., Maccauro M., Bombardieri E.; Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study, *Support Care Cancer*, 15(3)/2007, s.339-42;
- 11) Coronado M., Redondo A., Coya J., Espinosa E., Couto R.M., Zamora P., Marin M.D., Castelo B., Lillo M.E., Frutos L., Barón M.G., Curto L.M.; Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease, *Clin Nucl Med*, 31(10)/2006, s.605-10;
- 12) Dolezal J., Vizda J., Odrázka K.; Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer, *Urol Int*, 78(1)/2007, s.50-7;
- 13) Montesano T., Giacomobono S., Acqualagna G., Colandrea M., Di Nicola A., Travascio L., Giancamerla M., D'Apollo R., Totoda M., Ugolini F., Filesi M., Ronga G.; Our experience on pain palliation of bone metastasis with Sr-89 or Sm-153 in cancer patients resistant to a conventional analgesic therapy. A retrospective study, *Clin Ter*, 160(3)/2009, s. 193-9;
- 14) Lam M.G., de Klerk J.M., Zonnenberg B.A.; Treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer with zoledronic acid and samarium-153 ethylenediaminetetramethylphosphonic acid combined, *J Palliat Med*, 12(7)/2009, s.649-51;
- 15) Sartor O., Reid R.H., Hoskin P.J., Quick D.P., Ell P.J., Coleman R.E., Kotler J.A., Freeman L.M., Olivier P.; Quadramet 424Sm10/11 Study Group: Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer, *Urology*, 63(5)/2004, s.940-5;
- 16) Papatheofanis F.J., Najib M.M.; Bone marrow recovery following use of systemic (153)Sm-lexidronam and (89)Sr-chloride for bone pain palliation after myelosuppressive therapy, *Int J Radiat Biol*, 85(5)/2009, 448-53;
- 17) Liu H., Zhan H., Sun D., Xu W., Ye X., Zhang H., Zhao C., Bao C., He G., Yin F.; Analysis of multiple factors related to hematologic toxicity following 153Sm-EDTMP therapy, *Cancer Biother Radiopharm*, 22(4)/2007, s. 515-20;

- 18) Weiss K., Palumbo B., Palumbo I., Palumbo R., Granegger S., Hiltunen J., Sinzinger H.; Platelet function after single [<sup>153</sup>Sm]EDTMP therapy in prostate cancer, Q J Nucl Med Mol Imaging, 50(4)/2006, s.330-3;
- 19) Łacko A., Pająk K., Kołodziejczyk A., Żebrowski J., Garncarek A., Filipczyk-Cisarż E.; Mielotoksyczność leczenia radioizotopem samaru (<sup>153</sup>Sm) chorych na raka piersi z przerzutami do kości; jej wpływ na następne leczenie cytostatykami, Współcz Onkol 9;10/2005, s.436-439;
- 20) Heron D.E., Brufsky A., Beriwal S., Kurman M.; Myelotoxicity of samarium Sm 153 lexidronam in patients receiving prior treatment with chemotherapy or radiotherapy, Ann Oncol., 19(9)/2008, s.1639-43;
- 21) Sartor O., Reid R.H., Bushnell D.L., Quick D.P., Ell P.J.; Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain, Cancer, 1;109(3)/2007, s.637-43;
- 22) Higano C.S., Quick D.P., Bushnell D., Sartor O.; Safety analysis of repeated high doses of samarium-153 lexidronam in men with hormone-naive prostate cancer metastatic to bone, Clin Genitourin Cancer, 6(1)/2008, s.40-5;
- 23) Quadramet, solution for injection, Summary of product characteristics. Patient information leaflet, CIS bio international, 2003;
- 24) Bodei L., Lam M., Chiesa C., Flux G., Brans B., Chiti A., Giammarile F.; EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain, Eur J Nucl Med Mol Imaging, DOI 10.1007/2008, s. 00259-008-0841-y;
- 25) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 26) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Sm-153** – część szczegółowa

**1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do stosowania.**

**Radiofarmaceutyk:**

Kompleks samaru Sm-153 z solą pięciosodową kwasu etylenodiaminotetrametylenofosfonowego (EDTMP).

**Izotop:**

Samar 153 (Sm-153)

**Preparat:**

Quadramet

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta radiofarmaceutyku.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk dostarczany w postaci gotowej do aplikacji, nie wymaga kontroli jakości.

**2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla Sm-153.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Nadnercza	0,009
Ściany pęcherza	0,973
Powierzchnia kości	6,76
Mózg	0,011
Gruzoł sutkowy	0,003

<b>Pęcherzyk żółciowy</b>	0,004
<b>Ściany żołądka</b>	0,004
<b>Jelito cienkie</b>	0,006
<b>Górna część jelita grubego</b>	0,005
<b>Dolna część jelita grubego</b>	0,010
<b>Serce</b>	0,005
<b>Nerki</b>	0,018
<b>Wątroba</b>	0,005
<b>Płuca</b>	0,008
<b>Mięśnie</b>	0,007
<b>Jajniki</b>	0,008
<b>Trzustka</b>	0,005
<b>Szypik kostny</b>	1,54
<b>Skóra</b>	0,004
<b>Śledziona</b>	0,004
<b>Jądra</b>	0,005
<b>Grasica</b>	0,004
<b>Tarczycyca</b>	0,007
<b>Macica</b>	0,011
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	<b>0,307</b>

### 3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.

Zalecana dawka preparatu wynosi 37MBq na kilogram masy ciała.

W wybranych sytuacjach klinicznych dawka może być modyfikowana; podawana aktywność nie powinna być jednak niższa niż 20MBq na kilogram masy ciała.

Dawki mogą być powtarzane po 3–6 miesiącach, o ile odnotowano dobry efekt poprzedniego leczenia bez istotnych efektów niepożądanych.

### 4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań,

Obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi o 30% do 50% w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy 3 a 6 tygodniem po podaniu leku z samoistną normalizacją u większości pacjentów po 8 tygodniu.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku (do 72h), szacowana jest na <10% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

Do rzadkich powikłań należą: kompresja rdzenia kręgowego, DIC, hiperkalcemia oraz objawy naczyniowe ze strony c.u.n.

### 5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.

Procedura standardowo prowadzona jest w trybie ambulatoryjnym.

Pacjenci z nietrzymaniem moczu lub tendencją do retencji moczu powinni mieć na ten okres czasu założony cewnik do pęcherza moczowego.

Środki bezpieczeństwa związane z wydalaniem radioaktywnego moczu mogą być zaniechane po 6–12 godzinach od podania dawki leku.

Poczynając od 2 tygodnia wskazana jest stała (co 7–14 dni) kontrola morfologii krwi – przynajmniej do 12 tygodnia.

Odzież, a zwłaszcza bielizna osobista pacjenta używana w ciągu 24 godzin od podaniu leku, powinna być wyprana oddzielnie.

Informacja dla pacjenta powinna zawierać zalecenia dotyczące rygorystycznego przestrzegania zasad higieny osobistej, ograniczenia bliskiego kontaktu z dziećmi, kobietami w ciąży, oddzielne spanie i unikanie przebywania w miejscach publicznych przez okres zależny od podanej aktywności terapeutycznej.

## **11. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Ra-223**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem radu Ra-223 chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powodującymi objawy bólowe.

### **2. Autorzy.**

dr hab. n. med. Maciej Bączyk, dr n. med. Anna Wyszomirska, prof. dr hab. n. med. Jerzy Sowiński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Preparat nadal w fazie badań klinicznych – przerzuty nowotworowe do kości w przebiegu hormonoopornego raka prostaty oraz w przebiegu raka piersi.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Podstawową rolą systemowej terapii izotopowej jest zniszczenie, dzięki działaniu promieniowania jonizującego, przynajmniej części komórek nowotworowych w ognisku przerzutowym w kości, co powoduje znacznie zmniejszenie miejscowego uwalniania mediatorów reakcji zapalnej i bólowej, równocześnie zmniejsza się masa przerzutu, co prowadzi do zmniejszenia mechanicznego pobudzenia receptorów bólowych. Coraz częściej leczenie z użyciem izotopów promieniotwórczych wykorzystywane jest już we wczesnej fazie leczenia zmian przerzutowych w kościach; służy ono wtedy w swoim założeniu zapobieganiu wystąpienia dolegliwości bólowych oraz innych powikłań.

Do niedawna w terapii izotopowej zmian przerzutowych do kości wykorzystywano tylko  $\beta$ -emitery; przełomem stało się wprowadzenie do praktyki klinicznej pierwszego  $\alpha$ -emitera – izotopu radu Ra-223.

Promieniowanie  $\alpha$  cechuje się wysoką energią, dużą zdolnością jonizacji, krótkim zasięgiem i małą przenikliwością. Jeżeli uda się dobrze zlokalizować obszar działania, przy wysokiej wybiórczości kumulacji, krótki zasięg promieniowania  $\alpha$  może w znacznym stopniu zredukować toksyczność leczenia; zwiększa się również bezpieczeństwo personelu uczestniczącego w prowadzonej terapii.

Izotop radu (Ra-223) jest przede wszystkim emitentem promieniowania  $\alpha$  (95%) – maksimum energii 5,979MeV, maksymalny zasięg promieniowania w tkankach – 60 $\mu$ m, frakcja promieniowania  $\beta$  stanowi <4%, a  $\gamma$  <1%. Równocześnie Ra-223 w kości zachowuje się jak analog wapnia; jest wychwytywany i wbudowywany do kolagenu we wszystkich miejscach wzmożonej przebudowy kostnej, z patologicznie stymulowanym osteoblastem (obszary intensywnej osteogenezy), co charakteryzuje przede wszystkim osteosklerotyczne ogniska

przerzutowe do kości. Podstawowym celem leczenia izotopem radu Ra-223 jest nie tylko zwalczanie bólu kostnego związanego z licznymi ogniskami przerzutowymi z wyraźną składową osteoblastyczną, które w badaniu scyntygraficznym wykazują wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem  $^{99m}\text{Tc}$ , potwierdzający aktywność metaboliczną zmian nowotworowych, ale również opóźnienie wystąpienia tzw. niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE), wydłużenie przeżycia (wg ostatnich badań o około 3 miesiące w stosunku do grupy z placebo) i podniesienie jakości życia. Biologiczny okres półtrwania izotopu Ra-223 wynosi 11,4 dnia, dzięki czemu dawki mogą być stosunkowo niskie, ponieważ i tak przez dłuższy okres czasu po wbudowaniu do ogniska nowotworowego będą wywierać swój efekt terapeutyczny; krótki zasięg promieniowania redukuje znacznie efekty mielotoksyczne.

Lek podawany jest dożylnie (jako chlorek radu), a główną drogą eliminacji izotopu są jelita (90%) i nerki (10%) – około 65% w ciągu 3 dni od iniekcji.

Efekt przeciwbólowy pojawia się po kilku dniach od podania. Mechanizm działania, analogicznie do radioterapii, wiąże się przede wszystkim z miejscowym zmniejszeniem uwalniania mediatorów zapalnych oraz indukowaniem zjawiska apoptozy. Zmniejszenie wytwarzania mediatorów zapalnych, prowadzi z jednej strony do osłabienia ich pobudzającego i niekorzystnie modulującego wpływu na powstawanie bodźca bólowego, z drugiej zmniejsza „lokalny obrzęk” obniżając krytyczne dla powstawania bólu miejscowe ciśnienie wewnętrzne  $<50\text{mmHg}$  (receptory bólowe w kości zlokalizowane są głównie w obrębie okostnej, w znacznie mniejszej liczbie znajdują się one również w obrębie jam szpikowych). Indukowana działaniem izotopu apoptoza opóźnia lub zatrzymuje progresję zmian kostnych i redukuje liczbę SRE. Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowany jest na  $<5\%$ .

W związku z wyżej przedstawioną charakterystyką promieniowania emitowanego przez izotop Ra-223 brak możliwości wykonania klasycznego poterapeutycznego badania scyntygraficznego.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) nietrzymanie moczu,
  - b) oprotezowanie dróg moczowych;
- 2) bezwzględne:
  - a) radioterapia ze źródeł zewnętrznych obejmująca połowę ciała w okresie poprzedzających 6 tygodni,
  - b) równoległe prowadzona chemioterapia uszkodzająca szpik,
  - c) znacznie zmniejszona rezerwa szpikowa,
  - d) ciążą oraz okres karmienia,
  - e) niestabilne złamania patologiczne oraz zagrażająca kompresja rdzenia kręgowego.
  - f) stomia jelitowa.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przeciwwskazanie bezwzględne-potencjalnie teratogenne-wymagane wykluczenie jakiegokolwiek prawdopodobieństwa ciąży.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania izotopu radu należy przerwać karmienie piersią – może w dużych ilościach przechodzić do mleka matki; brak danych jak długo można stwierdzać jego obecność w mleku matki po podaniu dawki leczniczej.

### **Osoby poniżej 16 lat:**



Brak danych.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Ra-223. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń alfapromieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Radiofarmaceutyki do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem alfa i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem alfa i gamma – fartuchy z gumy łożawej, gogle, osłony na tarczyce, itp.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty.
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do wykonania procedury) i cel leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji) Podczas kwalifikacji należy uwzględnić:

- 1) wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem  $^{99m}\text{Tc}$  w ogniskach przebudowy nowotworowej, co pośrednio potwierdza aktywność procesu;
- 2) wyniki innych badań obrazowych (RTG/KT/NMR);
- 3) wykluczenie obecności niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego;
- 4) parametry morfologii krwi:  $L > 3,0$  G/L,  $E > 3,0$  T/L,  $\text{Hgb} > 10,0\text{g\%}$ ,  $\text{PLT} > 100$  G/L;
- 5) parametry funkcji nerek oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej - wykluczenie ciężkiej niewydolności nerek oraz hiperkalcemii;
- 6) ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie powinien być stosowany równocześnie z preparatami wapnia – potencjalna konkurencyjność wychwyty w ogniskach patologicznej osteogenezy (zaleca się odstawienie preparatów wapnia minimum na 2 tygodnie przed planowaną terapią).

Brak jednoznacznych danych określających bezpośrednio interakcje z jednocześnie stosowanymi bisfosfonianami.

Z powodu możliwości sumowania się efektu mielotoksycznego nie zaleca się bezpośredniego łączenia z chemioterapią oraz radioterapią ze źródeł zewnętrznych obejmującą połowę ciała.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) niewłaściwa identyfikacja pacjenta;
- 3) niewłaściwa identyfikacja przygotowanego radiofarmaceutyku.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Celem uniknięcia iniekcji poza naczynie żyłne wskazane podawanie leku po wcześniejszym założeniu stałego kontaktu naczyniowego (wenflon). Jeśli istnieje podejrzenie podania leku poza żyłę należy przepłukać kaniulę solą fizjologiczną 10 do 20ml, unieść ramię pacjenta i zaaplikować ciepły okład. Te działania mają na celu zwiększenie szybkości reabsorpcji leku do krwi. Rad-223 jest rozpuszony w izotonicznym roztworze soli co pozwoli na łatwą dyfuzję do płynów tkankowych. Biorąc pod uwagę łatwą reabsorpcję leku do krwi oraz chłonki, a także krótki czas półtrwania izotopu (11,4 dnia), prawdopodobieństwo radioaktywnego uszkodzenia tkanek jest niewielkie.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Bezpośrednio przed podaniem radiofarmaceutyku pacjent powinien wypić lub otrzymać dożylnie minimum 500ml płynu.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po iniekcji celem ograniczenia narażenia na promieniowanie pacjent w ciągu kilku godzin powinien wypić około 2 litrów płynu i starać się tak często jak to tylko możliwe oddawać mocz i wypróżniać się.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na <5% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Paes F.M., Serafini A.N.; Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain, *Semin Nucl Med*, 40(2)/2010, s. 89-104;
- 2) Paes F.M., Ernani V., Hosein P., Serafini A.N.; Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain, *J Support Oncol*, 9(6)/2011, s. 197-205;
- 3) Roqué I., Figuls M., Martinez-Zapata M.J., Scott-Brown M., Alonso-Coello P.; Radioisotopes for metastatic bone pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 6;(7)/2011, s. CD003347, Review. PubMed PMID: 21735393;
- 4) Hindorf C., Flux G.D., Ibisch C., Kraeber Bodéré F.; Clinical dosimetry in the treatment of bone tumors: old and new agents, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55(2)/2011, s. 198-204, Review. PubMed PMID: 21386790;

- 5) Lewington V., Parker C., Hindorf C., Flux G., Chittenden S., Sgouros G., O'Bryan-Tear G., Aksnes A.K.; Alpharadin, a novel, targeted approach for treatment of bone metastases from CRPC – calculated alpha-particle dosimetry compared to a favourable clinical safety profile, 2010 American Society of Clinical Oncology, Genitourinary Cancers Symposium;
- 6) Ohlmann C.H., Merseburger A.S., Suttman H., Schilling D., Trojan L., Kempkensteffen C., Corvin S., Mathers M.J., Bastian P.J.; Novel options for the treatment of castration-resistant prostate cancer, World J Urol, 20/2011, PubMed PMID: 22101903;
- 7) Sartor O., Michels R.M., Massard C., de Bono J.S.; Novel therapeutic strategies for metastatic prostate cancer in the post-docetaxel setting, Oncologist, 16(11)/2011, s. 1487-97, Epub 2/2011, PubMed PMID: 22048000;
- 8) Bourgeois D.J. 3rd, Kraus S., Maalouf B.N., Sartor O.; Radiation for bone metastases. Curr Opin Support Palliat Care, 5(3)/2011, s. 227-32, PubMed PMID: 21734581;
- 9) Bruland Ø.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H.; High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter <sup>223</sup>Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res, 15;12(20 Pt2)/2006, s. 6250-6257, Review. PubMed PMID: 17062709;
- 10) Liepe K.; Alpharadin, a <sup>223</sup>Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer, Curr Opin Investig Drugs, 10(12)/2009, s. 1346-58, Review. PubMed PMID: 19943206;
- 11) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 12) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Ra-223** – część szczegółowa

**1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do stosowania.**

**Radiofarmaceutyk:**

Chlorek radu 223

**Izotop:**

Rad 223 (Ra-223)

**Preparat:**

Alpharadin

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta radiofarmaceutyku.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk dostarczany w postaci gotowej do aplikacji, nie wymaga kontroli jakości.

**2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla Ra-223 dla osób dorosłych.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Ściany pęcherza	4,02
Jelito cienkie	7,26
Górna część jelita grubego	32,3
Dolna część jelita grubego	46,5
Nerki	3,2
Wątroba	2,97

<b>Szpik kostny</b>	139
<b>Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq)<sup>-1</sup>]</b>	brak danych

### **3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Najczęściej stosowany schemat to dożylne podawanie standardowej dawki 50kBq na kilogram masy ciała co 4 tygodnie – przeważnie 4 - 6 dawek łącznie.

### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Możliwe efekty niepożądane: biegunki, zaparcia, nudności, wymioty, zmęczenie, bóle kostno-stawowe, mialgia, anemia i małopłytkowość.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku (do 3 dni), szacowana jest na <5% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

### **5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

Procedura standardowo prowadzona jest w trybie ambulatoryjnym

Pacjenci z nietrzymaniem moczu lub tendencją do retencji moczu powinni mieć na ten okres czasu założony cewnik do pęcherza moczowego i utrzymywać go co najmniej przez 7 dni. Wydalany w tym czasie mocz zawiera substancje radioaktywne, dlatego pojemniki (worki) muszą być opróżniane z ostrożnością. Wszelkie czynności higieniczne należy przeprowadzać w gumowych rękawicach tak, aby nie dopuścić do kontaktu skóry z radioaktywnym moczem. Jeżeli to możliwe, zamiast pisuaru należy korzystać z normalnej toalety. Należy przyjmować pozycję siedzącą zamiast stojącej. Po skorzystaniu należy podwójnie spłukać toaletę.

Wszelkie ślady moczu i kału, resztki wymiotów należy usunąć ściereczką i spłukać. Przy usuwaniu resztek krwi, moczu, kału lub wymiotów lub przy przenoszeniu poplamionej odzieży należy stosować rękawice medyczne.

Zawsze po skorzystaniu z toalety lub po usunięciu resztek płynów zawsze dokładnie umyć ręce.

Odzież, a zwłaszcza bielizna osobista pacjenta używana w ciągu 7 dni od podaniu leku, powinna być prana oddzielnie.

Jeżeli w ciągu pierwszego tygodnia po wstrzyknięciu badanego leku zajdzie potrzeba pobrania próbki krwi, moczu lub kału, należy poinformować personel o fakcie leczenia radioaktywnym radem-223.

Jeżeli w ciągu pierwszego tygodnia po wstrzyknięciu badanego leku zajdzie potrzeba poddania się zabiegom medycznym, jak zabieg operacyjny lub przyjęcie do szpitala, należy poinformować personel o fakcie leczenia radioaktywnym radem-223.

Podczas całego leczenia wskazana jest stała (co 7–14 dni) kontrola morfologii krwi oraz kliniczna ocena stanu pacjenta.

Nie ma konieczności ograniczenia bezpośredniego kontaktu z innymi osobami – ryzyko dla osób trzecich jest bardzo niskie z powodu krótkiego zasięgu cząstek alfa (<100µm) i bardzo niskich dawek promieniowania beta oraz gamma.

## **12. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Re-186**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem renu Re-186 chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powodującymi objawy bólowe.

## 2. Autorzy.

dr hab. n. med. Maciej Bączyk, dr n. med. Anna Wyszomirska, prof. dr hab. n. med. Jerzy Sowiński

## 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

## 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

Wszystkie postacie choroby nowotworowej (bez względu na lokalizację narządową ogniska pierwotnego), które dają przerzuty nowotworowe do kości ze składową osteoblastyczną – najczęściej rak prostaty i rak gruczołu piersiowego.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Terapia izotopowa zmian przerzutowych do kości swoimi początkami sięga do lat 40-tych XX wieku. Podstawową rolą systemowej terapii izotopowej jest selektywna destrukcja tkanki nowotworowej; miejscowo kumulowana dawka musi być wystarczająco duża, aby uszkodzić skutecznie komórki nowotworowe i zmniejszyć masę guza, równocześnie trzeba ograniczyć do minimum dawkę, którą otrzymają okoliczne zdrowe tkanki.

Ren wykazuje wyraźne powinowactwo do układu siateczkowo-śródbłonkowego oraz kostnego. W przypadku tkanki kostnej powinowactwo to zwiększa się wyraźnie po połączeniu z fosfonianem (dla opisywanej procedury – etidronianem), a dotyczy przede wszystkim ognisk wzmożonego metabolizmu kostnego (w tym zmian przerzutowych). Głównym miejscem wiązania jest hydroksyapatyt w rosnących obszarach macierzy kostnej (warstwy osteoidu, w której zachodzą procesy mineralizacji); wychwytywanie radiofarmaceutyku w miejscu przerzutu osteoblastycznego może być ponad 15-krotnie wyższe niż w otaczającej zdrowej tkance. Szczyt wydalania preparatu przypada na pierwsze 4 godziny po iniekcji; częściowo jest to związane z wcześniejszym nawodnieniem, a częściowo z sugerowanym zwiększeniem podaży płynów po podaniu leku, co zmniejsza narażenie radiacyjne pęcherza moczowego i końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Wspomniane wyżej powinowactwo do kości jest bardzo istotną cechą tego preparatu, co znacznie ogranicza działanie promieniowania na pozostałe narządy; m.in. nerki (prowadzone wcześniej badania oraz późniejsze obserwacje kliniczne nie wykazują nefrotoksyczności). Korzystny z punktu widzenia ochrony radiologicznej, jest również krótki półokres trwania, który wynosi 3,8 dnia – znacznie skraca to czas niewielkiego ograniczenia kontaktów z otoczeniem.

Izotop renu Re-186 emituje dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie beta, które odpowiada za efekt leczniczy, o energii maksymalnej 1,07MeV i zasięgu do 4,7mm w tkankach oraz promieniowanie gamma, które umożliwia wykonanie scyntygramu poterapeutycznego, o energii 0,137MeV. Jedynym udowodnionym bezsprzecznie działaniem izotopu renu jest efekt przeciwbólowy, który pojawia się już po 4–6 dniach od podania i utrzymuje przeciętnie do 16 tygodni. Opisywany mechanizm, analogicznie do radioterapii, wiąże się przede wszystkim z miejscowym zmniejszeniem uwalniania mediatorów zapalnych oraz indukowaniem zjawiska apoptozy. Zmniejszenie wytwarzania mediatorów zapalnych, prowadzi z jednej strony do osłabienia ich pobudzającego i niekorzystnie modulującego wpływu na powstawanie bodźca bólowego, z drugiej zmniejsza „lokalny obrzęk” obniżając krytyczne dla powstawania bólu miejscowe ciśnienie wewnętrzne <50mmHg (receptory bólowe w kości zlokalizowane są głównie w obrębie okostnej, w znacznie mniejszej liczbie znajdują się one również w obrębie jam szpikowych). Odsetek reakcji typu „flare syndrom”

z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na <10%.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) nietrzymanie moczu,
  - b) oprotezowanie dróg moczowych;
- 2) bezwzględne:
  - a) nadwrażliwość na HEDP lub podobne związki fosfonianowe,
  - b) radioterapia ze źródeł zewnętrznych obejmująca połowę ciała w okresie poprzedzających 6 tygodni,
  - c) równoległe prowadzona chemioterapia uszkadzająca szpik,
  - d) znacznie zmniejszona rezerwa szpikowa,
  - e) ciąża oraz okres karmienia,
  - f) niewydolność nerek (mocznik >12mmol/l, kreatynina >150mmol/l),
  - g) niestabilne złamania patologiczne oraz zagrażająca kompresja rdzenia kręgowego.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przeciwwskazanie bezwzględne – wymagane wykluczenie jakiegokolwiek prawdopodobieństwa ciąży.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania izotopu renu należy przerwać karmienie piersią.

##### **Osoby poniżej 16 lat:**

Brak danych.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Re-186. Dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku.

Radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych.

Radiofarmaceutyki do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus i gamma.

Osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy łożowanej, gogle, osłony na tarczycę, itp.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do wykonania procedury) i cel leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji). Podczas kwalifikacji należy uwzględnić:

- 1) wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem Tc-99m w ogniskach przebudowy nowotworowej,
- 2) wyniki innych badań obrazowych (RTG/KT/NMR);
- 3) wykluczenie obecności niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego;
- 4) parametry morfologii krwi:  $L > 3,0$  G/L,  $E > 3,0$  T/L,  $Hgb > 10,0g\%$ ,  $PLT > 100$  G/L;
- 5) parametry funkcji nerek oraz gospodarki wapniowo-foforanowej (wykluczenie niewydolności nerek oraz hiperkalcemii);
- 6) ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie powinien być stosowany równocześnie z innymi bisfosfonianami, jeżeli stwierdza się interferencję w badaniu scyntygraficznym kości wykonanym z wykorzystaniem bisfosfonianów znakowanych technetem Tc-99m (zaleca się zaprzestanie przyjmowania takich bisfosfonianów minimum na 2 tygodnie przed planowaną terapią).

Z powodu możliwości sumowania się efektu mielotoksycznego nie zaleca się bezpośredniego łączenia z chemioterapią oraz radioterapią ze źródeł zewnętrznych obejmującą połowę ciała.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) niewłaściwa identyfikacja pacjenta;
- 3) niewłaściwa identyfikacja przygotowanego radiofarmaceutyku.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Celem uniknięcia iniekcji poza naczyne żyłne wskazane podawanie leku przez wenflon.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Bezpośrednio przed podaniem radiofarmaceutyku pacjent powinien wypić lub otrzymać dożylnie minimum 500ml płynu.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po iniekcji, celem ograniczenia narażenia pęcherza moczowego na promieniowanie, pacjent w ciągu kilku godzin powinien wypić około 2 litrów płynu i starać się tak często jak to tylko możliwe oddawać mocz.

Po 4-24h od podania dawki leczniczej u każdego pacjenta zaleca się wykonanie scyntygramu poterapeutycznego z oceną wychwyty radiofarmaceutyku.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku, szacowana jest na <10% – chory może wymagać

okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do procedury.**

- 1) Graham M. C., Scher H. I., Liu G., Yeh S., Curley T., Daghighian F., Goldsmith S. J., Larson S. M.; Rhenium-186-labeled Hydroxyethylidene Diphosphonate Dosimetry and Dosing Guidelines for the Palliation of Skeletal Metastases from Androgen-independent Prostate Cancer, *Clinical Cancer Research*, vol. 5, 1999, s.1307-1318;
- 2) Paes F.M., Serafini A.N.; Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain, *Semin Nucl Med*, 40(2)/2010, s. 89-104;
- 3) Gkialas I., Iordanidou L., Galanakis I., Giannopoulos S.; The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain, *J BUON*, 13(2)/2008, s.177-83;
- 4) Hillegonds D.J., Franklin S., Shelton D., Vijayakumar S., Vijayakumar V.; The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy, *J Natl Med Assoc*, 99(7)/2007, s. 785-94;
- 5) Ripamonti C., Bandieri E.; Pain therapy, *Crit Rev Oncol Hematol*, 70(2)/2009, s. 145-59;
- 6) Szefer J., Zuchora Z.; Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, *Wiad Lek*, LVII,5-6/2004, s. 380-383;
- 7) Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M.; Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review, *Lancet Oncol*, 6(6)/2005, s. 392-400;
- 8) Lass P.; Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca, *Współcz Onkol*, 5/2001, s. 185-187;
- 9) Silberstein E.B.; Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases., *Semin Nucl Med*, 35(2)/2005, s. 152-8;
- 10) Koutsikos J., Leondi A.; Treatment efficacy of combined biphosphonates and 186Re-HEDP treatment in cancer patients with bone metastases, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(7)/2008, s. 1392-3; author reply 1394-5. PubMed PMID: 18438661;
- 11) Paes F.M., Ernani V., Hosein P., Serafini A.N.; Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain, *J Support Oncol*, 9(6)/2011, s. 197-205;
- 12) Roqué I., Figuls M., Martinez-Zapata M.J., Scott-Brown M., Alonso-Coello P.; Radioisotopes for metastatic bone pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 6;(7)/2011, s. CD003347, Review. PubMed PMID: 21735393;
- 13) Hindorf C., Flux G.D., Ibisch C., Kraeber Bodéré F.; Clinical dosimetry in the treatment of bone tumors: old and new agents, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55(2)/2011, s. 198-204, Review. PubMed PMID: 21386790;
- 14) Liepe K., Kotzerke J.; A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases, *Nucl Med Commun*, 28(8)/2007, s. 623-30, PubMed PMID: 17625384;
- 15) Bodei L., Lam M., Chiesa C., Flux G., Brans B., Chiti A., Giammarile F.; EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, DOI 10.1007/2008, s. 00259-008-0841-y;
- 16) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 17) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa) Re-186** – część szczegółowa

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do stosowania.**



**Radiofarmaceutyk:**

Kompleks renu Re-186 z solą kwasu 1-hydroksyetylideno-1,1-difosfonowego (HEDP)

**Izotop:**

Re 186 (Re-186)

**Preparat:**

Kompleks renu Re-186 z solą kwasu 1-hydroksyetylideno-1,1-difosfonowego (HEDP)

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta radiofarmaceutyku.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk dostarczany w postaci gotowej do aplikacji, nie wymaga kontroli jakości.

**2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Jednostkowe dawki skuteczne dla Re-186 dla osób dorosłych.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Powierzchnia kości	1,4
Szpik	1,3
Dolna część jelita grubego	0,57
Pęcherz	0,54
Jądra	0,008
Jajniki	0,019
Nerki	1,5
Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq) <sup>-1</sup> ]	0,21

**3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Zalecana jednorazowo do podania dawka preparatu waha się od 1110 do 2500MBq.

Najczęściej stosowany schemat to podawanie standardowej dawki od 1110 do 1300MBq, (30–35mCi) co około 10–12 tygodni – przeważnie do 4 dawek łącznie.

Dawki mogą być powtarzane o ile odnotowano dobry efekt poprzedniego leczenia bez istotnych efektów niepożądanych.

**4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi o 30% do 50% w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy 3 a 8 tygodniem po podaniu leku z samoistną normalizacją u większości pacjentów po 12 tygodniu.

Odsetek reakcji typu „flare syndrom” z krótkotrwałym nasileniem dolegliwości bólowych krótko po podaniu radiofarmaceutyku (do 72 godzin), szacowana jest na <10% – chory może wymagać okresowego zastosowania niewielkich dawek niesterydowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów.

Do rzadkich powikłań należą: kompresja rdzenia kręgowego, DIC, hiperkalcemia oraz objawy naczyniowe ze strony c.u.n.

**5. Instrukcja postępowania dla pacjenta.**

Procedura standardowo prowadzona jest w trybie ambulatoryjnym.

Pacjenci z nietrzymaniem moczu lub tendencją do retencji moczu powinni mieć na ten okres czasu założony cewnik do pęcherza moczowego.

Środki bezpieczeństwa związane z wydalaniem radioaktywnego moczu mogą być zaniechane po 6–12 godzin od podania dawki leku.

Poczynając od 2 tygodnia wskazana jest stała (co 7–14 dni) kontrola morfologii krwi – przynajmniej do 12 tygodnia.

Odzież, a zwłaszcza bielizna osobista pacjenta używana w ciągu 24 godzin od podaniu leku, powinna być wyprana oddzielnie.

Informacja dla pacjenta powinna zawierać zalecenia dotyczące rygorystycznego przestrzegania zasad higieny osobistej, ograniczenia bliskiego kontaktu z małymi dziećmi, kobietami w ciąży, oddzielne spanie i unikanie przebywania w miejscach publicznych przez okres zależny od podanej aktywności terapeutycznej.

### **13. Leczenie chorób stawów Y-90**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem Y-90 schorzeń stawów.

#### **2. Autorzy.**

dr med. Robert Oleksa, dr n. med. Anna Wyszomirska

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) wskazaniem do leczenia chorób stawów Y-90 są bóle i/lub wysięki w obrębie dużych stawów (stawu kolanowego) w przebiegu:
  - a) reumatoidalnego zapalenia stawów,
  - b) zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa, np. w reaktywnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów,
  - c) inne choroby zapalne stawów, np.: choroba z Lyme, choroba Behcet'a,
  - d) utrzymujący się wysięk maziówkowy,
  - e) zapalenie stawów w przebiegu hemofilii,
  - f) zapalenie stawów z obecnością dwuwodnego pirofosforanu wapnia,
  - g) synovitis villonodularis pigmentosa,
  - h) uporczywy wysięk stawu po endoprotezoplastyce,
  - i) inne zapalenia stawów z obecnością zapalenia i pogrubienia błony maziowej oraz wysiękiem.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Dostawowe podanie Y-90 jest uznaną metodą terapeutyczną opornych na leczenie artropatii z towarzyszącym wysiękiem i/lub bólem stawowym. Synowektomia radioizotopowa (radiosynowierteza) polega na terapii chorób maziówki poprzez dostawowe podanie preparatu Y-90. Y-90 jest emitерem promieniowania beta o energii maksymalnej: 2,27MeV, średniej: 0,935MeV oraz o średnim zasięgu w tkankach 3,6mm. Fizyczny okres półtrwania wynosi 2,7 dnia. Po podaniu dostawowym radionuklid gromadzą się w komórkach błony maziowej wywołuje stan zapalny, który prowadzi do martwicy i demarkacji warstwy powierzchniowej. W ten sposób dochodzi do ograniczenia wysięku stawowego.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne do dostawowego leczenia zawiesiną koloidową Y-90:

- a) leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20. roku życia) jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii,
  - b) niestabilność stawu z destrukcją kości,
  - c) znaczący ubytek chrząstki w stawie;
- 2) bezwzględne do dostawowego leczenia zawiesiną koloidową Y-90:
- a) ciąża,
  - b) karmienie piersią,
  - c) miejscowe zakażenie skóry,
  - d) pęknięta torbiel podkolanowa.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Ciąża oraz karmienie piersią są przeciwwskazaniami bezwzględnymi do prowadzenia leczenia chorób stawów z użyciem radioizotopów.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Procedury nie należy stosować

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20. roku życia), jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Wymagania aparaturowe obejmują:

- 1) kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Y-90, przy czym dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku,
- 2) radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych,
- 3) fiolki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus,
- 4) osobiste osłony przed promieniowaniem bata minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.,
- 5) Gammakamera scyntylicyjna.

## **9. Wymagania dotyczące pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub

- osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniem do wykonania procedury) i cel leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji).

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Możliwe jest przy jednoczesnym podaniu steroidów do leczonego stawu, uzyskanie przedłużonego czasu zdeponowania radiofarmaceutyku w danym obszarze.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) nieprawidłowa identyfikacja pacjenta;
- 3) nieprawidłowa identyfikacja przygotowanego radiofarmaceutyku do wstrzyknięcia;
- 4) nieprawidłowa identyfikacja leczonego stawu;
- 5) brak odpowiedniej kontroli położenia igły w przestrzeni stawowej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Szczególną uwagę należy poświęcić upewnieniu się, iż igła znajduje się w przestrzeni stawowej odpowiedniego stawu. W przypadku stawu kolanowego po wprowadzeniu igły do przestrzeni stawowej należy zaaspirować płyn stawowy i dopiero wtedy podać radiofarmaceutyk. Leczenie radioizotopowe chorób stawów powinno odbywać się w okresie nie krótszym niż 2 do 6 tygodni po artroskopii lub operacji leczonego stawu oraz 2 tygodni po nakłuciu stawu. Ponowną radiosynowioartezę tego samego stawu powinno się przeprowadzać nie wcześniej niż po 6 miesiącach.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po wstrzyknięciu radioizotopu należy dążyć do zobrazowania potwierdzającego zdeponowanie radiofarmaceutyku w odpowiedniej przestrzeni stawowej. Zaleca się unieruchomienie stawu poddanego procedurze na okres 48 godzin. Zalecana jest kontrola lekarska po 6–8 tygodniach obejmująca kliniczne, biochemiczne także, jeśli to konieczne, radiologiczne wykładniki odpowiedzi na leczenie ze szczególnym uwzględnieniem powikłań. Dalsza kontrola lekarska powinna odbywać się po 3–4 miesiącach, 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach od leczenia. Jeśli po leczeniu radioizotopowym zajdzie potrzeba hospitalizowania chorego należy poinstruować personel w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym. Środki ostrożności w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym nie powinny modyfikować planów terapeutycznych. W razie braku efektu terapeutycznego radiosynowioartezy, leczenie odpowiedniego stawu można powtórzyć po 6 miesiącach. Jeśli dwukrotne leczenie nie przyniosło efektu, należy rozważyć,

czy ponawianie leczenia jest uzasadnione (prawdopodobieństwo skuteczności kolejnego podania jest znacznie mniejsze).

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Clunie G.P.R., Ell P.J.; A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995, s. 970-976;
- 2) Clunie G.P.R., Lovegrove F.T.; Radiation synovectomy. In: Ell and Gambhir (eds.) *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*, 3rd edition., Churchill Livingstone Edinburgh;
- 3) Farahati J., Reiners C., Fischer M., Mödder G. i inni; Leitlinie für die Radiosynoviorthese, *Nuklearmedizin*, 38/1999, s. 244-245;
- 4) Göbel D., Gratz S., Rothkirch T., Becker W.; Radiosynoviorthesis with rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens, *Rheumatol. Int.*, 17/1997, s. 105-108;
- 5) Heuft-Dorenbusch L.L.J., de Vet H.C.W., van der Linden S.; Yttrium radiosynoviortheses in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systemic review, *Ann. Rheum. Dis.*, 59/2000, s. 583-586;
- 6) Johnson L.S., Yanch J.C., Shortkroff S., Barnes C.L. i inni; Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995: s. 977-988;
- 7) Jones G.; Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature, *Aust. N.Z. J. Med.*, 23/1993, s. 272-275;
- 8) Mödder G.; Radiosynoviorthesis: Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics. Warlich Meckenheim, 1995;
- 9) Savaser A.N., Hoffmann K.T., Sörensen H., Banzer D.H.; Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen, *Z. Rheumatol.*, 58/199, s. 71-78;
- 10) Taylor W.J., Corkill M.M., Rajapaske C.N.A.; A retrospective review of yttrium-90 synovectomy in the treatment of knee arthritis, *Brit. J. Rheumatol.*, 36/1997, s. 1100-1105;
- 11) Weber M.; Lokale Gelenkbehandlung bei chronischer Polyarthritits (cP): intraartikuläre Kortikoide und radioaktive Isotope, *Schweiz Rundschau Med. (Praxis)*, 82/1993, s. 353-358;
- 12) European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines For Radiosynovectomy, [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf), 2002;
- 13) Turkmen C.; Safety of radiosynovectomy in hemophilic synovitis: it is time to re-evaluate!, *Journal of coagulation disorders*, 2009, s.1-8;
- 14) Kampen W. U., Voth M., Pinkert J., Krause A.; Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications, *Rheumatology*, 46, 2007, s.16-24 ;
- 15) Klett R., Puille M., Matter H. P. i inni; Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy of the knee: influence of different therapeutic modalities. *Z Rheumatol*, 58, 1999, s.207-212;
- 16) Grmek M., Milcinski M., Fettich J., Brecej J.; Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with 186Re colloid, *Cancer Biother Radiopharm.*, 22(3), 2007, s.417-422;
- 17) Królicki L.; *Medycyna nuklearna*, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa. 1996;
- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);

19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie chorób stawów Y-90** – część szczegółowa

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

Y-90 - zawiesina koloidalna do wstrzyknięć w postaci cytrynianu lub krzemianu. Średnica cząstek koloidu nie powinna być mniejsza niż 5nm.

#### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Brak danych dozymetrycznych ICRP dla Y-90. Szacowania dawek dokonano na podstawie dostępnej literatury.

Tabela 1: Dane dozymetryczne dla Y-90.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Lokalne węzły chłonne	9
Wątroba	0,27
Gonady	0,0011
Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq) <sup>-1</sup> ]	0,038

#### **3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Zawiesina koloidowa Y-90 jest stosowany do leczenia chorób stawu kolanowego. Zalecana aktywność wynosi 185 – 222MBq.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), przejściowe zaostrzenie zapalenie błony maziowej, martwica (rzadkie), teoretyczne ryzyko rozwoju w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergię (bardzo rzadkie). Zaleca się przepłukiwanie igły po wstrzyknięciu dawki leczniczej niewielką ilością roztworu steroidów. Celowe także jest przepłukanie igły, którą podawany jest radiofarmaceutyk roztworem 0,9% NaCl przed i w trakcie wycofywania z przestrzeni stawowej.

#### **5. Instrukcja postępowanie dla pacjenta.**

- 1) informacja o procedurze powinna obejmować następujące dane:
  - a) konieczność unieruchomienia leczonego stawu na okres 48 godzin,
  - b) efekt leczniczy po radioizotopowym leczeniu chorób stawów obserwuje się u 60 - 80% chorych,
  - c) odpowiedź na leczenie, przeważnie występuje po 1 miesiącu,
  - d) należy uprzedzić chorego o ryzyku przejściowego zaostrzenia stanu zapalnego błony maziowej po leczeniu,
  - e) chory powinien zrozumieć, iż leczenie radioizotopowe ma charakter miejscowy i nie przyniesie korzyści w obrębie stawów nie poddanych procedurze radiosynowiarthezy, powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), teoretyczne ryzyko związane

- z martwicą (rzadkie) oraz rozwojem w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergię (bardzo rzadkie),
- f) pacjentki poddane leczeniu nie powinny zachodzić w ciążę przez co najmniej 4 miesiące,
  - g) choremu należy udzielić porad odnośnie minimalizacji narażenia na promieniowanie osób z otoczenia pacjenta (rygorystyczne zasady higieny, podwójne spłukiwanie toalety, oddzielne pranie zabrudzonej bielizny do tygodnia po leczeniu, czas przebywania oraz odległość od leczonego stawu osób z otoczenia pacjenta itp.).

#### **14. Leczenie chorób stawów Re-186**

Część ogólna

##### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem renu Re-186 schorzeń stawów.

##### **2. Autorzy.**

dr med. Robert Oleksa, dr n. med. Anna Wyszomirska

##### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

##### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) wskazaniem do leczenia chorób stawów Re-186 są bóle i/lub wysięki w obrębie średniej wielkości stawów, w przebiegu:
  - a) reumatoidalnego zapalenia stawów,
  - b) zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa, np. w reaktywnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów,
  - c) inne choroby zapalne stawów, np.: choroba z Lyme, choroba Behcet'a,
  - d) utrzymujący się wysięk maziówkowy,
  - e) zapalenie stawów w przebiegu hemofilii,
  - f) zapalenie stawów z obecnością dwuwodnego pirofosforanu wapnia,
  - g) synovitis villonodularis pigmentosa,
  - h) uporczywy wysięk stawu po endoprotezoplastyce,
  - i) inne zapalenia stawów z obecnością zapalenia i pogrubienia błony maziowej oraz wysiękiem.

##### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze**

Dostawowe podanie Re-186 jest uznaną metodą terapeutyczną opornych na leczenie artropatii z towarzyszącym bólem i/lub wysiękiem stawowym. Synowektomia radioizotopowa (radiosynowierteza) polega na terapii chorób maziówki poprzez dostawowe podanie preparatu Re-186. Re-186 jest emitерem promieniowania beta o energii maksymalnej: 1,07MeV, średniej: 0,349MeV, o średnim zasięgu w tkankach 1,1mm oraz promieniowania gamma z fotopikiem o energii 0.137MeV. Fizyczny okres półtrwania wynosi 3,7 dnia. Po podaniu dostawowym radionuklid gromadząc się w komórkach błony maziowej wywołuje stan zapalny, który prowadzi do martwicy i demarkacji warstwy powierzchniowej. W ten sposób dochodzi do ograniczenia wysięku stawowego.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne do stosowanie leczenie dostawowego preparatami Re-186:
  - a) leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20 roku życia) jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii,
  - b) niestabilność stawu z destrukcją kości,
  - c) ubytek chrząstki w stawie;
- 2) bezwzględne do stosowanie leczenie dostawowego preparatami Re-186:
  - a) ciąża,
  - b) karmienie piersią,
  - c) miejscowe zakażenie skóry,
  - d) pęknięta torbiel podkolanowa.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Ciąża oraz karmienie piersią są przeciwwskazaniami bezwzględnymi do prowadzenia leczenia chorób stawów z użyciem radioizotopów.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Procedury nie należy stosować

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20. roku życia), jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Wymagania aparaturowe obejmują:

- 1) kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Re-186 przy czym dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku;
- 2) radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych;
- 3) fiolki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus oraz gamma;
- 4) osobiste osłony przed promieniowaniem bata minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczycę, itp.;
- 5) gammakamera scyntylicyjna;
- 6) zalecenia sprzętowe odnośnie procedury fluoroskopii lub ultrasonografii stawów.

## **9. Wymagania dotyczące pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:



- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do wykonania procedury) i cel leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji).

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Możliwe jest przy jednoczesowym podaniu steroidów do leczonego stawu, uzyskanie przedłużonego czasu zdeponowania radiofarmaceutyku w danym obszarze.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) nieprawidłowa identyfikacja pacjenta;
- 3) nieprawidłowa identyfikacja przygotowanej substancji radioaktywnej do wstrzyknięcia;
- 4) nieprawidłowa identyfikacja leczonego stawu;
- 5) brak odpowiedniej kontroli obecności igły w przestrzeni stawowej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Szczególne uwagę należy poświęcić upewnieniu się, iż igła znajduje się w przestrzeni stawowej odpowiedniego stawu. W przypadku stawu kolanowego po wprowadzeniu igły do przestrzeni stawowej należy zaaspirować płyn stawowy i dopiero wtedy podać radiofarmaceutyk. Leczenie radioizotopowe chorób stawów powinno odbywać się w okresie nie krótszym niż 2 do 6 tygodni po artroskopii lub operacji leczonego stawu oraz 2 tygodni po nakłuciu stawu. Ponowną radiosynowioartezę tego samego stawu powinno się przeprowadzać nie wcześniej niż po 6 miesiącach.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed leczeniem chory powinien otrzymać informację o procedurze, włącznie z zaleceniem unieruchomienia stawu poddanego leczeniu na okres 48 godzin. Lekarz powinien udzielić rad odnośnie minimalizacji narażenia na promieniowanie osób z otoczenia chorego. Należy uzyskać pisemną zgodę na odbycie leczenia.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po wstrzyknięciu radioizotopu należy dążyć do zobrazowania potwierdzającego zdeponowanie radiofarmaceutyku w odpowiedniej przestrzeni stawowej. Zaleca się unieruchomienie stawu poddanego procedurze na okres 48 godzin. Zalecana jest kontrola lekarska po 6-8 tygodniach obejmująca kliniczne, biochemiczne także jeśli to konieczne

radiologiczne wykładniki odpowiedzi na leczenie ze szczególnym uwzględnieniem powikłań. Dalsza kontrola lekarska powinna odbywać się po 3–4 miesiącach, 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach od leczenia. Jeśli po leczeniu radioizotopowym zajdzie potrzeba hospitalizowania chorego należy poinstruować personel w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym. Środki ostrożności w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym nie powinny modyfikować planów terapeutycznych. W razie braku efektu terapeutycznego radiosynoviortezy, leczenie odpowiedniego stawu można powtórzyć po 6 miesiącach. Jeśli dwukrotne leczenie nie przyniosło efektu, należy rozważyć, czy ponawianie leczenia jest uzasadnione (prawdopodobieństwo skuteczności kolejnego podania jest znacznie mniejsze) dalsze ponawianie leczenia prawdopodobnie nie przyniesie poprawy.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Clunie G.P.R., Ell P.J.; A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995, s. 970-976;
- 2) Clunie G.P.R., Lovegrove F.T.; Radiation synovectomy. In: Ell and Gambhir(eds.) *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*, 3rd edition., Churchill Livingstone Edinburgh;
- 3) Farahati J., Reiners C., Fischer M., Mödder G. i inni; Leitlinie für die Radiosynoviorthese, *Nuklearmedizin*, 38/1999, s. 244-245;
- 4) Göbel D., Gratz S., Rothkirch T., Becker W.; Radiosynoviorthesis with rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens, *Rheumatol. Int.*, 17/1997, s. 105-108;
- 5) Heuft-Dorenbusch L.L.J., de Vet H.C.W., van der Linden S.; Yttrium radiosynoviortheses in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systemic review, *Ann. Rheum. Dis.*, 59/2000, s. 583-586;
- 6) Johnson L.S., Yanch J.C., Shortkroff S., Barnes C.L. i inni; Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995: s. 977-988;
- 7) Jones G.; Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature, *Aust. N.Z. J. Med.*, 23/1993, s. 272-275;
- 8) Mödder G.; Radiosynoviorthesis: Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics. Warlich Meckenheim, 1995;
- 9) Savaser A.N., Hoffmann K.T., Sörensen H., Banzer D.H.; Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen, *Z. Rheumatol.*, 58/199, s. 71-78;
- 10) Taylor W.J., Corkill M.M., Rajapaske C.N.A. A retrospective review of yttrium-90 synovectomy in the treatment of knee arthritis, *Brit. J. Rheumatol.*, 36/1997, s. 1100-1105;
- 11) Weber M.; Lokale Gelenkbehandlung bei chronischer Polyarthrit (cP): intraartikuläre Kortikoide und radioaktive Isotope, *Schweiz Rundschau Med. (Praxis)*, 82/1993, s. 353-358;
- 12) European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines For Radiosynovectomy, [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf), 2002;
- 13) Turkmen C.; Safety of radiosynovectomy in hemophilic synovitis: it is time to re-evaluate!, *Journal of coagulation disorders*, 2009, s.1-8;
- 14) Kampen W. U., Voth M., Pinkert J., Krause A.; Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications, *Rheumatology*, 46, 2007, s.16-24 ;

- 15) Klett R., Puille M., Matter H. P., i inni; Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy of the knee: influence of different therapeutic modalities. *Z Rheumatol*, 58,1999, s.207-212;
- 16) Grmek M., Milcinski M., Fettich J., Brecej J.; Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with  $^{186}\text{Re}$  colloid, *Cancer Biother Radiopharm.*, 22(3), 2007, s.417-422;
- 17) Królicki L.; *Medycyna nuklearna*, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa. 1996;
- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie chorób stawów Re-186 – część szczegółowa**

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

Re-186 - zawiesina koloidalna do wstrzyknięć w postaci siarczku. Średnica cząstek koloidu nie powinna być mniejsza niż 5nm.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Brak danych dozymetrycznych ICRP dla Re-186. Szacowania dawek dokonano na podstawie dostępnej literatury.

Tabela 1: Dane dozymetryczne dla Re-186.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Wątroba	0,25
Śledziona	0,37
Szpik kostny	0,04
Równoważnik dawki efektywnej [mSv (MBq) <sup>-1</sup> ]	0,028

#### **3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Preparat Re-186 jest stosowany do leczenia chorób stawów: biodrowego, barkowego, łokciowego, nadgarstka, skokowo-goleniowego, skokowo-piętowego.

Tabela 2: Aktywności terapeutyczne dla Re-186.

Staw	Aktywność MBq	Zalecana objętość
Biodrowy	74-185	3 ml
Barkowy	74-185	3 ml
Łokciowy	74-111	1-2 ml
Nadgarstka	37-74	1-1,5 ml
Skokowo-goleniowy	74	1-1,5 ml
Skokowo-piętowy	37-74	1-1,5 ml

Całkowita aktywność Re-186 podanego w jednej sesji nie powinna przekraczać 370MBq.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), przejściowe zaostrenie zapalenie błony maziowej, martwica (rzadkie), teoretyczne ryzyko rozwoju w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergię (bardzo rzadkie). Zaleca się przepłukiwanie igły po wstrzyknięciu dawki leczniczej niewielką ilością roztworu steroidów. Celowe także jest przepłukanie igły, którą podawany jest

radiofarmaceutyk roztworem 0,9% NaCl przed i w trakcie wycofywania z przestrzeni stawowej.

### **5. Instrukcja postępowanie dla pacjenta.**

- 1) konieczność unieruchomienia leczonego stawu na okres 48 godzin;
- 2) efekt leczniczy po radioizotopowym leczeniu chorób stawów obserwuje się u 60 - 80% chorych;
- 3) odpowiedź na leczenie jest mało prawdopodobna po 14 dniach, przeważnie występuje po 1 miesiącu, - należy uprzedzić chorego o ryzyku przejściowego zaostrzenia stanu zapalnego błony maziowej po leczeniu;
- 4) chory powinien zrozumieć, iż leczenie radioizotopowe ma charakter miejscowy i nie przyniesie korzyści w obrębie stawów nie poddanych procedurze radiosynowiorcezy;
- 5) powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), teoretyczne ryzyko związane z martwicą (rzadkie) oraz rozwojem w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergie (bardzo rzadkie);
- 6) pacjentki poddane leczeniu nie powinny zachodzić w ciążę przez co najmniej 4 miesiące;
- 7) choremu należy udzielić porad odnośnie minimalizacji narażenia na promieniowanie osób z otoczenia pacjenta (rygorystyczne zasady higieny, podwójne spłukiwanie toalety, oddzielne pranie zabrudzonej bielizny do tygodnia po leczeniu, odległość od leczonego stawu oraz czas przebywania osób z otoczenia pacjenta itp.).

## **15. Leczenie chorób stawów Er-169**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza, leczenie radioizotopowe izotopem erbu Er-169 schorzeń stawów.

### **2. Autorzy.**

dr med. Robert Oleksa, dr n. med. Anna Wyszomirska

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Wskazaniem do leczenia chorób stawów Er-169 są bóle i/lub wysięki w obrębie drobnych stawów w przebiegu:

- 1) reumatoidalnego zapalenia stawów;
- 2) zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa, np. w reaktywnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów;
- 3) inne choroby zapalne stawów, np.: choroba z Lyme, choroba Behcet'a;
- 4) utrzymujący się wysięk maziówkowy;
- 5) zapalenie stawów w przebiegu hemofilii;
- 6) zapalenie stawów z obecnością dwuwodnego pirofosforanu wapnia;
- 7) synovitis villonodularis pigmentowa;
- 8) uporczywy wysięk stawu po endoprotezoplastyce;
- 9) inne zapalenia stawów z obecnością zapalenia i pogrubienia błony maziowej oraz wysiękiem.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Dostawowe podanie Er-169 jest uznaną metodą terapeutyczną opornych na leczenie artropatii z towarzyszącym bólem stawowym. Synowektomia radioizotopowa (radiosynowierteza) polega na terapii chorób maziówki poprzez dostawowe podanie preparatu Er-169. Er-169 jest emiterym promieniowania beta o energii maksymalnej: 0,34MeV, średniej: 0,099MeV o średnim zasięgu w tkankach 0,3mm. Fizyczny okres półtrwania wynosi 9,4 dnia.

Po podaniu dostawowym radionuklid gromadzą się w komórkach błony maziowej wywołuje stan zapalny, który prowadzi do martwicy i demarkacji warstwy powierzchniowej. W ten sposób dochodzi do ograniczenia wysięku stawowego.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne do stosowanie leczenie dostawowego preparatami Er-169:
  - a) leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20 roku życia) jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii,
  - b) niestabilność stawu z destrukcją kości,
  - c) ubytek chrząstki w stawie;
- 2) bezwzględne do stosowanie leczenie dostawowego preparatami Er-169:
  - a) ciąża,
  - b) karmienie piersią,
  - c) miejscowe zakażenie skóry,
  - d) pęknięta torbiel podkolanowa.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Ciąża oraz karmienie piersią są przeciwwskazaniami bezwzględnymi do prowadzenia leczenia chorób stawów z użyciem radioizotopów.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Procedury nie należy stosować.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Leczenie radioizotopowe może być prowadzone u dzieci i młodych osób (poniżej 20. roku życia), jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad ujemnymi następstwami takiej terapii.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Wymagania aparaturowe obejmują:

- 1) kalibrator dawek umożliwiający pomiar aktywności izotopu Er-169 przy czym dokładność wskazań miernika powinna być oceniana za pomocą źródła posiadającego atest metrologiczny raz w roku;
- 2) radiometr do pomiaru mocy dawki i skażeń promieniotwórczych oraz monitor do wykrywania osobistych skażeń promieniotwórczych;
- 3) fiolki przeznaczone do terapii powinny być przechowywane w odpowiednich pojemnikach osłonnych przed promieniowaniem beta minus;
- 4) osobiste osłony przed promieniowaniem beta minus i gamma – fartuchy z gumy ołowianej, gogle, osłony na tarczyce, itp.;
- 5) gammakamera scyntylicyjna;
- 6) zalecenia sprzętowe odnośnie procedury fluoroskopii lub ultrasonografii stawów.

### **9. Wymagania dotyczące pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) uwzględniającego rozpoznanie wstępne (powinno być zgodne z wyszczególnionymi wcześniej wskazaniami do wykonania procedury) i cel leczenia radioizotopowego. Kwalifikację do leczenia przeprowadza lekarz – specjalista medycyny nuklearnej (lub w trakcie specjalizacji).

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Możliwe jest przy jednoczesowym podaniu steroidów do leczonego stawu, uzyskanie przedłużonego czasu zdeponowania radiofarmaceutyku w danym obszarze.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) awaria kalibratora dawek;
- 2) nieprawidłowa identyfikacja pacjenta;
- 3) nieprawidłowa identyfikacja przygotowanej substancji radioaktywnej do wstrzyknięcia;
- 4) nieprawidłowa identyfikacja leczonego stawu;
- 5) brak odpowiedniej kontroli obecności igły w przestrzeni stawowej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Szczególną uwagę należy poświęcić upewnieniu się, iż igła znajduje się w przestrzeni stawowej odpowiedniego stawu. W przypadku stawu kolanowego po wprowadzeniu igły do przestrzeni stawowej należy zaaspirować płyn stawowy i dopiero wtedy podać radiofarmaceutyk. Leczenie radioizotopowe chorób stawów powinno odbywać się w okresie nie krótszym niż 2 do 6 tygodni po artroskopii lub operacji leczonego stawu oraz 2 tygodni po nakłuciu stawu. Ponowną radiosynowioartezę tego samego stawu powinno się przeprowadzać nie wcześniej niż po 6 miesiącach.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po wstrzyknięciu radioizotopu należy dążyć do zobrazowania potwierdzającego zdeponowanie radiofarmaceutyku w odpowiedniej przestrzeni stawowej. Zaleca się unieruchomienie stawu poddanego procedurze na okres 48 godzin. Zalecana jest kontrola lekarska po 6–8 tygodniach obejmująca kliniczne, biochemiczne także jeśli to konieczne radiologiczne wykładniki odpowiedzi na leczenie ze szczególnym uwzględnieniem powikłań. Dalsza kontrola lekarska powinna odbywać się po 3–4 miesiącach, 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach od leczenia. Jeśli po leczeniu radioizotopowym zajdzie potrzeba hospitalizowania chorego należy poinstruować personel w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym. Środki ostrożności w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym nie powinny modyfikować planów terapeutycznych. W razie braku efektu terapeutycznego radiosynoviortezy, leczenie odpowiedniego stawu można powtórzyć po 6 miesiącach. Jeśli dwukrotne leczenie nie przyniosło efektu, należy rozważyć, czy ponawianie leczenia jest uzasadnione (prawdopodobieństwo skuteczności kolejnego podania jest znacznie mniejsze)

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Clunie G.P.R., Ell P.J.; A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995, s. 970-976;
- 2) Clunie G.P.R., Lovegrove F.T.; Radiation synovectomy. In: Ell and Gambhir(eds.) *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*, 3rd edition., Churchill Livingstone Edinburgh;
- 3) Farahati J., Reiners C., Fischer M., Mödder G. i inni; Leitlinie für die Radiosynoviorthese, *Nuklearmedizin*, 38/1999, s. 244-245;
- 4) Göbel D., Gratz S., Rothkirch T., Becker W.; Radiosynoviorthesis with rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens, *Rheumatol. Int.*, 17/1997, s. 105-108;
- 5) Heuft-Dorenbusch L.L.J., de Vet H.C.W., van der Linden S.; Yttrium radiosynoviortheses in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systemic review, *Ann. Rheum. Dis.*, 59/2000, s. 583-586;
- 6) Johnson L.S., Yanch J.C., Shortkroff S., Barnes C.L. i inni; Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22/1995: s. 977-988;
- 7) Jones G.; Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature, *Aust. N.Z. J. Med.*, 23/1993, s. 272-275;
- 8) Mödder G.; Radiosynoviorthesis: Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics. Warlich Meckenheim, 1995;
- 9) Savaser A.N., Hoffmann K.T., Sörensen H., Banzer D.H.; Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen, *Z. Rheumatol.*, 58/199, s. 71-78;
- 10) Taylor W.J., Corkill M.M., Rajapaske C.N.A.; A retrospective review of yttrium-90 synovectomy in the treatment of knee arthritis, *Brit. J. Rheumatol.*, 36/1997, s. 1100-1105;
- 11) Weber M.; Lokale Gelenkbehandlung bei chronischer Polyarthritits (cP): intraartikuläre Kortikoide und radioaktive Isotope, *Schweiz Rundschau Med. (Praxis)*, 82/1993, s. 353-358;
- 12) European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines For Radiosynovectomy, [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf), 2002;

- 13) Turkmen C.; Safety of radiosynovectomy in hemophilic synovitis: it is time to re-evaluate!, Journal of coagulation disorders, 2009, s.1-8;
- 14) Kampen W. U., Voth M., Pinkert J., Krause A.; Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications, Rheumatology, 46, 2007, s.16-24 ;
- 15) Klett R., Puille M., Matter H. P., i inni; Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy of the knee: influence of different therapeutic modalities. Z Rheumatol, 58, 1999, s.207-212;
- 16) Grmek M., Milcinski M., Feticich J., Brecej J.; Radiation exposure of hemophiliacs after radiosynoviorthesis with  $^{186}\text{Re}$  colloid, Cancer Biother Radiopharm., 22(3), 2007, s.417-422;
- 17) Królicki L., Medycyna nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa. 1996;
- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 26 i 908);
- 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie chorób stawów Er-169** – część szczegółowa

#### **1. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

Er-169 – zawiesina koloidalna do wstrzyknięć w postaci cytrynianu. Średnica cząstek koloidu nie powinna być mniejsza niż 5nm.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Brak danych dozymetrycznych ICRP dla Er-169. Szacowania dawek dokonano na podstawie dostępnej literatury.

Tabela 1: Dane dozymetryczne dla Er-169.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi [mGy (MBq) <sup>-1</sup> ]
Równoważnik dawki efektywnej [mSv(MBq) <sup>-1</sup> ]	0,033

#### **3. Aktywność terapeutyczna zapewniająca optymalne rezultaty leczenia.**

Preparat Er-169 jest stosowany do leczenia chorób stawów śródrečno-paliczkowych, śródstopno-paliczkowych oraz międzypaliczkowych.

Tabela 2: Aktywności terapeutyczne dla Er-169.

Staw	Aktywność MBq	Zalecana objętość
Śródrečno-paliczkowy	20-40	1 ml
Śródstopno-paliczkowy	30-40	1 ml
Międypaliczkowy proksymalny	10-20	0,5 ml

Całkowita aktywność Er-169 podanego w jednej sesji nie powinna przekraczać 750MBq.

#### **4. Powikłania, profilaktyka i terapia powikłań.**

Powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), przejściowe zaostrenie zapalenie błony maziowej, martwica (rzadkie), teoretyczne ryzyko rozwoju w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergie (bardzo rzadkie). Zaleca się przepłukiwanie igły po wstrzyknięciu dawki leczniczej niewielką ilością roztworu steroidów. Celowe także jest przepłukanie igły, którą podawany jest



radiofarmaceutyk roztworem 0,9% NaCl przed i w trakcie wycofywania z przestrzeni stawowej.

### **5. Instrukcja postępowanie dla pacjenta.**

Informacja o procedurze powinna obejmować następujące dane:

- 1) konieczność unieruchomienia leczonego stawu na okres 48 godzin;
- 2) statystyczną poprawę po radioizotopowym leczeniu chorób stawów obserwuje się u 60 do 80 % chorych;
- 3) odpowiedź na leczenie, przeważnie występuje po 1 miesiącu;
- 4) należy uprzedzić chorego o ryzyku przejściowego zaostrzenia stanu zapalnego błony maziowej po leczeniu;
- 5) chory powinien zrozumieć, iż leczenie radioizotopowe ma charakter miejscowy, nie przyniesie korzyści w obrębie stawów nie poddanych procedurze radiosynowioterzy;
- 6) powikłania obejmują: miejscowe krwawienie, wylewy podskórne krwi, zakażenie (bardzo rzadkie), teoretyczne ryzyko związane z martwicą (rzadkie) oraz rozwojem w przyszłości nowotworów złośliwych, odczyny gorączkowe oraz alergię (bardzo rzadkie);
- 7) pacjentki poddane leczeniu nie powinny zachodzić w ciążę przez co najmniej 4 miesiące;
- 8) choremu należy udzielić porad odnośnie minimalizacji narażenia na promieniowanie osób z otoczenia pacjenta (rygorystyczne zasady higieny, podwójne spłukiwanie toalety, oddzielne pranie zabrudzonej bielizny do tygodnia po leczeniu, czas przebywania oraz odległość od leczonego stawu osób z otoczenia pacjenta itp.).

## **16. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie struktury gruczołu tarczowego za pomocą scyntygrafii z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do:

- 1) oceny struktury gruczołu tarczowego, różnicowania wola guzkowego nadczynnego od zmian w chorobie Graves-Basedowa pod kątem leczenia <sup>131</sup>I;
- 2) diagnostyki różnych postaci nadczynności tarczycy: wole guzkowe z supresją TSH, choroba Gravesa-Basedowa, choroba Plummera, oceny obszarów autonomicznych w wolu guzkowym;
- 3) oceny funkcjonalności tarczycy w diagnostyce przewlekłego (typu Hashimoto) i podostrego (choroba *de Quervaina*) zapalenia tarczycy, różnicowania zapalenia tarczycy oraz nietypowej postaci nadczynności od choroby Graves-Basedowa oraz innych postaci nadczynności tarczycy;
- 4) oceny wrodzonej niedoczynności tarczycy;

- 5) kwalifikacji do leczenia jodem promieniotwórczym różnych postaci nadczynności tarczycy w połączeniu z wykonaniem wychwytu izotopu w tarczycy;
- 6) oceny porównawczej badania scyntygraficznego i badania palpacyjnego tarczycy celem określenia funkcji wykrytej wcześniej zmiany guzkowej (przy indywidualnych wskazaniach);
- 7) oceny tarczycy z powodu nieprawidłowości stwierdzanych w innych badaniach obrazowych.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Scyntygraficzne obrazowanie gruczołu tarczowego  $^{99m}\text{Tc}$ , dostarcza informacji na temat jego struktury i czynności. Jest badaniem komplementarnym do innych badań (USG tarczycy, BAC tarczycy, oznaczenie hormonów tarczycowych oraz przysadkowych ewentualnie scyntygrafia  $^{123/131}\text{I}$  tarczycy) gruczołu tarczowego, wnoszącym dodatkowe informacje niezbędne do postawienia prawidłowej diagnozy w wybranych schorzeniach tarczycy [1].

W kontraście do USG największą zaletą scyntyigrafii tarczycy jest identyfikacja funkcjonalnej tkanki tarczycowej [2].

Badanie scyntygraficzne tarczycy  $^{99m}\text{Tc}$  jest obecnie częściej wybieraną opcją niż badanie scyntygraficzne tarczycy  $^{131}\text{I}$ .

Mechanizm gromadzenia technetu-99m przez tarczycę jest inny niż ten odpowiadający za gromadzenie jodu. Transport technetu, podobnie jak jodu odbywa się dzięki aktywności symportera sodowo-jodowego (NIS), białka zlokalizowanego na błonie komórek pęcherzykowych [1, 3]. Nadtechnecjan, który ma podobną do jodu wielkość cząsteczki jest transportowany do komórek pęcherzykowych, ulega czynnemu wychwytywi przez komórki pęcherzykowe, jednak nie ulega dalszym przemianom - nie jest wykorzystywany w komórkach pęcherzykowych do produkcji hormonów tarczycowych (nie bierze udziału w organicznej fazie przemiany jodu). Aktywnie wychwytywany z krwi dość szybko wraca, naturalnie niewbudowany w żaden związek organiczny, do łożyska naczyniowego [3,4]. Maksymalny wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę obserwuje się około 20 – 30 minut po podaniu znacznika.

Przewaga zastosowania  $^{99m}\text{Tc}$  nad  $^{131}\text{I}$  oraz  $^{123}\text{I}$  w badaniu scyntygraficznym tarczycy polega głównie na bardziej preferowanych własnościach fizycznych stosowanego izotopu, zdecydowanie krótszym czasie badania (akwizycja 0.5h od podania znacznika) oraz jego dużo niższym kosztem całkowitym.  $^{99m}\text{Tc}$  charakteryzuje się optymalną do obrazowania za pomocą kamery scyntylicyjnej energią promieniowania 140keV, relatywnie krótkim fizycznym czasem półrozpadu 6 h, zdecydowanie niższą dawką zaabsorbowaną korzystniejszą z punktu widzenia ochrony radiologicznej (szczególnie istotna w diagnostyce dzieci) [5, 6]. Natomiast wadą tej procedury jest niska selektywność wychwyty technetu  $^{99m}\text{Tc}$ . Izotop ten gromadzi się w większości tkanek organizmu, co sprawia, że istotnym staje się uwzględnienie tła pomiarowego.

Z uwagi na niski stosunek tarczycy/tło w przypadku  $^{99m}\text{Tc}$  w porównaniu z  $^{131}\text{I}$  nadtechnecjan nie jest odpowiedni do obrazowania przerzutów raka tarczycy, które mają zazwyczaj niską aktywność w porównaniu z normalną tkanką. Obrazowanie ektopowo położonej tkanki tarczycowej w obrębie śródpiersia również może być nieoptymalne z powodu wysokiej aktywności tła tkanek miękkich i naczyń [7].

Prawidłowy wychwyty po około 20–30 minutach w tarczycy wynosi 2–5% podanej aktywności.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem nie jest wymagane zaprzestanie karmienia piersią. Natomiast wymagane jest przerwanie karmienia przez 12 godzin od podania radiofarmaceutyku. Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (*Low Energy High Resolution*) lub ogólnego zastosowania (*General Purpose*). Możliwe jest również zastosowanie kolimatora powiększającego typu „pinhole”.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury. Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Realizacja procedury nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta (nie musi być na czczo). Lekarz zlecający badanie może zdecydować o przerwaniu leków przeciwtarczycowych w przypadku nadczynności tarczycy na okres kilku dni (zazwyczaj 3–5 dni) przed badaniem scyntygraficznym. W przypadku stosowania preparatów l-tyroksyny i/lub trójjodotyroniny możliwe jest przerwanie leków na około 2–3 tygodnie przed planowanym badaniem scyntygraficznym tarczycy.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Becker D.; Procedure guideline for thyroid uptake measurement: 1.0. society of Nuclear Medicine, J Nucl Med 37/1996, s. 1266-1268;
- 2) Ruchała M.; Diagnostic value of radionuclide scanning and ultrasonography in thyroid developmental anomaly imaging, Nucl Med Rev 14/2011, s. 21-28;
- 3) Ell P.; Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment, Elsevier, 2004;
- 4) Królicki L.; Medycyna Nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996;
- 5) Weber D.; MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, Society of Nuclear Medicine, New York 1989;
- 6) Stokkel MP.; EANM procedure guidelines for therapy benign thyroid disease. Eur J Nucl Med. Mol Imaging 37/2010, s. 2218-2228;
- 7) Elgazzar A.H.; A concise guide to nuclear medicine, Springer, 2011;
- 8) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 9) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc}$ – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym eluatu z generatora molibdenowo-technetowego, radiofarmaceutyk jest wychwytywany dzięki symporterowi sodowo-jodowemu, ale nie jest wbudowywany w żaden związek organiczny w komórkach pęcherzykowych. Następnie obserwuje się retencję znacznika do łożyska naczyniowego. Izotop ten gromadzi się fizjologicznie w większości tkanek organizmu. Fizjologiczny wychwyty znacznika obserwuje się w tkankach miękkich, mózgu, błonie śluzowej jamy ustnej, błonie śluzowej żołądka, nosogardzieli, pęcherzu.

Maksymalny wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę obserwuje się około 20–30 minut po podaniu znacznika. Prawidłowy wychwyty w tarczycy to 2–5 % podanej aktywności.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażony narząd oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [8] [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1994].

Narząd	Osoba dorosła	Dziecko 5 lat
Jelita	0.062	0.210
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0.013	0.040

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

$^{99m}\text{TcO}_4^-$  (nadtechnecjan sodu),

##### **Preparatyka:**

Nie wymaga znakowania – eluat z generatora molibdenowo-technetowego  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  dostarczanego przez wytwórcę,

##### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany przez wytwórcę, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga kontroli jakości.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) radioaktywny marker powinien być użyty do zidentyfikowania anatomicznych punktów lokalizacyjnych i umiejscowienia palpacyjnie badalnych guzków.
- 2) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - **aktywność radiofarmaceutyku:** 80MBq (dla dzieci, zgodnie z wytycznymi EANM),
  - **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** 20–30 minut po podaniu,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - **zakres obrazowania:** okolice tarczycy oraz śródpiersia,
  - **projekcje:** przednia (AP), przednia skośna prawa (RAO45) i lewa (LAO45) – badanie w projekcji RAO i LAO jest obrazowaniem opcjonalnym,
  - **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) lub typu pinhole;
- a) Parametry akwizycji statycznej planarnej:
  - **macierz obrazowa:** rozmiar 128 × 128,
  - **okno energetyczne:** 140keV ± 15 %,
  - **zoom:** 3.2 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas rejestracji obrazów:** 10 minut lub 700000 zliczeń.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Obraz uzyskany metodą akwizycji planarnej wymaga dobrania odpowiedniej skali barwnej według sugestii opisującego specjalisty medycyny nuklearnej. Jeżeli marker izotopowy był wykorzystany do lokalizacji wybranych punktów anatomicznych, należy zaznaczyć je na obrazie.

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Analiza obrazu scyntygraficznego polega na ocenie wielkości i kształtu gruczołu oraz rozmieszczenia izotopu w obrębie gruczołu (rozmieszczenie przestrzenne funkcjonującej tkanki w gruczole). Rozkład radioaktywności w obrębie obu płatów powinien być równomierny. Wychwyty w obrębie gruczołu tarczowego powinny być równe lub wyższe od wychwyty w rzucie ślinianek. Długość płatów powinna wynosić około 5cm, a ich szerokość około 2cm. Płaty tarczycy w badaniu scyntygraficznym przyjmują kształt elipsoidy (podobieństwo do litery U lub V), ze wzrostem gromadzenia znacznika w centralnej części trzonów. Niekiedy widoczna jest asymetria płatów, z reguły przeważa płat prawy. U niektórych pacjentów widoczny jest płat piramidowy. Niekiedy widoczny jest brak gromadzenia izotopu w jednym z płatów, świadczący o agenezji płata (brak jednego płata). Istotną informację stanowi ułożenie gruczołu w stosunku do wcięcia mostka, prawidłowo położone płaty nie powinny przekraczać wcięcia jarzmowego mostka. W przypadku zmian guzkowych oceniany jest wychwyty izotopu w ich obrębie. Ocena zmian guzkowych powinna być weryfikowana w oparciu o obraz usg. Guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w stopniu niższym niż pozostały miąższ tarczycy określane są jako guzki „zimne”. Guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w podobnym stopniu jak pozostała tkanka, określane są jako guzki „ciepłe”, natomiast guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w stopniu wyższym niż pozostała tkanka to guzki „gorące”. Jednocześnie z gromadzeniem w obrębie gruczołu tarczowego widoczny jest fizjologiczny wychwyty znacznika w tkankach miękkich, mózgu, błonie śluzowej jamy ustnej, błonie śluzowej żołądka, nosogardzieli, pęcherzu.

#### 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **17. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie struktury gruczołu tarczowego za pomocą scyntygrafii z zastosowaniem  $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ .

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do:

- 1) oceny struktury gruczołu tarczowego, różnicowania wola guzkowego nadczynnego od zmian w chorobie Graves-Basedowa pod kątem leczenia  $^{131}\text{I}$ ;
- 2) diagnostyki różnych postaci nadczynności tarczycy: wole guzkowe z supresją TSH, choroba Gravesa-Basedowa, choroba Plummera, oceny obszarów autonomicznych w wolu guzkowym;
- 3) oceny funkcjonalności tarczycy w diagnostyce przewlekłego (typu Hashimoto) i podostrego (choroba *de Quervaina*) zapalenia tarczycy, różnicowania zapalenia tarczycy oraz nietypowej postaci nadczynności od choroby Graves-Basedowa oraz innych postaci nadczynności tarczycy;
- 4) oceny wrodzonej niedoczynności tarczycy;
- 5) oceny gruczołu przy podejrzeniu zaburzeń rozwojowych (agenezja, wole językowe);
- 6) diagnostyki i lokalizacji ektopowo położonej tkanki tarczycowej;
- 7) oceny obecności wola zamostkowego;
- 8) kwalifikacji do leczenia jodem promieniotwórczym różnych postaci nadczynności tarczycy;
- 9) diagnostyki raka tarczycy- badanie po operacji celem oceny doszczętności zabiegu, wykrywania jodochwytających przerzutów raka i nawrotu raka, oceny rezydualnej tkanki tarczycowej po zabiegu całkowitej thyreoidektomii;
- 10) oceny porównawczej badania scyntygraficznego i badania palpacyjnego tarczycy celem określenia funkcji wykrytej wcześniej zmiany guzkowej (przy indywidualnych wskazaniach);
- 11) oceny tarczycy z powodu nieprawidłowości znalezionych w innych badaniach obrazowych.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Ze względu na większe obciążenie radiacyjne scyntygrafia z użyciem jodu radioaktywnego wykonywana jest znacznie rzadziej niż  $^{99m}\text{Tc}$ , tylko w ograniczonych wskazaniach klinicznych. W przypadku podejrzenia wola zamostkowego wykorzystywana jest wysoka energia  $^{131}\text{I}$ , scyntygrafia tarczycy  $^{99m}\text{Tc}$  staje się nieprzydatna, gdyż promieniowanie technetu jest pochłaniane przez mostek.

W przypadku kwalifikacji do leczenia  $^{131}\text{I}$  można się posługiwać scyntyografią z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$  [1].

W przypadku raka tarczycy, oprócz scyntygrafii szyi (1–2 miesiące po operacji), wykonuje się również scyntyografię całego ciała [2]. Badanie całego ciała - whole body (WB) jest rekomendowane w celu lokalizacji zmian przerzutowych oraz oceny doszczętności strumektomii. [2, 3]. Badanie jest przeprowadzone po endo-lub egzogennej stymulacji TSH (odstawienie l-tyroksyny na 4 tygodnie lub 2-dniowe domięśniowe podanie rekombinowanego ludzkiego TSH: tyreotropina alfa a 0,9mg 2 iniekcje w odstępie 24-godzinnym). Czułość diagnostyczna tego badania jest relatywnie niska w porównaniu ze scyntyografią poterapeutyczną, zależna od dawki radiojodu i typu histologicznego nowotworu i mieści się w przedziale 45–75%, podczas gdy specyficzność wynosi powyżej 95% [3]. Precyzyjną lokalizację ognisk wychwytu izotopu jodu umożliwia badanie SPECT/CT. Badanie techniką hybrydową ma wpływ na wzrost wartości diagnostycznej badania u 25–41% pacjentów z rakiem tarczycy (obecnie wykonanie badania SPECT/CT jest zalecane) [3-5].

Badanie scyntygraficzne gruczołu tarczowego dostarcza informacji o jego czynności [1]. Jest badaniem relatywnie prostym do przeprowadzenia. Wykorzystywanymi radiofarmaceutykami są dwa izotopy jodu –  $^{131}\text{I}$  oraz  $^{123}\text{I}$  (niepołączone z żadnym ligandem). W celach diagnostycznych preferowanym ze względu na własności fizyczne jest  $^{123}\text{I}$  (niska energia promieniowania 159 keV, fizyczny czas półrozpadu 13 godzin, niższa dawka zaabsorbowana korzystniejsza z punktu widzenia ochrony radiologicznej, szczególnie istotna w diagnostyce dzieci, wysoki wychwyty w tkance tarczycowej w stosunku do tła). Jednak z uwagi na wysoki koszt produkcji  $^{123}\text{I}$  w cyklotronie, powszechniej stosowanym jest  $^{131}\text{I}$  (wysoka energia promieniowania 364 keV, fizyczny czas półrozpadu 8,02 dnia, wyższa dawka zaabsorbowana - również ze względu na emisję promieniowania beta) [6].  $^{123}\text{I}$  ma przewagę w stosunku do  $^{99m}\text{Tc}$  w diagnostyce ektopii gruczołu tarczowego, może być również stosowany w diagnostyce whole body zróżnicowanego raka tarczycy.  $^{131}\text{I}$  stosowany jest w detekcji przerzutów i nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy [7].



Po doustnym podaniu oba radioznaczniki ulegają przemianom i biorą udział w cyklu produkcji hormonów tarczycy (trójiodotyroniny T<sub>3</sub> oraz tyroksyny T<sub>4</sub>). Przekształcane do postaci jodków w przewodzie pokarmowym, a następnie wchłaniane do krwi, są aktywnie wychwytywane przez tarczycę. Proces ten jest bardzo efektywny i wysoce specyficzny. Stopień gromadzenia jodu w mięszu gruczołu jest zależny od gęstości i aktywności symportera sodowo-jodowego (NIS), białka zlokalizowanego na błonie komórek pęcherzykowych [8,9]. Transport jodu jest kierowany przez mechanizm współtransportu z sodem, związany z gradientem sodu. Jod jest transportowany do komórek pęcherzykowych przez NIS. Maksymalny wychwyt radiojodu oczekiwany jest po upływie 24 godzin od podania. Po tym czasie radiojod zgromadzony jest głównie w tarczycy. Niewielka pula niezwiązanego izotopu obserwowana jest nadal w krążącej krwi, przy czym jego większość jest wydalana z moczem. Prawidłowa wartość jodochwytności wynosi od 30 do 60% i zależy od sposobu wykonania badania oraz takich czynników, jak spożycie jodu, które jest zależne m.in. od położenia geograficznego oraz w niewielkim stopniu od wielkości masy ciała badanego [10-12].

W łączności z innymi badaniami (USG tarczycy, BAC tarczycy, oznaczenie hormonów tarczycowych oraz przysadkowych) scyntygrafia tarczycy stanowi uzupełnienie diagnostyki pod kątem ustalenia właściwego postępowania z chorym w wybranych schorzeniach gruczołu tarczowego [13, 14]. W kontraście do USG największą zaletą scyntygrafii tarczycy jest identyfikacja funkcjonalnej tkanki tarczycowej [15].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) medycznymi przeciwwskazaniami do wykonania powyższej procedury radiologicznej są:
  - a) badanie diagnostyczne z podaniem jonowego środka kontrastowego oraz leków z zawartością jodu (amiodaron, płyn Lugola) w okresie krótszym niż 2–6 miesięcy przed planowanym badaniem scyntygraficznym tarczycy,
  - b) przyjmowanie leków wpływających na jodochwytność tarczycy:
    - okres krótszy niż 1 tydzień przed planowanym badaniem tarczycy: kortykoidy, bromki, butazolidyna, pochodne rtęci, azotany, nadchloran, propylotiouracyl, salicylany, sulfonamidy, metamizol, tiocjanki,
    - okres krótszy niż 2 tygodnie przed planowanym badaniem tarczycy: niektóre preparaty witaminowe zawierające jod, krople do oczu zawierające jod,
    - okres krótszy niż 3 tygodnie przed planowanym badaniem tarczycy: trójiodotyronina, tyroksyna (obecnie wyłącznie w wybranych klinicznie przypadkach w leczeniu wola), okres 4 tygodni w przypadku raka tarczycy (opis w części podstawy naukowej),
  - c) uczulenie na jod nie jest przeciwwskazaniem do wykonania procedury, gdyż wykonuje się je z użyciem czystego, beznośnikowego izotopu <sup>131</sup>I i podaje się śladowe ilości pierwiastka,
  - d) istotne organiczne mogą wynikać z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) w przypadku stosowania izotopu  $^{123}\text{I}$  lub z kolimatorem wysokoenergetycznym równoległo otworowym (High Energy) w przypadku stosowania izotopu  $^{131}\text{I}$ , jedno- lub dwugłowicowa. Możliwe jest również zastosowanie kolimatora powiększającego typu „pinhole”.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Do wykonywania badań techniką SPECT niezbędna jest kamera rotacyjna. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

O ile to możliwe, akwizycja badania techniką SPECT powinna zostać przeprowadzona z korekcją pochłaniania na podstawie wykonanego jednocześnie badania CT. Wykorzystanie systemów hybrydowych SPECT/CT daje również możliwość lokalizacji patologicznego ogniska gromadzenia radiofarmaceutyku.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;

- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami, poza wymienionymi w punkcie „Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury”.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 2) trudności interpretacyjne badania i nieprawidłowa ocena wyniku może być związana z przeprowadzeniem badania przy nieodpowiednim przygotowaniu pacjenta, w szczególności po zbyt krótkim czasie od odstawienia leków zawierających związki jodu, po wykonaniu badań obrazowych z wykorzystaniem jodowych środków kontrastowych czy po zastosowaniu jodowych środków odkażających skórę. Podanie środków kontrastowych powoduje supresję wychwyty jodu na co najmniej 6-8 tygodni, stosowanie amiodaronu może blokować tarczycę przez okres nawet 1 roku;
- 3) spadek wychwyty znacznika jest obserwowany również w pierwotnej i wtórnej niedoczynności tarczycy, w różnych postaciach zapaleń tarczycy.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Przed wykonaniem badania scyntygraficznego należy pamiętać o zachowaniu odpowiedniego odstępu czasowego przy stosowaniu preparatów/diety obniżających jodochwytność tarczycy (ograniczenie spożycia pokarmów z wysoką zawartością jodu 3-10 dni przed badaniem).

Procedura przeprowadzenia badania scyntygraficznego tarczycy wymaga, aby pacjent bezwzględnie pozostawał na czczo przed podaniem radiofarmaceutyku.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Szczeklik A.; Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011;
- 2) Jarzab B.; Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie, Endokrynol Pol, 61/2010, s. 518 – 568;
- 3) Luster M.; Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, Eur J Nucl Med. Mol Imaging 35/2008, s. 1941-1959;
- 4) Wong A.; Current role of radionuclide imaging in differentiated thyroid cancer, Cancer Imaging, 8/2008; s. 159-162;
- 5) Ruf J.; Impact of SPECT and integrated low-dose CT after iodine therapy on the management of patient with thyroid carcinoma, Nucl Med Commun, 25/2004, s. 1177-1182;
- 6) Weber D.; MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, Society of Nuclear Medicine, New York, 1989;
- 7) Elgazzar A.; The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine, Springer, 2006;
- 8) Caillou B.; Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study, J Clin Endocrinol Metab 83/1998, s. 4102-4106;
- 9) Ell P. J.; Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment, Elsevier, 2004;
- 10) Królicki L.; Medycyna Nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa, 1996.
- 11) Becker D.; Procedure guideline for thyroid uptake measurement: 1.0. society of Nuclear Medicine, J Nucl Med 47/1996, s. 1266-1268;
- 12) Lassmann M.; The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer, Q J Nucl Med Mol 55/2011, s. 107-115;
- 13) Hascheid H.; Dosimetry prior to I-131 therapy of Benign Thyroid Disease, Z Med Phys, 21/2011, s. 250 – 257;
- 14) Ruchała M.; Diagnostic value of radionuclide scanning and ultrasonography in thyroid developmental anomaly imaging, Nucl Med Rev 14/2011, s. 21-28;
- 15) Crawford S.; A survey of thyroid gland scintigraphy, J Nucl Med Technol 37/2009, s. 173-178;
- 16) Shackett P.; Nuclear medicine technology: procedures and quick reference, Lippincott Williams & Wilkins 2009, s. 326-353;
- 17) Elgazzar A.H.; A concise guide to nuclear medicine, Berlin, Springer, 2011;
- 18) Polyzos S.; Thyroid nodules - Stepwise diagnosis and management. Hormones 6/2007, s. 101-119;
- 19) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 20) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem <sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I – część szczegółowa**

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po doustnym podaniu jod radioaktywny przekształcany jest do postaci jodków w przewodzie pokarmowym, a następnie wchłaniany jest do krwi, a skąd aktywnie wychwytywany przez tarczycę. Maksymalny wychwyty radiojodu oczekiwany jest po upływie 24h od podania. Po tym czasie radiojod zgromadzony jest głównie w tarczycy. Niewielka pula

niezwiązanego izotopu obserwowana jest w krążącej krwi. Frakcja wolnego radiojodu usuwana jest z organizmu głównie z moczem [6]. Fizjologiczny wychwyty izotopu jodu widoczny jest w rzucie ślinianek, nosogardzieli, żołądka, okrężnicy i w obrębie gruczołów piersiowych (przy laktacji).

## 2. Dane dozymetryczne.

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci po podaniu  $^{131}\text{I}$  przy wychwycie 35% [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	5.6 E-02	7.2 E-02	1.1 E-01	1.7 E-01	2.9 E-01
Pęcherz moczowy	4.0 E-01	5.0 E-01	7.6 E-01	1.3 E+00	2.3 E+00
Tarczyca	5.4 E+02	7.9 E+02	1.2 E+03	2.6 E+03	4.7 E+03
Szpik	8.6 E-02	1.2 E-01	1.6 E-01	2.2 E-01	3.5 E-01
Płuca	9.0 E-02	1.2 E-01	2.1 E-01	3.3 E-01	5.6 E-01
Dawka efektywna (mSv/MBq)	1.5 E+01	2.4 E+01	3.6 E+01	7.8 E+01	1.4 E+02

Tabela 2: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci po podaniu  $^{123}\text{I}$  przy wychwycie 35% [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	9.1 E-03	1.1 E-02	1/6 E-02	2.4 E-02	4.1 E-02
Pęcherz moczowy	6.0 E-02	7.4 E-02	1.1 E-01	1.6 E-01	3.0 E-01
Tarczyca	4.5 E+00	7.0 E+00	1.1 E+01	2.3 E+01	4.3 E+01
Szpik	1.0 E-02	1.3 E-02	1.9 E-02	2.8 E-02	4.8 E-02
Płuca	6.5 E-03	8.6 E-03	1.4 E-02	2.2 E-02	4.2 E-02
Dawka efektywna (mSv/MBq)	1.5 E-01	2.3 E-01	3.5 E-01	7.4 E-01	1.4E+00

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

Jodek sodu bez przyłączenia go do żadnego ligandu niepromieniotwórczego, Jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) lub Jod-131 ( $^{131}\text{I}$ ).

### Preparatyka:

Nie wymaga znakowania. Dostarczany w postaci żelatynowych kapsułek lub też płynu o wymaganej aktywności przez wytwórcę. Możliwe przeprowadzenie kontrolnego pomiaru aktywności w kalibratorze dawek,

### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany przez wytwórcę, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

## 4. Sposoby uzyskiwania danych.

Pacjent przed badaniem pozostaje przez 4h na czczo, otrzymuje doustnie kapsułkę zawierającą radiofarmaceutyk o odpowiedniej aktywności.

Radioaktywny marker powinien być użyty do zidentyfikowania anatomicznych punktów lokalizacyjnych i umiejscowienia palpacyjnie badalnych guzków [15].

Do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:

1) Aktywność radiofarmaceutyku:

- nienowotworowe schorzenia tarczycy:
  - $^{123}\text{I}$  7.5 – 25MBq,
  - $^{131}\text{I}$  1.85 – 7.4MBq,
  - (dzieci zgodnie z zaleceniami EANM );
- rak tarczycy:
  - $^{131}\text{I}$ : 37 – 185MBq,
  - $^{123}\text{I}$ : 37 – 74MBq,
- **sposób podania:** podanie doustne,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:**
  - $^{123}\text{I}$  2 – 3h po podaniu radiofarmaceutyku,
  - $^{131}\text{I}$  16 – 24h po podaniu radiofarmaceutyku;
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** okolice tarczycy oraz śródpiersia, całe ciało,
- **projekcje:**
  - przednia (AP), przednia skośna prawa (RAO45) i lewa (LAO45) - boczne obrazy mogą być pomocne celem weryfikacji podejrzanych ognisk, badanie w projekcji RAO i LAO przy ektopowym położeniu tkanki tarczycowej jest obrazowaniem opcjonalnym [16],
- **kolimator:** wysokoenergetyczny (HE) lub niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) lub typu pinhole;

a) Parametry akwizycji:

- planarnej statycznej:
  - **macierz obrazowa:** rozmiar  $128 \times 128$ ,
  - **zoom:** 3.2 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas rejestracji obrazów:**  $^{131}\text{I}$  50000 – 700000 zliczeń lub 10 minut,  $^{123}\text{I}$  50000 – 700000 zliczeń lub 10 minut,
  - **okno energetyczne:**  $^{131}\text{I}$  20 % okno przy 364keV,  $^{123}\text{I}$  15 % okno przy 159keV;
- w przypadku diagnostyki raka tarczycy wykonywane jest badanie całego ciała (whole body) w projekcji tylnej PA oraz przedniej AP o następujących parametrach akwizycji:
  - **macierz obrazowa:** 256 x 1024,
  - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5 – 2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **przesuw stołu:** max 10cm/min (należy uzyskać liczbę zliczeń w każdym z obrazów minimalnie 1000000),
  - **okno energetyczne:**  $^{131}\text{I}$  20 % okno przy 364keV,  $^{123}\text{I}$  15 % okno przy 159keV,

Badanie całego ciała przeprowadza się po 24h po podaniu  $^{131}\text{I}$  (wskazane również obrazy po 48h, a w niektórych przypadkach również po 72h - lepszy stosunek guz/tło) oraz po 6h, 24h i opcjonalnie 48h po spożyciu izotopu  $^{123}\text{I}$  [17];

## 2) Badanie SPECT lub SPECT/CT okolic szyi:

- a) **macierz obrazowa:** rozmiar  $128 \times 128$ ,
- b) **zoom:** 1.23 dla dorosłych oraz 1.5 – 2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
- c) **rotacja detektora w kącie pełnym:** 3600 (gamma kamera jednogłowicowa), 1800 (gamma kamera dwugłowicowa),
- d) **liczba projekcji:** 64 w pełnym kącie,
- e) **czas jednej projekcji:** 40s,
  - **korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Triple Energy Window” dla  $^{131}\text{I}$  (główne okno energetyczne na fotopik  $364\text{kV} \pm 20\%$  oraz okna korygujące kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku oraz powyżej o szerokości  $\pm 20\%$ ), dla  $^{123}\text{I}$  metoda „Dual Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik  $159\text{kV} \pm 15\%$  oraz okno korygujące kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku o szerokości  $\pm 15\%$ ),
  - **korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Obraz uzyskany metodą akwizycji planarnej oraz całego ciała wymaga dobrania odpowiedniej skali barwnej według sugestii opisującego specjalisty medycyny nuklearnej. Jeżeli marker izotopowy był wykorzystany do lokalizacji wybranych punktów anatomicznych, należy zaznaczyć je na obrazie. Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Analiza obrazu scyntygraficznego polega na ocenie wielkości i kształtu gruczołu oraz rozmieszczenia izotopu w obrębie gruczołu (rozmieszczenie przestrzenne funkcjonującej tkanki w gruczole). Rozkład radioaktywności w obrębie obu płatów powinien być równomierny. Wychwyty w obrębie gruczołu tarczowego powinny być równe lub wyższe od wychwyty w rzucie ślinianek. Długość płatów powinna wynosić około 5cm, a ich szerokość około 2cm. Płaty tarczycy w badaniu scyntygraficznym przyjmują kształt elipsoidy, ze wzrostem gromadzenia znacznika w centralnej części trzonów. Niekiedy widoczna jest asymetria płatów, z reguły przeważa płat prawy. U niektórych pacjentów widoczny jest płat piramidowy. Niekiedy widoczny jest brak gromadzenia izotopu w jednym z płatów, świadczący o agenezji płata (brak jednego płata). Istotną informację stanowi ułożenie gruczołu w stosunku do wcięcia mostka, prawidłowo położone płaty nie powinny przekraczać wcięcia jarzmowego mostka. W przypadku zmian guzkowych oceniany jest wychwyty izotopu w ich obrębie. Ocena zmian guzkowych powinna być weryfikowana w oparciu o obraz usg. Guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w stopniu niższym niż pozostały mięsacz tarczycy określane są jako guzki „zimne”. Guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w podobnym stopniu, jak pozostała tkanka określane są jako guzki „ciepłe”, natomiast guzki, które w badaniu scyntygraficznym gromadzą znacznik w stopniu wyższym niż pozostała tkanka to guzki „gorące”.

Badanie scyntygraficzne przeprowadzone celem diagnostyki raka tarczycy jest oceniane pod kątem ognisk patologicznego gromadzenia izotopu. W przypadku badania całego ciała oceniany jest wychwyty znacznika nie tylko w rzucie gruczołu tarczowego, ale również w innych miejscach w obrębie całego organizmu, w szczególności w rzucie węzłów chłonnych, układu kostnego, płuc. Ogniska gromadzenia znacznika, znajdujące się poza miejscem ich fizjologicznego wychwyty w przypadku raka tarczycy budzą podejrzenie zmian przerzutowych. Fizjologiczny wychwyty izotopu jodu widoczny jest w rzucie ślinianek, nosogardzieli, żołądka, okrężnicy i w obrębie gruczołów piersiowych (przy laktacji). Guzki zimne w scyntygrafii z jodem mogą być weryfikowane w badaniu z  $^{99m}\text{Tc}$ . Ogniska zimne w badaniu z  $^{99m}\text{Tc O}_4^-$  są nieunaczynione i najczęściej mają łagodny charakter, choć nie zawsze. Ogniska gorące w skanie z  $^{99m}\text{Tc O}_4^-$  są unaczynione i mogą mieć charakter złośliwy (20 % przypadków raka) [16]. Kilka publikacji rekomenduje, że jeśli scyntygrafia tarczycy z  $^{99m}\text{Tc O}_4^-$  pokazuje ciepły lub gorący charakter guzka, a kliniczne symptomy wykluczają raka tarczycy, powinno być wykonane badanie z  $^{123}\text{I}$  (szczególnie przy braku supresji TSH) [18]. Zalecenia SNM (Society of Nuclear Medicine) rekomendują wykonywanie podwójnych obrazów z i bez markera [15].

### 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **18. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$**

Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Diagnostyczny: zobrazowanie struktury gruczołu tarczycowego za pomocą scyntygrafii z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI.

### 2. Autorzy.

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

Procedura ma zastosowanie do:

- 1) diagnostyki chorób nowotworowych tarczycy (szczególnie raka rdzeniastego tarczycy) wraz z monitorowaniem efektów leczenia (diagnostyka radykalności zabiegu, wznowy choroby lub diagnostyka przerzutów nowotworowych);
- 2) raka zróżnicowanego tarczycy- badanie po operacji celem oceny doszczętności zabiegu, wykrywanie przerzutów raka i nawrotu raka zróżnicowanego tarczycy;



- 3) oceny guzków w tarczycy zwłaszcza w sytuacjach, gdy są względne przeciwwskazania do zabiegu, a negatywny lub pozytywny wynik badania może pomóc w podjęciu decyzji.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

MIBI (metoksyizobutylicyjanid) jest monowalentnym radionuklidem z 6-cioma lipofilnymi ligandami, które biernie przechodzą przez błonę komórkową i głównie koncentrują się w mitochondriach. Ładunek kationowy i lipofilność  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI (metoksyizobutylicyjanid znakowany  $^{99m}\text{Tc}$ ), potencjał błony mitochondrium, a także błony komórkowej, metabolizm i ilość mitochondriów w komórce odgrywają rolę w wychwycie tego znacznika [1]. Mechanizm wychwytu MIBI opiera się na biernej dyfuzji znacznika przez błonę mitochondrialną, zależnej od stężenia MIBI i gradientu elektrycznego błony. W fazie równowagi ulega gromadzeniu w mitochondriach ze względu na bardziej ujemny potencjał błony mitochondrialnej. Dyfuzja zwrotna znacznika do krwi jest hamowana przez wysoki potencjał błonowy. W normalnych warunkach ujemny potencjał transbłonowy powoduje koncentrację znacznika w wewnętrznej macierzy mitochondrialnej. Kiedy następuje depolaryzacja błony mitochondrialnej wychwyty i retencja MIBI obniża się, przy hyperpolaryzacji błony następuje wzrost wychwyty i retencji znacznika [2].

Badanie może być wykonywane celem diagnostyki podejrzanych zmian guzkowych tarczycy oraz u chorych z rakiem tarczycy, gdy inne metody nie są wystarczające do ustalenia dalszego postępowania z pacjentem. Oprócz MIBI podobną rolę odgrywa badanie z  $^{201}\text{Tl}$  i  $^{99m}\text{Tc}$  - tetrofosmina. Zastosowanie tych znaczników jest obecnie zastępowane badaniem PET/CT z FDG. W przypadku mniej zróżnicowanych czy odróżnicowanych raków tarczycy nawrotowy czy przerzutowy guz może stracić ekspresję symportera Na-I i zdolność koncentracji radiojodu, w takich przypadkach, a szczególnie przy wzrastającym poziomie tyreoglobuliny i negatywnym badaniu whole body (całego ciała) z izotopem jodu można wykonać badanie z  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI, jednak wielośrodkowe badania wykonane przez Grünwald i wsp. pokazują istotnie wyższą czułość badania PET z FDG (85%), w stosunku do badania z talem i MIBI u chorych z ujemnym wynikiem scyntyografii  $^{131}\text{I}$  i wyższą czułość FDG (75%) niż  $^{131}\text{I}$  whole body (50%) czy  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/ $^{201}\text{Tl}$  (53%) z porównywalną specyficznością badań [3-5]. Badania z talem, MIBI i FDG wyłaniają grupę 10-15% chorych z negatywnym diagnostycznym badaniem scyntygraficznym z izotopem jodu, ale nie powinny być stosowane jako badanie je zastępujące, lecz jako badanie uzupełniające, kiedy u chorego z rakiem tarczycy badanie z  $^{131}\text{I}$  jest negatywne [6].

Badanie z  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ma wysoką czułość w detekcji zmian przerzutowych do węzłów chłonnych szyi i śródpiersia, natomiast jest mniej przydatne w diagnostyce przerzutów do płuc. Badanie z zastosowaniem znakowanego FDG wykazuje wyższą czułość w diagnostyce nawrotowego guza w przypadku ujemnego wyniku scyntyografii z jodem i podniesionego poziomu tyreoglobuliny, zwłaszcza w przypadku drobnych zmian. Badanie  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI może być również wykorzystane w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy, gdzie wymienia się je obok badania z  $^{123/131}\text{I}$  - MIBG (metajodobenzylguanidyna znakowana jodem),  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (dimerkaptobursztynian znakowany technetem),  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{111}\text{In}$ / $^{99m}\text{Tc}$ / $^{68}\text{Ga}$  - analog somatostatyny w ocenie różnych stadiów choroby. Całkowita czułość i specyficzność tego znacznika w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy mieści się w przedziale 36-89% i 89-100% [7]. Ugur i wsp. porównali czułość MIBI, Tl i DMSA, wynosiła ona odpowiednio 47%, 19% i 95% [8]. Badania z Tl, MIBI, FDG mogą być przydatne w detekcji pozatarczycowej lokalizacji chłoniaka i jego odpowiedzi na leczenie oraz w ocenie wznowy odróżnicowanego i anaplastycznego raka tarczycy, szczególnie gdy KT czy USG są podejrzane [5]. Saggiorato E i wsp. badał przydatność wizualnej i półilościowej analizy

scyntyigrafii  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI w grupie 51 pacjentów celem przedoperacyjnej charakterystyki guzków w tarczycy z nieokreślonym rozpoznaniem cytologicznym [2]. Kolejne badanie przeprowadzone przez Giovanella L i wsp. w grupie 74 pacjentów z guzkiem w tarczycy i niediagnostycznym wynikiem biopsji, które to zmiany były określone jako ogniska „zimne” w badaniu scyntygraficznym z  $^{99m}\text{Tc}$  pokazało czułość, specyficzność, pozytywną i negatywną wartość predykcyjną odpowiednio na poziomie 100%, 88%, 27% i 100% w wykrywaniu zmian o charakterze złośliwym [9]. Meryem Kaya i wsp. pokazuje wyższość scyntyigrafii MIBI nad  $^{131}\text{I}$  u pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy w przypadku nawrotu czy podejrzenia przerzutów raka. Wyższość badania przedstawia się w braku konieczności odstawiania leczenia hormonalnego przy przeprowadzaniu scyntyigrafii, MIBI umożliwia lepszą jakość obrazowania, ponadto połączenie z izotopem  $^{99m}\text{Tc}$  czyni badanie łatwym i bezpiecznym do przeprowadzenia, dodatkowo z oszczędzeniem czasu przeprowadzenia badania [1]. Wykazano również przydatność badania MIBI w ocenie pacjentów przewlekle zażywających Amiodaron. Badanie wykazało wyższą czułość niż  $^{99m}\text{Tc}$  dla scyntygraficznej oceny tarczycy u pacjentów z hiper- lub eutyreozą [10]. Podobnie przydatność scyntyigrafii z MIBI metodą wymywania została oceniona w diagnostyce różnicowej guzków tarczycy przez grupę polską Listewnik M i wsp., wykazano również przydatność badania SPECT/CT w tej diagnostyce [11].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Nie stwierdzono medycznych przeciwwskazań do wykonania powyższej procedury radiologicznej. Istotne organiczne mogą wynikać jedynie z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia (jeśli badanie ograniczone jest tylko do okolicy szyi można zastosować gamma kamerę o małym polu widzenia) z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowanie (General Purpose).

Niezbędnym elementem do przeprowadzenia badania techniką SPECT lub SPECT/CT jest kamera rotacyjna. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

O ile to możliwe, akwizycja badania techniką SPECT powinna zostać przeprowadzona z korekcją pochłaniania na podstawie wykonanego jednoczasowo badania CT. Wykorzystanie systemów hybrydowych SPECT/CT daje również możliwość lokalizacji patologicznego ogniska gromadzenia radiofarmaceutyku.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe realizacja powyższej procedury radiologicznej wymaga pracowni izotopowej klasy co najmniej III. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenie, w którym odbywają się badania, powinno spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 2) nieprawidłowa kwalifikacja pacjenta do badania, niska czułość scyntygrafii w określonych sytuacjach klinicznych może spowodować niewłaściwą interpretację badania, uznanie wyniku za ujemny.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Procedura badania scyntygraficznego wymaga, aby pacjent pozostawał na czczo przed podaniem radiofarmaceutyku. W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się niewielkie nawodnienie pacjenta.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Meryem K.; Tc99m-MIBI scintigraphy in tall cell variant of papillary thyroid carcinoma with negative radioiodine scan, Clin Nucl Med 33/2008, s. 615-618;
- 2) Saggiorato E.; <sup>99m</sup>Tc-MIBI imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression, J Nucl Med 50/2009; s. 1785-1793;
- 3) Wong A.; Current role of radionuclide imaging in differentiated thyroid cancer, Cancer Imaging 8/2008, s. 159-162;
- 4) Grünwald F.; Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: result of a multicentre study, Eur J Nucl Med 42/2001, s. 71-76;
- 5) Grünwald F.; Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: result of a multicentre study, Eur J Nucl Med 26/1999, s. 1547-1552;
- 6) Sharp P.; Practical Nuclear Medicine, Springer-Verlag, London, 2005;
- 7) Haugen BR.; Isotope imaging for metastatic thyroid cancer, Endocrinol Metab Clin North Am 30/2001, s. 469-492;
- 8) Ugur O.; Comparison of 99mTc(V)-DMSA, 201 Thallium, and 99mTc-MIBI imaging in the follow up of patients with MTC, Eur J Nucl Med 23/1996, s.1367-1371;
- 9) Giovanella L.; 99mTc-SESTAMIBI scanning in thyroid nodules in nondiagnostic cytology. Head Neck 32/2010, s. 607-611;
- 10) Oki G.; Tc99m-Sestamibi thyroid imaging in patients on chronic amiodarone treatment, Clin Nucl Med 35/2010, s. 223-227;
- 11) Listewnik M.; The application of SPECT/CT scintigraphy with MIBI-Tc99m in the diagnosis of thyroid nodules- a preliminary report, Endokrynol Pol 61/2010, s. 422-426;

- 12) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);  
 13) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Biodystrybucję znacznika charakteryzuje szybki klirens z krwi i wczesny wychwyty w organach targetowych. Po podaniu dożylnym  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI jest szybko wypłukiwany z krwi i wychwytywany głównie przez tkanki mięśniowe (gromadzony w mitochondriach) takich narządów jak serce, wątroba, nerki, w mniejszym stopniu ślinianki i tarczyca. Wydzielanie znacznika z ustroju odbywa się głównie przez układ dróg wątrobowych do przewodu pokarmowego oraz w mniejszym stopniu przez nerki. Większa część podanego radiofarmaceutyku jest wydzielona z ustroju w ciągu 48h.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Adendum2 do ICRP 53. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	0.0360	0.0430	0.0590	0.0850	0.0450
Pęcherz moczowy	0.0110	0.0140	0.0190	0.0230	0.0410
Serce	0.0630	0.0082	0.0120	0.0180	0.0230
Ślinianki	0.0140	0.0170	0.0220	0.0150	0.0450
Wątroba	0.0110	0.0140	0.0210	0.0300	0.0390
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0.0090	0.0120	0.0180	0.0280	0.0530

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

$^{99m}\text{Tc}$  - MIBI,

##### **Izotop:**

technet - 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), otrzymany z molibdenianu sodu (generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ),

##### **Preparat:**

MIBI ([tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi (I)),

##### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI technetem.

##### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) pacjent przed badaniem pozostaje przez 4h na czczo,
  - b) **aktywność radiofarmaceutyku:** 400-740MBq (dzieci odpowiednio mniej),

- c) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - d) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 2 punkty czasowe po 10-15 minut od podania radiofarmaceutyku oraz 120 min,
  - e) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - f) **zakres obrazowania:** całe ciało oraz okolica szyi,
  - g) **projekcje:** tylna (PA) oraz przednia (AP) do badania całego ciała oraz akwizycji statycznej planarnej okolicy szyi, badanie SPECT (szczególnie zalecane w przypadku diagnostyki zmian przerzutowych raka tarczycy),
  - h) **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose);
- 2) Parametry akwizycji:
- a) Badanie całego ciała (projekcja tylna PA oraz przednia AP):
    - **macierz obrazowa:** 256x1024,
    - **okno energetyczne:** 140keV ± 15%,
    - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **przesuw stołu:** max 12cm/min (należy uzyskać liczbę zliczeń w każdym z obrazów minimalnie 1000000);
  - b) Badanie SPECT okolic szyi:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128x128,
    - **zoom:** 1.23 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **rotacja detektora w kącie pełnym:**
      - 360<sup>0</sup> (gamma kamera jednogłowicowa),
      - 180<sup>0</sup> (gamma kamera dwugłowicowa),
    - **liczba projekcji:** 128 w pełnym kącie,
    - **czas jednej projekcji:** 30s,
    - **korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Dual Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik <sup>99m</sup>Tc 140kV ± 15% oraz okna korygującego kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku o szerokości ± 15%),
    - **korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT);
  - c) Badanie celowane statyczne okolic szyi:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128x128,
    - **okno energetyczne:** 140keV ± 15%,
    - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **ustawienia na czas lub liczbę zliczeń:** 10 min lub minimalnie 700000.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie. Do pełnego opracowania wyniku wskazane określenie wskaźników wymywania i stosunków guz/tło w obrazach wczesnych i późnych.

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Analiza obrazu scyntygraficznego polega na ocenie gromadzenia znacznika w obrębie zmian guzkowych zwłaszcza zweryfikowanych przez inne badania scyntygraficzne jako guzki „zimne”. Dodatni wynik badania to ognisko gromadzenia w badaniu z  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI. W przypadku porównywania wyników badania z MIBI ze scyntyografią  $^{99m}\text{Tc}$  tarczycy wynik dodatni może być również wówczas, gdy wychwyty w obrębie guzka w badaniu z MIBI przewyższa wychwyty w scyntyigrafii z  $^{99m}\text{Tc}$  [9]. Gromadzenie MIBI w obrębie guzków wskazuje na ich potencjalnie złośliwy charakter. Gromadzenie znacznika u chorego po przeprowadzonym zabiegu usunięcia tarczycy może być wskaźnikiem wznowy choroby nowotworowej czy obecności zmian przerzutowych. Przy ocenie zaawansowania choroby w scyntyigrafii całego ciała u chorego z rakiem tarczycy, z towarzyszącym wzrostem poziomu tyreoglobuliny i brakiem wychwyty w scyntyigrafii z radiojodem, ogniska gromadzenia znacznika w scyntyigrafii z MIBI mogą potwierdzać rozsiew choroby nowotworowej. W przypadku uwidocznienia patologicznego ogniska gromadzenia znacznika, należy podać jego przybliżoną lokalizację.

O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych z pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Jeżeli nie jest to możliwe, dopuszczalna jest fuzja zewnętrzna obrazów scyntygraficznych z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, ewentualnie na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby opisywane zmiany były widoczne.

## **19. Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie zmian rozrostowych w obrębie tarczycy za pomocą scyntyigrafii z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$  - DMSA.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
mgr inż. Monika Tomaszuk

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do lokalizacji ognisk przetrwałego, lub nawrotowego raka rdzeniastego tarczycy (RRT).

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Według obowiązujących Rekomendacji Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynych monitorowanie chorych na raka rdzeniastego tarczycy poprzez badania obrazowe jest wskazane u tych pacjentów, u których zaobserwowano wzrost stężenia kalcytoniny (powyżej 150 pg/ml) wskazujący na pojawienie się ogniska nowotworowego [1]. Scyntygrafia z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA (kwasu dimerkaptobursztynowego znakowanego pięciwartościowym technetem) odgrywa ważną rolę w przypadku poszukiwania przetrwałego raka rdzeniastego tarczycy (RRT) lub jego wznowy. Zastosowano go po raz pierwszy w diagnostyce RRT w 1984 r. [2]. Ten związek chemicznie różni się od stosowanego w diagnostyce izotopowej nerek  $^{99m}\text{Tc(III)}$  - DMSA (kwasu dimerkaptobursztynowego znakowanego trójwartościowym technetem), co determinuje inną jego farmakokinetykę i biodystrybucję. Dotychczas nie poznano dokładnie mechanizmu gromadzenia  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA w komórkach nowotworowych (przypuszcza się, że ma on związek z pH środowiska, [3]).

Po podaniu dożylnym gromadzi się w zmienionych nowotworowo komórkach RRT. Wychwytywanie radiofarmaceutyku może zostać zaobserwowany zarówno w rozrostowych tkankach miękkich, jak i przerzutach do kości. Należy podkreślić, iż znacznik ten nie jest wychwytywany przez komórki raków zróżnicowanych tarczycy. Na obrazach scyntygraficznych zarejestrowanych 2-3h po podaniu omawianego znacznika (optymalny czas akwizycji obrazów), gromadzenie  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA obserwuje się w rzucie zatok przynosowych oraz dyskretne w kośćcu (naturalna biodystrybucja). U kobiet możliwe jest uwidocznienie gruczołów piersiowych. Aktywność  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA utrzymuje się w puli krwi do kilku godzin po podaniu (na obrazach scyntygraficznych może być widoczny zarys serca, wątroby oraz śledziony). Jako, że omawiany znacznik, podobnie jak większość stosowanych w medycynie nuklearnej, wydalany jest głównie z moczem, należy spodziewać się bardzo dobrego uwidocznienia nerek.

Czułość scyntygrafii planarnej z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA jest oceniana na poziomie od 50 do 85% u pacjentów z pierwotnym RRT lub jego wznową. Wykonanie tego badania z wykorzystaniem techniki SPECT znacznie ją podnosi [4]. W przypadku wznowy oraz przerzutów RRT uzyskano czułość na poziomie 91-95% oraz specyficzność na poziomie 75% (w porównaniu do tomografii komputerowej 82% oraz 45%) [5-6]. Należy podkreślić, że nieco mniej obiecujące wyniki w wykrywaniu wznowy RRT uzyskano dla obrazowania z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny oraz MIBG (metajodobenzyloguanidyna) - czułości 50-75% [7-8]. Czułość badań PET ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET,  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET,  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATATE) ocenia się na poziomie 50 – 80%, jednakże zwraca uwagę fakt, iż obrazowanie PET daje lepsze wyniki u pacjentów o wyraźnie podniesionym poziomie kalcytoniny (zdecydowanie powyżej 500pg/ml) [9-11].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).



W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury. Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, lub SPECT, lub SPECT/CT o dużym polu widzenia z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowanie (General Purpose).

Niezbędnym elementem do przeprowadzenia badania techniką SPECT jest kamera rotacyjna. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

O ile to możliwe, akwizycja badania techniką SPECT powinna zostać przeprowadzona z korekcją pochłaniania na podstawie wykonanego jednocześnie badania CT. Wykorzystanie systemów hybrydowych SPECT/CT daje również możliwość lokalizacji patologicznego ogniska gromadzenia radiofarmaceutyku.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;

- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury. Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 2) nieprawidłowa kwalifikacja pacjenta do badania, niska czułość scyntygrafii w określonych sytuacjach klinicznych może spowodować niewłaściwą interpretację badania, uznanie wyniku za ujemny.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Realizacja procedury scyntygrafii tarczycy z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta (nie musi być na czczo, nie wymaga się odstawienia jakichkolwiek zażywanych leków).

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Jarzab B.; Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie, Endokrynol Pol, 61/2010, s. 518 – 568;
- 2) Ohta H.; A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid, J Nucl Med, 25/1984, s. 323 – 325;

- 3) Blower P.J.; In vitro and in vivo studies with pentavalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid, Eur J Nucl Med, 23/1996, s. 1575 – 1582;
- 4) Clarke S.E.M.; Experience in imaging medullary thyroid carcinoma using 99mTc(V)-dimercaptosuccinic acid (DMSA), Henry Ford Hosp Med J, 37/1989, s. 167 – 168;
- 5) Shahram D.; 99mTc-DMSA(V) in detection of metastases of medullary thyroid carcinoma, Iran J Nucl Med, 14/2006, s. 15 – 24;
- 6) Ugur O.; Comparision of 99mTc(V)-DMSA, 201Thallium, and 99mTc-MIBI imaging in the follow up of patients with MTC, Eur J Nucl Med, 23/1996, s. 1367 – 1370;
- 7) Kaltsas G.; Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors, J Clin Endocrinol Metab, 86/2001, s. 895 – 902;
- 8) Arslan N.; Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery, Clin Nucl Med, 26/2001, s. 683 – 688;
- 9) Ong S.C.; Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels, J Nucl Med, 48/2007, s. 501 – 507;
- 10) Hoegerle S.; 18FDOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels, Eur J Nucl Med, 28/2001, s. 64 – 71;
- 11) Brendon G.C.; Comparision of 68Ga-DOTATATE and 18-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma, Eur J Nulc Med Mol Imaging, 37/2010 s. 49 – 50;
- 12) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 13) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia tarczycy z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc-DMSA – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Mechanizm gromadzenia <sup>99m</sup>Tc(V) - DMSA w organizmie człowieka nie jest nadal dokładnie poznany. Po podaniu dożylnym <sup>99m</sup>Tc - DMSA jest przenoszony głównie przez białka osocza. Na obrazach scyntygraficznych zarejestrowanych 2-3h po podaniu (optymalny czas akwizycji obrazów), obserwuje się fizjologiczne gromadzenie znacznika w rzucie zatok przynosowych, serca, wątroby, śledziony, nerek oraz dyskretne w kośćcu (naturalna biodystrybucja). U kobiet możliwe jest uwidocznienie gruczołów piersiowych.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Adendum2 do ICRP 53].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
<b>Nerki</b>	0.1800	0.2200	0.3000	0.4300	0.7600
<b>Pęcherz moczowy</b>	0.0180	0.0230	0.0290	0.0310	0.0570
<b>Nadnercza</b>	0.0120	0.0160	0.0240	0.0350	0.0600
<b>Trzustka</b>	0.0090	0.0110	0.0160	0.0230	0.0370
<b>Wątroba</b>	0.0095	0.0120	0.0180	0.0250	0.0410
<b>Dawka</b>	0.0088	0.0110	0.0150	0.0210	0.0370

<b>efektywna (mSv/MBq)</b>					
--------------------------------	--	--	--	--	--

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{99m}\text{Tc(V)}$  - DMSA,

#### Izotop:

Pięciowartościowy technet -  $^{99m}\text{Tc(V)}$ ,

#### Preparat:

DMSA (kwas dwumerkaptobursztynowy),

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania DMSA technetem,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 720-760MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 2-3 godziny po podaniu radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** całe ciało oraz okolica szyi,
  - f) **projekcje:** tylna (PA) oraz przednia (AP) do badania całego ciała, badanie SPECT okolicy szyi, w razie potrzeby również możliwe wykonanie badania celowanego okolicy szyi,
  - g) **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose);
- 2) Parametry akwizycji:
  - a) Badanie całego ciała (projekcja tylna PA oraz przednia AP):
    - **macierz obrazowa:** 256x1024,
    - **okno energetyczne:** 140keV  $\pm$  15%,
    - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **przesuw stołu:** max 12cm/min (należy uzyskać liczbę zliczeń w każdym z obrazów minimalnie 1000000);
  - b) Badanie SPECT okolic szyi:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128x128,
    - **zoom:** 1.23 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **rotacja detektora w kącie pełnym:**
      - 360<sup>0</sup> (gamma kamera jednogłowicowa)
      - 180<sup>0</sup> (gamma kamera dwugłowicowa),
    - **liczba projekcji:** 128 w pełnym kącie,
    - **czas jednej projekcji:** 30s,

- **korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Dual Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik  $^{99m}\text{Tc}$  140keV  $\pm$  15% oraz okna korygujące kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku o szerokości  $\pm$  15 %),
- **korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT);
- c) Scyntygrafia techniką SPECT/CT z zastosowaniem systemów hybrydowych:  
Nie opublikowano wyczerpujących danych na temat zastosowania systemów hybrydowych SPECT/CT w przypadku badania z  $^{99m}\text{Tc}$ (V) - DMSA u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy;
- d) Badanie celowane okolic szyi:
  - **macierz obrazowa:** rozmiar 128x128,
  - **okno energetyczne:** 140keV  $\pm$  15%,
  - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **ustawienia na czas lub liczbę zliczeń:** 10 min lub minimalnie 700000.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie.

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Wzrokowa ocena gromadzenia radiofarmaceutyku w ciele pacjenta. W przypadku uwidocznienia patologicznego ogniska gromadzenia znacznika, należy podać jego przybliżoną lokalizację.

O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych z pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Jeżeli nie jest to możliwe, dopuszczalna jest fuzja zewnętrzna obrazów scyntygraficznych z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

#### 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny,
  - f) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, bądź na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby jak najlepiej uwidocznili ogniska patologicznego gromadzenia radiofarmaceutyku.

#### 20. Badanie jodochwytności tarczycy

## Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Diagnostyczny: zobrazowanie nieprawidłowości w zakresie czynności tarczycy.

### 2. Autorzy.

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
mgr inż. Monika Tomaszuk

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

Procedura ma zastosowanie do:

- 1) diagnostyki różnych postaci nadczynności tarczycy (m.in. wole guzkowe z supresją TSH, choroba Gravesa-Basedowa, choroba Plummera);
- 2) podejrzenia ektopii tarczycy;
- 3) oceny czynności tarczycy w diagnostyce przewlekłego (typu Hashimoto, szczególnie w przypadku *hashitoxicosis* planowanego do leczenia  $^{131}\text{I}$ ) i podostrego (choroba *de Quervaina*) zapalenia tarczycy;
- 4) diagnostyki chorób nowotworowych tarczycy, wraz z monitorowaniem efektów leczenia (ewentualna wznova lub obecność przerzutów nowotworowych);
- 5) oceny dozymetrycznej przy planowanym leczeniu radioizotopowym nadczynności tarczycy oraz raka zróżnicowanego tarczycy.

### 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Badanie jodochwytności tarczycy, najczęściej w połączeniu ze scyntygraficznym obrazowaniem gruczołu tarczowego, dostarcza informacji o jego czynności. Stopień gromadzenia jodu w mięszu gruczołu jest pochodną aktywności symportera sodowo-jodowego [1]. W łączności z innymi badaniami (USG tarczycy, BAC tarczycy, oznaczenie hormonów tarczycowych oraz przysadkowych) stanowi podstawę postawienia prawidłowej diagnozy oraz planowania leczenia w wybranych schorzeniach gruczołu tarczowego [2-4].

Oznaczenie jodochwytności tarczycy jest badaniem relatywnie prostym do przeprowadzenia – wymaga co najmniej 2 statycznych scyntygramów płaszczyznowych. Pomiar pacjenta w przypadku  $^{131}\text{I}$  wykonuje się zwykle po upływie 24 godzin od podania radiojodu, oznaczając tzw. 24 - godzinną jodochwytność tarczycy (T24). Ilość jodków znajdujących się w tarczycy określa się jako procent podanej aktywności.

Wykorzystywanymi radiofarmaceutykami są dwa izotopy jodu -  $^{131}\text{I}$  oraz  $^{123}\text{I}$  (niepołączone z żadnym ligandem). W celach diagnostycznych preferowanym ze względu na własności fizyczne jest  $^{123}\text{I}$  (niska energia promieniowania 159keV, fizyczny czas półrozpadu 13h, niższa dawka zaabsorbowana korzystniejsza z punktu widzenia ochrony radiologicznej, szczególnie istotna w diagnostyce dzieci). Jednak z uwagi na wysoki koszt produkcji  $^{123}\text{I}$  w cyklotronie, powszechniej stosowanym jest  $^{131}\text{I}$  (wysoka energia promieniowania 364keV, fizyczny czas półrozpadu 8,02 dnia, wyższa dawka zaabsorbowana - również ze względu na emisję promieniowania beta) [5].

Po doustnym podaniu oba radioznaczniki wchodzą do fizjologicznego cyklu produkcji hormonów tarczycy (trójdotyroniny T3 oraz tyroksyny T4). Przekształcane do postaci jodków w przewodzie pokarmowym, a następnie wchłaniane do krwi, są aktywnie

wychwytywane przez tarczycę. Proces ten jest bardzo efektywny i wysoce specyficzny. Maksymalny wychwyt radiojodu oczekiwany jest po upływie 24h od podania. Po tym czasie radiojod zgromadzony jest głównie w tarczycy. Niewielka pula niezwiązane izotopu obserwowana jest nadal w krążącej krwi, przy czym jego większość jest wydalana z moczem. Prawidłowa wartość jodochwytności wynosi od 30 do 60% i zależy od sposobu wykonania badania oraz takich czynników, jak spożycie jodu, które jest zależne m.in. od położenia geograficznego, oraz w niewielkim stopniu od wielkości masy ciała badanego [6].

Według obowiązujących Rekomendacji Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych u pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy po radykalnym zabiegu chirurgicznym ocena jodochwytności i pooperacyjna scyntygrafia tarczycy, wykonane w warunkach stymulacji TSH, mogą być pomocne w ocenie zakresu wykonanej operacji, ale nie mogą stanowić bezwzględnego kryterium jej radykalności. U chorego operowanego całkowitym wycięciem tarczycy należy spodziewać się jodochwytności po stymulacji egzogennej mniejszej niż 1%. W warunkach stymulacji endogennej (przez przerwę w stosowaniu l-tyroksyny) jodochwytność jest mniejsza niż 5 %. Ponadto, w takiej sytuacji jodochwytność mniejsza niż 2% jest dobrym dowodem całkowitego wycięcia tarczycy [7].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) medycznymi przeciwwskazaniami do wykonania powyższej procedury radiologicznej są:
  - a) badanie diagnostyczne z podaniem jonowego środka kontrastowego oraz leków z zawartością jodu (amiodaron, płyn Lugola) w okresie krótszym niż 2–6 miesięcy przed planowanym badaniem jodochwytności tarczycy,
  - b) przyjmowanie leków wpływających na jodochwytność tarczycy:
    - okres krótszy niż 1 tydzień przed planowanym badaniem jodochwytności tarczycy: kortykoidy, bromki, butazolidyna, pochodne rtęci, azotany, nadchloran, propylotiouracyl, salicylany, sulfonamidy, metamizol, tiocjanki,
    - okres krótszy niż 2 tygodnie przed planowanym badaniem jodochwytności tarczycy: niektóre preparaty witaminowe zawierające jod, krople do oczu zawierające jod,
    - okres krótszy niż 3 tygodnie przed planowanym badaniem jodochwytności tarczycy: tyroksyna, trójiodotyronina (obecnie wyłącznie w wybranych klinicznie przypadkach w leczeniu wola).
  - c) uczulenie na jod nie jest przeciwwskazaniem do wykonania procedury, gdyż wykonuje się je z użyciem czystego, beżnośnikowego izotopu  $^{131}\text{I}$  i podaje się śladowe ilości pierwiastka,
  - d) istotne organicznego mogą wynikać z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do procedury u kobiety w wieku rozrodczym, należy wykluczyć ciążę. (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej

u kobiety karmiącej piersią wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) w przypadku stosowania izotopu  $^{123}\text{I}$  lub z kolimatorem wysokoenergetycznym równoległo otworowym (High Energy) w przypadku stosowania izotopu  $^{131}\text{I}$ .

Możliwe jest również zastosowanie kolimatora powiększającego typu „pinhole” lub sondy scyntylacyjnej z kolimatorem rozbieżnym.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe realizacja powyższej procedury radiologicznej wymaga pracowni izotopowej klasy co najmniej III. Ponadto, na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenie, w którym odbywają się badania, powinno spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami, poza wymienionymi w punkcie „Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury”.



**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) nie zachowanie jednakowej geometrii pomiaru podczas akwizycji obrazu z użyciem fantomu szyi oraz akwizycji właściwego obrazu pacjenta;
- 2) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 3) trudności interpretacyjne i nieprawidłowa ocena wyniku może być związana z przeprowadzeniem badania przy nieodpowiednim przygotowaniu pacjenta, w szczególności po zbyt krótkim czasie od odstawienia leków zawierających związki jodu czy po wykonaniu badań obrazowych z wykorzystaniem jodowych środków kontrastowych. Podanie środków kontrastowych powoduje supresję wychwytu jodu na co najmniej 6-8 tygodni, stosowanie amiodaronu może blokować tarczycę przez okres nawet 1 roku;
- 4) spadek wychwytu znacznika jest obserwowany również w pierwotnej i wtórnej niedoczynności tarczycy, w różnych postaciach zapaleń tarczycy.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Przed wykonaniem badania scyntygraficznego należy pamiętać o zachowaniu odpowiedniego odstępu czasowego przy stosowaniu preparatów/diety obniżających jodochwytność tarczycy (ograniczenie spożycia pokarmów z wysoką zawartością jodu 3-10 dni przed badaniem).

Procedura przeprowadzenia badania jodochwytności tarczycy wymaga, aby pacjent bezwzględnie pozostawał na czczo przed podaniem radiofarmaceutyku.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Caillou B.; Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study, *J Clin Endocrinol Metab*, 83/1998, s. 4102 – 4106;
- 2) Becker D.; Procedure guideline for thyroid uptake measurement: 1.0. society of Nuclear Medicine, *J Nucl Med*, 37/1996, s. 1266 – 1268;
- 3) Lassmann M.; The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer, *Q J Nucl Med Mol*, 55/2011, s. 107 – 115;
- 4) Hascheid H.; Dosimetry prior to I-131 therapy of Benign Thyroid Disease, *Z Med Phys*, 21/2011, s. 250 – 257;
- 5) Weber D.; MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, Society of Nuclear Medicine, New York 1989;
- 6) Królicki L.; Medycyna Nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996;

- 7) Jarzab B.; Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie, Endokrynol Pol, 61/2010, s. 518 – 568;
- 8) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 9) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Badanie jodochwytności tarczycy – część szczegółowa**

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu doustnym jod radioaktywny ulega przekształceniu do postaci jodku w przewodzie pokarmowym, a następnie jest wchłaniany do krwi, skąd jest aktywnie wychwytywany przez tarczycę.

U zdrowej osoby po 2h od podania radiofarmaceutyku jodochwytność wynosi około 15-25 %, przy czym po 24h powinna być oceniona na poziomie 30-60% [6].

Proces wychwytu jodu przez gruczoł tarczycowy jest bardzo efektywny i wysoce specyficzny. Poza gromadzeniem w tarczycy można zaobserwować niewielką pulę znacznika krążącą we krwi. Frakcja wolnego radiojodu usuwana jest głównie z moczem z organizmu człowieka.

### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci po podaniu  $^{131}\text{I}$  przy wychwycie 35% [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	5.6 E-02	7.2 E-02	1.1 E-01	1.7 E-01	2.9 E-01
Pęcherz moczowy	4.0 E-01	5.0 E-01	7.6 E-01	1.3 E+00	2.3 E+00
Tarczyca	5.4 E+02	7.9 E+02	1.2 E+03	2.6 E+03	4.7 E+03
Szpik	8.6 E-02	1.2 E-01	1.6 E-01	2.2 E-01	3.5 E-01
Płuca	9.0 E-02	1.2 E-01	2.1 E-01	3.3 E-01	5.6 E-01
Dawka efektywna (mSv/MBq)	1.5 E+01	2.4 E+01	3.6 E+01	7.8 E+01	1.4 E+02

Tabela 2: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci po podaniu  $^{123}\text{I}$  przy wychwycie 35% - Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998.

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	9.1 E-03	1.1 E-02	1/6 E-02	2.4 E-02	4.1 E-02
Pęcherz moczowy	6.0 E-02	7.4 E-02	1.1 E-01	1.6 E-01	3.0 E-01
Tarczyca	4.5 E+00	7.0 E+00	1.1 E+01	2.3 E+01	4.3 E+01
Szpik	1.0 E-02	1.3 E-02	1.9 E-02	2.8 E-02	4.8 E-02
Płuca	6.5 E-03	8.6 E-03	1.4 E-02	2.2 E-02	4.2 E-02
Dawka efektywna (mSv/MBq)	1.5 E-01	2.3 E-01	3.5 E-01	7.4 E-01	1.4E+00

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

Jodek sodu, Jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) lub Jod-131 ( $^{131}\text{I}$ ),

#### Preparatyka:

Nie wymaga znakowania. Dostarczany przez wytwórcę w postaci żelatynowych kapsułek lub też płynu o wymaganej aktywności. Możliwe przeprowadzenie kontrolnego pomiaru aktywności w kalibratorze dawek,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany przez wytwórcę, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

Bezpośrednio przed podaniem pacjentowi pozostającemu na czczo, kapsułki zawierającej radiofarmaceutyk o odpowiedniej aktywności, należy dokonać jej pomiaru w tej samej geometrii, w jakiej odbędzie się badanie pacjenta, a także z tymi samymi parametrami akwizycji. W tym celu należy wykorzystać fantom szyi wykonany z materiału tkankopodobnego. Należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie jednakowej odległości od krawędzi fantomu szyi do kolimatora (pomiar kapsułki) oraz powierzchni szyi pacjenta od kolimatora (pomiar właściwy) – około 20cm. Wymagane są również pomiary: tła w pomieszczeniu, w którym odbywa się badanie, oraz pomiaru aktywności pozostającej w ciele pacjenta podczas badania właściwego (pomiar aktywności w rzucie uda w tej samej geometrii).

Dla pomiarów w fantomie szyi zaleca się pomiar kapsułki zawierającej  $^{123}\text{I}$  w ciągu 2 minut. Odpowiednio dla kapsułki zawierającej  $^{131}\text{I}$  – 3 minuty.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:**
    - $^{123}\text{I}$  20 MBq,
    - $^{131}\text{I}$  4 MBq,
    - (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie doustne,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
    - $^{123}\text{I}$  2-3h po podaniu radiofarmaceutyku,
    - $^{131}\text{I}$  4h po podaniu radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** okolice tarczycy oraz śródpiersia,
  - f) **projekcje:** przednia (AP),
  - g) **kolimator:** wysokoenergetyczny (HE) lub niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) lub typu piniole;
- 2) parametry akwizycji:
  - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
  - **zoom:** 3.2 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas rejestracji obrazów:** czas identyczny z czasem pomiaru kapsułki w fantomie szyi,
  - **okno energetyczne:**  $^{131}\text{I}$  20 % okno przy 364keV,  
 $^{123}\text{I}$  15 % okno przy 159keV;
- 3) do celów dozymetrycznych:

należy przeprowadzić kilka pomiarów w sposób zalecany powyżej. Ilość oraz rozłożenie w czasie punktów pomiarowych powinny zostać zaplanowane tak, aby

uzyskane dane pozwoliły na skonstruowanie krzywej zależności aktywności od czasu, poprawie odzwierciedlającej profil farmakokinetyczny danego radiofarmaceutyku.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Wynik pomiaru pacjenta należy skorygować, biorąc pod uwagę czas fizycznego półrozpadu podanego izotopu oraz zmierzone wartości tła w pomieszczeniu pomiarowym oraz pacjenta. Wartość tę należy podzielić przez wynik pomiaru uzyskanego dla badania fantomowego. Uzyskana liczba określa odsetek podanej aktywności i jest interpretowana jako procentowy wychwyty jodu przez gruczoł tarczycowy.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Analiza ilościowa uzyskanego wyniku polega na porównaniu go z oczekiwanymi wartościami prawidłowymi.

Prawidłowe wartości wychwyty powinny mieścić się w granicach od 30 do 60% dla  $^{131}\text{I}$  oraz 15-25% dla  $^{123}\text{I}$ . Wartości poniżej oraz powyżej podanych przedziałów powinny być interpretowane w łączności z innymi danymi klinicznymi.

U chorego operowanego całkowitym wycięciem tarczycy należy, po stymulacji egzogennej, spodziewać się jodochwytności mniejszej niż 1%. W warunkach stymulacji endogennej (przez przerwę w stosowaniu tyroksyny) jodochwytność jest mniejsza niż 5%. Ponadto, w takiej sytuacji jodochwytność mniejsza niż 2% jest dobrym dowodem całkowitego wycięcia tarczycy.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-ilościowa ocena wychwyty,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną.

## **21. Ocena wychwyty $^{99\text{m}}\text{Tc}$ przez tarczycę**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie nieprawidłowości w zakresie czynności tarczycy.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
mgr inż. Monika Tomaszuk

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do:

- 1) diagnostyki różnych postaci nadczynności tarczycy (m.in. wole guzkowe z supresją TSH, choroba Gravesa-Basedowa, choroba Plummera);
- 2) oceny czynności tarczycy w diagnostyce przewlekłego (typu Hashimoto) i podostrego (choroba *de Quervaina*) zapalenia tarczycy.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Ocena wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę, najczęściej w połączeniu ze scyntygraficznym obrazowaniem gruczołu tarczowego, dostarcza informacji o jego czynności. Jest badaniem komplementarnym do innych badań (USG tarczycy, BAC tarczycy, oznaczenie hormonów tarczycowych oraz przysadkowych, ewentualnie scyntygrafia  $^{123/131}\text{I}$  tarczycy) gruczołu tarczowego, wnoszącym dodatkowe informacje przydatne do postawienia prawidłowej diagnozy w wybranych schorzeniach gruczołu tarczycowego [1].

Ocena wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę jest obecnie częściej wybieraną opcją niż badanie jodochwytności tarczycy.

Mechanizm gromadzenia  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę jest inny niż ten odpowiadający za gromadzenie jodu. Mimo, że wychwytywany również dzięki symporterowi sodowo-jodowemu  $^{99m}\text{Tc}$  nie jest wykorzystywany w komórkach pęcherzykowych do produkcji hormonów tarczycowych (nie bierze udziału w organicznej fazie przemiany jodu). Aktywnie wychwytywany z krwi, dość szybko wraca naturalnie niewbudowany w żaden związek organiczny do łożyska naczyniowego [2]. Maksymalny wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę obserwuje się około 20-30 min po podaniu znacznika.

Przewaga oceny wychwytu tarczycowego z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$  nad  $^{131}\text{I}$  oraz  $^{123}\text{I}$  związana jest z bardziej korzystnymi własnościami fizycznymi stosowanego izotopu, zdecydowanie krótszym czasie badania (akwizycja 0.5h od podania znacznika) oraz jego dużo niższym kosztem całkowitym.  $^{99m}\text{Tc}$  charakteryzuje się optymalną do obrazowania za pomocą kamery scyntylicyjnej energią promieniowania 140keV, relatywnie krótkim fizycznym czasem półrozpadu 6h, zdecydowanie niższą dawką zaabsorbowaną korzystniejszą z punktu widzenia ochrony radiologicznej (szczególnie istotna w diagnostyce dzieci) [3]. Natomiast wadą tej procedury jest niska selektywność wychwytu technetu -  $^{99m}\text{Tc}$ . Izotop ten gromadzi się w większości tkanek organizmu, co sprawia, że istotnym staje się uwzględnienie tła pomiarowego. Prawidłowy wychwyty po około 20-30 minut w tarczycy to 2-5% podanej aktywności [4, 5].

## 6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.

Nie stwierdzono medycznych przeciwwskazań do wykonania powyższej procedury radiologicznej. Istotne organiczne mogą wynikać jedynie z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

## 7. Postępowanie z grupami ryzyka.

### Kobiety w ciąży:

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### Kobiety karmiące piersią:

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, natomiast wymaga ograniczenia karmienia piersią na okres 12 godzin od podania radiofarmaceutyku.

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowanie (General Purpose). Możliwe jest również zastosowanie kolimatora powiększającego typu „pinhole”. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe realizacja powyższej procedury radiologicznej wymaga pracowni izotopowej klasy co najmniej III. Ponadto na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenie, w którym odbywają się badania, powinno spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego .

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury. Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

**12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

**13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Realizacja procedury nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta (nie musi być na czczo). Lekarz zlecający badanie może zdecydować o przerwaniu leków przeciwtarczycowych w przypadku nadczynności tarczycy na okres kilku dni (zazwyczaj 3-5 dni) przed badaniem wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$ . W przypadku stosowania preparatów l-tyroksyny i/lub trójjodotyroniny możliwe jest przerwanie leków na około 2-3 tygodnie przed planowaną oceną wychwytu.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Becker D.; Procedure guideline for thyroid uptake measurement: 1.0. society of Nuclear Medicine, J Nucl Med, 37/1996, s. 1266 – 1268;
- 2) Królicki L.; Medycyna Nuklearna, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996;
- 3) Weber D.; MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, Society of Nuclear Medicine, New York 1989;
- 4) Smith J.J.; Estimation of 24-h thyroid uptake of  $^{131}\text{I}$  sodium iodide using a 5-min thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate, Clin Nucl Med, 15/1990, s. 80 – 83;
- 5) Schneider P.B.; Simple, rapid thyroid function testing with  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid uptake and neck/thigh ratio, Am J Roentgenol, 132/1979, s. 249 – 253;
- 6) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 7) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Ocena wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę – część szczegółowa****1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym eluatu z generatora molibdenowo-technetowego, radiofarmaceutyk jest wychwytywany dzięki symporterowi sodowo-jodowemu, ale nie jest wbudowywany w żaden związek organiczny w komórkach pęcherzykowych. Następnie obserwuje się retencję

znacznika do łożyska naczyniowego. Izotop ten gromadzi się fizjologicznie w większości tkanek organizmu.

Maksymalny wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  przez tarczycę obserwuje się około 20–30 minut po podaniu znacznika. Prawidłowy wychwyty w tarczycy to 2–5% podanej aktywności.

## 2. Dane dozymetryczne.

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażony narząd oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1994].

Narząd	Osoba dorosła	Dziecko 5 lat
Jelita	0.062	0.210
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0.013	0.040

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

$^{99m}\text{TcO}_4^-$  (nadtechnecjan sodu),

### Preparatyka:

Nie wymaga znakowania – eluat z generatora molibdenowo-technetowego  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  dostarczanego przez wytwórcę,

### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany przez wytwórcę, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga kontroli jakości.

## 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 80MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 20-30 minut po podaniu,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** okolice tarczycy oraz śródpiersia,
  - f) **projekcje:** przednia (AP),
  - g) **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) lub typu piniole;
- 2) parametry akwizycji statycznej planarnej:
  - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
  - **okno energetyczne:** 140keV ± 15%,
  - **zoom:** 3.2 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas rejestracji obrazów:** 10 min lub 200000 zliczeń.

Większość programów komputerowych wykorzystywanych do wyznaczenia wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  w tarczycy wymaga podania następujących danych: aktywności znacznika podanego pacjentowi oraz czasu jej pomiaru, aktywności, która pozostała w strzykawce po podaniu, oraz czasu jej pomiaru, a także współczynnika kalibracyjnego (pozwalającego przeliczyć uzyskaną liczbę zliczeń w rzucie tarczycy na jednostki aktywności).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Wyznaczenie wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  w tarczycy odbywa się poprzez:



- 1) obrysowanie płatów tarczycy w celu zdefiniowania obszarów zainteresowania zawierających zliczenia z obu płatów;
- 2) odjęcie zliczeń pochodzących z „tła” poza tarczycowego poprzez wyznaczenie jego wielkości z obszaru leżącego blisko tarczycy;
- 3) odniesienie uzyskanych wartości do wartości aktywności podanej z wykorzystaniem współczynnika kalibracyjnego.

Uzyskana liczba określa odsetek podanej aktywności i jest interpretowana jako procentowy wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  przez gruczoł tarczycowy.

#### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Analiza ilościowa uzyskanego wyniku polega na porównaniu go z oczekiwanymi wartościami prawidłowymi.

Prawidłowe wartości wychwyty powinny mieścić się w granicach od 2 do 5 %. Wartości poniżej oraz powyżej podanych przedziałów powinny być interpretowane w łączności z innymi danymi klinicznymi. Zasadniczo przy nadczynności tarczycy wartość wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  wzrasta nawet do około 15%, a przy niedoczynności – maleje poniżej 1%.

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) Wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik,
  - d) wnioski-interpretację kliniczną.

### **22. Śródoperacyjna detekcja przerzutów raka brodawkowatego tarczycy (RGS)**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: detekcja przerzutów raka brodawkowatego tarczycy w okolicach szyi i śródpiersia.

#### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
dr n. med. inż. Wioletta Lenda-Tracz

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie w:

- 1) diagnostyce śródoperacyjnej przerzutów do węzłów chłonnych;
- 2) do radykalizacji leczenia operacyjnego zróżnicowanego raka brodawkowatego tarczycy, także u pacjentów po zabiegu usunięcia tarczycy i/lub jedno/wielokrotnej terapii izotopowej w celu usunięcia pozostałości tarczycy;
- 3) po zabiegu chirurgicznym i w leczeniu ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych szyi i/lub śródpiersia.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Detekcja przerzutów raka brodawkowatego tarczycy z zastosowaniem sondy śródoperacyjnej (RGS) pozwala na całkowite usunięcie chorobowo zmienionych tkanek w przetrwałej lub nawracającej chorobie, po przebytych zabiegach usunięcia węzłów chłonnych oraz w przypadku kolejnych operacji w celu weryfikacji całkowitej resekcji zmian nowotworowych [1–4].

Rak brodawkowy tarczycy jest najczęściej występującą odmianą raka tarczycy. Większość raków brodawkowatych manifestuje się obecnością zmiany guzkowej tarczycy bez towarzyszących innych objawów choroby, czasami występuje powiększenie gruczołu [5]. W przypadku 15–60% zachorowań obserwuje się zajęte węzły limfatyczne [6]. Uznany schemat postępowania, w tej grupie pacjentów, polega na przeprowadzeniu w pierwszej kolejności zabiegu wycięcia całego gruczołu tarczycowego, a następnie zastosowaniu terapii izotopowej z użyciem radioaktywnego jodu ( $^{131}\text{I}$ ) w celu usunięcia pozostałości tkanki tarczycowej [7–10]. Leczenie  $^{131}\text{I}$  nie zawsze umożliwia radykalizację leczenia choroby, z uwagi na to, że dawka zaabsorbowana w pozostałości tarczycy jest zbyt mała i mimo terapii, nierzadko wielokrotnej, dochodzi do nawrotu choroby. W tych przypadkach rozważane jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, a dokładne określenie lokalizacji i rozległości nawrotu choroby jest kluczowe w postępowaniu chirurgicznym [4].

Badania anatomiczne jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (CT) czy rezonans magnetyczny (MRI) mimo wysokiej rozdzielczości przestrzennej są trudne do interpretacji, gdyż głównym ograniczeniem w ocenie diagnostycznej są zwłóknienia w bliźnie pooperacyjnej lub zmienione anatomicznie struktury po wcześniejszym usunięciu całej tarczycy [2]. Ponadto badania anatomiczne mają duże ograniczenie w rozróżnieniu guza od blizny w ocenie procesu chorobowego oraz w detekcji zmian poniżej 1 cm średnicy [11]. Scyntygrafia całego ciała z zastosowaniem izotopu jodu ( $^{131}\text{I}$  lub  $^{123}\text{I}$ ) pozwala na odróżnienie ogniskowego wychwytu w pozostałości guza od blizny, jednakże metoda wykazuje niedostateczną czułość, głównie ze względu na ograniczoną wewnętrzną rozdzielczość przestrzenną gamma kamery [12]. Stąd wykonanie tzw. scyntyigrafii wewnętrznej (RGS) po podaniu aktywności diagnostycznej może pomóc w znalezieniu nie uwidoczniionych w innych badaniach obrazowych zmian i pomóc w radykalizacji zabiegu. Doniesienia literaturowe wskazują jednak, że metoda jest zdecydowanie bardziej czuła po podaniu aktywności terapeutycznej izotopu jodu (min. 3700MBq) w porównaniu z aktywnością diagnostyczną (70–350MBq) [1,2,4,5]. Stąd za optymalne rozwiązanie w detekcji i analizie przerzutów do węzłów chłonnych po podaniu wysokiej aktywności jodu ( $^{131}\text{I}$ ) zaproponowano zastosowanie sondy śródoperacyjnej podczas powtórnego zabiegu chirurgicznego w regionalnym nawrocie zróżnicowanego raka tarczycy [2, 5, 11–13].

W diagnostyce RGS izotopem z wyboru jest jod - 131 ( $^{131}\text{I}$ ). Technika badania polega na podaniu zwykle aktywności terapeutycznej izotopu, a następnie u pacjenta wykonywana jest kolejno:

- 1) scyntygrafia całego ciała;
- 2) badanie z zastosowaniem sondy śródoperacyjnej i zabieg chirurgiczny;
- 3) pooperacyjna scyntygrafia całego ciała.

Wszystkie następujące po sobie badania są wykonywane w określonych przedziałach czasowych po podaniu izotopu jodu.

Wyniki badania RGS po podaniu aktywności diagnostycznej nie są jednoznaczne – w badaniach klinicznych po podaniu aktywności diagnostycznej (74-185MBq) w porównaniu z aktywnością terapeutyczną (3700MBq) ponad 50% zmian nie została uwidoczniiona w scyntyigrafii całego ciała [2]. Inni autorzy znowu donoszą, że po podaniu aktywności diagnostycznej (70-350MBq) w porównaniu z aktywnością terapeutyczną (5500–7400MBq) uzyskali porównywalne wyniki dla obu grup [1]. Niezależnie od tych niejednoznacznych

wyników większa część badaczy rekomenduje podanie aktywności terapeutycznej do badania RGS [2, 4, 5].

Radioaktywny jod ( $^{131}\text{I}$ ) fizjologicznie gromadzi się w tarczycy dzięki wejściu w cykl produkcji hormonów tarczycy (T3 – trójjodotyroniny i T4 – tyroksyny). Po podaniu doustnym, w przewodzie pokarmowym,  $^{131}\text{I}$  przekształcany jest do postaci jodków, a następnie wchłaniany do krwi, skąd aktywnie wychwytywany jest przez komórki tarczycy [14].

Mimo, że w przypadku diagnostyki zróżnicowanego raka tarczycy po podaniu aktywności terapeutycznej rekomenduje się, w przypadku wątpliwości w scyntygrafii całego ciała, wykonanie dodatkowo badania techniką SPECT w celu przestrzennej oceny rozkładu znacznika lub SPECT/CT w celu weryfikacji morfologicznej regionalnych wychwytów w węzłach chłonnych [10], nie ma żadnych doniesień literaturowych o zasadnym stosowaniu technik tomograficznych w badaniu RGS.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do procedury u kobiet w wieku rozrodczym należy jednoznacznie wykluczyć ciążę poprzez przeprowadzenie odpowiednich badań, najbardziej rekomendowanym jest test beta-HCG kilka dni przed planowanym badaniem (oraz podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

Procedura bezwzględnie nie może zostać wykonana u kobiety w ciąży po 8 tygodniu od zapłodnienia, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

##### **Osoby poniżej 16 rokiem życia:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem wysokoenergetycznym niskorozdzielczym równoległo otworowym (High Energy Low Resolution).

Śródoperacyjna sonda scyntylicyjna o cylindrycznym, małych wymiarów (średnica: 0,5–1,5cm) kryształem scyntylicyjnym CsI(Tl) lub CdTe.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe realizacja powyższej procedury radiologicznej wymaga pracowni izotopowej klasy co najmniej III. Ponadto na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenie, w którym odbywają się badania, powinno spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego .

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

Potencjalne źródła błędów w interpretacji scyntygrafii całego ciała:

- 1) lokalna kontaminacja (skóra, włosy, ubranie, kolimator, kryształ scyntylicyjny);
- 2) aktywność w przełyku;
- 3) asymetryczny wychwyty w śliniankach (często spowodowany również nierównym ułożeniem głowy pacjenta);
- 4) niespecyficzny wychwyty znacznika np. w płucach w przebiegu infekcji płuc:
  - a) w piersi,
  - b) w torbieli nerki,
  - c) w grasicy.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed wykonaniem badania scyntygraficznego należy pamiętać o zachowaniu odpowiedniego odstępu czasowego przy stosowaniu preparatów (postępowanie zgodne z procedurą przygotowania pacjenta z rakiem tarczycy) oraz diety obniżających jodochwytność tarczycy (ograniczenie spożycia pokarmów z wysoką zawartością jodu 3-10 dni przed badaniem).

Procedura przeprowadzenia badania detekcji przerzutów raka brodawkowego tarczycy wymaga, aby pacjent bezwzględnie pozostawał na czczo przed podaniem radiofarmaceutyku.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego i pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Negele T.; Radioguided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentation and review of the literature, *Langenbecks Arch Surg* 391/2006, s.178-186;
- 2) Travagli J.P.; Combination of radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma, *J Clin Endocrinol Metabol* 83/1998, s.2675-2680;
- 3) Lippi F.; Use of surgical gamma probe for the detection of lymph node metastases in differentiated thyroid cancer, *Tumori* 86/2000, s.367-369;
- 4) Salvatori M.; Treatment of local and regional recurrences of differentiated thyroid cancer by radio-guided surgery with iodine-13, *Nucl Med Rev* 9/2006, s.119-124;
- 5) Scurry W.C.; Radioguided neck dissection in recurrent metastatic papillary thyroid carcinoma, *Am J Otolaryngology-Head Neck Med Surg* 27/2006, s.61-63;
- 6) Simon D.; Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma, *World J Surg* 20/1996, s.860-866;
- 7) Grebe S.K.G.; Thyroid cancer nodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations, *Surg Oncol Clin N Am* 5/1996, s.43-63;
- 8) Coburn M.; Recurrent thyroid cancer. Role of surgery vs radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ), *Ann Surg* 219/1994, s.587-595;
- 9) Maxon H.R.; Radioiodine therapy for well-differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients, *J Nucl Med* 33/1992, s.1132-1136;
- 10) Luster M.; Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;
- 11) Murray I.P.C.; *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Positron emission tomography: applications in oncology*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1994;
- 12) Cherry S.R.; *Physics in nuclear medicine*, Third edition, Elsevier 2003;
- 13) Salvatori M.; Radioguided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer, *World J Surg* 27/2003, s.770-775;
- 14) Królicki L.; *Medycyna Nuklearna*, Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa, 1996;
- 15) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 16) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Śródoperacyjna detekcja przerzutów raka brodawkowego tarczycy (RGS) – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radioaktywny jod ( $^{131}\text{I}$ ) jako związek jodku sodu ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ) fizjologicznie gromadzi się w tarczycy dzięki wejściu w cykl produkcji hormonów tarczycy ( $\text{T}_3$  – trójdotyroniny i  $\text{T}_4$  – tyroksyny). Po podaniu doustnym, w przewodzie pokarmowym,  $^{131}\text{I}$  przekształcany jest do postaci jodków, a następnie wchłaniany do krwi, skąd aktywnie wychwytywany jest przez komórki tarczycy. Maksymalny wychwyty radiojodu oczekiwany jest po upływie 24h od podania. Po tym czasie radiojod zgromadzony jest głównie w tarczycy. Niewielka pula niezwiązanego izotopu obserwowana jest w krążącej krwi. Frakcja wolnego radiojodu usuwana jest z organizmu głównie z moczem. Fizjologiczny wychwyty izotopu jodu widoczny jest w rzucie ślinianek, nosogardzieli, żołądka, okrężnicy i w obrębie gruczołów piersiowych (przy laktacji).

## 2. Dane dozymetryczne.

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press, 1988].

W narażeniu narządowym uwzględniono schemat, w którym 15% podanej aktywności zostaje wychwycona przez tarczycę. Podano tylko jeden próg jodochwytności tarczycy ze względu na fakt, iż podstawą do terapii radioizotopowej zróżnicowanego raka tarczycy jest wychwyty w pozostałościach gruczołu <10%.

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,036	0,043	0,071	0,11	0,22
Ściany pęcherza	0,52	0,64	0,98	0,15	0,29
Powierzchnia kości	0,047	0,067	0,094	0,14	0,24
Piersi	0,043	0,043	0,081	0,13	0,25
Przewód pokarmowy					
Żołądek	0,46	0,58	0,84	1,5	2,9
Jelito cienkie	0,28	0,35	0,62	1,0	2,0
Ściana górnej części jelita grubego	0,059	0,065	0,1	0,16	0,28
Ściana dolnej części jelita grubego	0,042	0,053	0,082	0,13	0,23
Nerki	0,06	0,075	0,11	0,17	0,29
Wątroba	0,032	0,041	0,068	0,11	0,22
Płuca	0,053	0,071	0,12	0,19	0,33
Jajniki	0,043	0,059	0,092	0,14	0,26
Trzustka	0,052	0,062	0,10	0,15	0,27
Szpik kostny	0,054	0,074	0,099	0,14	0,24
Śledziona	0,042	0,051	0,081	0,12	0,23
Jądra	0,028	0,035	0,058	0,094	0,18
Tarczyca	210	340	510	1100	2000
Macica	0,054	0,068	0,11	0,17	0,31
Pozostałe narządy	0,065	0,089	0,14	0,22	0,40
Dawka efektywna (mSv/MBq)	6,6	0,10	0,15	0,34	0,62

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

Promieniotwórczy izotop jodu - 131 ( $^{131}\text{I}$ ) w postaci związku jodku sodu ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ),

#### Preparatyka:

Nie wymaga znakowania. Do ośrodka, w zależności od preferencji odbiorcy, radiofarmaceutyk dostarczany jest w postaci twardych żelatynowych kapsułek gotowych do podania lub w postaci roztworu do wstrzykiwań,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 3700MBq (aktywność terapeutyczna) lub 70–350MBq (aktywność diagnostyczna) radioaktywnego  $^{131}\text{I}$ , (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie doustne,
  - c) **protokół badania:**
    - dzień 0 – podanie aktywności terapeutycznej radioaktywnego  $^{131}\text{I}$ ,
    - dzień 3–4 – przedoperacyjna scyntygrafia całego ciała (WBS) i obrazowanie planarne okolic szyi i śródpiersia,
    - dzień 5 – badanie sondą śródoperacyjną (RGS) podczas zabiegu chirurgicznego,
    - dzień 7 – pooperacyjna scyntygrafia całego ciała (WBS) i obrazowanie planarne okolic szyi i śródpiersia.

W przypadku podania aktywności diagnostycznej należy stosować odpowiednio krótsze interwały czasowe.

  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** całe ciało (WBS) oraz badanie planarne okolic szyi i śródpiersia,
  - f) **projekcje:** przednia (anterior) i tylna (posterior);

#### 2) parametry akwizycji:

- a) Scyntygrafia całego ciała (WBS):
  - **zakres obrazowania:** całe ciało,
  - **macierz obrazowa:** 256x1024,
  - **okno energetyczne:** 364keV $\pm$ 20%,
  - **zoom:** 1.00 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas projekcji:** 20–30 minut,
  - **szybkość przesuwu stołu:** powinna być dobrana w taki sposób, aby czas trwania całego badania wynosił 20–30 minut, (w zależności od wzrostu pacjenta 8–10 cm/minut);
- b) Scyntygrafia planarna:
  - **zakres obrazowania:** okolice szyi i śródpiersia,
  - **okno energetyczne:** 364keV  $\pm$  20 %,
  - **macierz obrazowa:** 128x128,
  - **zoom:** 3.20 (dla kolimatora równoległo otworowego),
  - **czas projekcji:** 5–10 minut;

- c) Badanie sondą śródoperacyjną (RGS):  
Metoda rejestracji danych z zastosowaniem RGS – przed usunięciem tkanki nowotworowej sondą śródoperacyjną umieszcza się ją w bezpośrednim kontakcie podejrzanej zmiany, zlokalizowanej na podstawie badań scyntygraficznych i rejestruje się liczbę zliczeń na sekundę wskazywaną przez sondę. Sondą należy zmierzyć aktywność w naczyniach głównych (aorta) i w sąsiadujących tkankach miękkich celem wyznaczenia wartości referencyjnej definiowanej jako tło. Po usunięciu zmiany, sondę należy ponownie przyłożyć do wyizolowanej zmiany poza ciałem pacjenta, w celu potwierdzenia sukcesu zabiegu chirurgicznego. Następnie sondę należy ponownie przyłożyć do miejsca, z którego została usunięta zmiana, by ocenić pozostałą aktywność w łożu pooperacyjnej;
- d) Scyntygrafia techniką SPECT/CT z zastosowaniem systemów hybrydowych:  
Możliwość zastosowania systemów hybrydowych SPECT/CT w przypadku badania z zastosowaniem aktywności terapeutycznej <sup>131</sup>I ma uzasadnienie kliniczne w przypadku niejednoznacznych wyników scyntygrafii całego ciała i/lub obrazów planarnych okolic szyi i śródpiersia. Niemniej jednak nie ma żadnych doniesień literaturowych na temat użyteczności i stosowania techniki SPECT/CT w procedurze badania śródoperacyjnej detekcji przerzutów raka brodawkowatego tarczycy (RGS);
- e) Ochrona radiologiczna personelu podczas zabiegu chirurgicznego:  
Doniesienia literaturowe wskazują, że stosowana aktywność i interwały czasowe w protokole badania, są bezpieczne dla chirurgów [2].

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena wzrokowa uzyskanych obrazów scyntygraficznych całego ciała i obrazów planarnych opiera się na interpretacji diagnostycznej zwiększonego gromadzenia znacznika w okolicy szyi i śródpiersia. W ocenie wizualnej należy uwzględnić fizjologiczne gromadzenie znacznika w śliniankach będące często przyczyną błędnej interpretacji uzyskanych wyników. Ocena ilościowa wyników uzyskanych z badania sondą śródoperacyjną polega na wyznaczeniu współczynnika guz/tło na podstawie zarejestrowanej liczby zliczeń na sekundę w zmianie przed jej usunięciem (guz) oraz liczby zliczeń w naczyniach głównych (aorta) i w tkankach miękkich w sąsiedztwie zmiany (tło). Po usunięciu zmiany, ponownie, poza ciałem pacjenta należy zmierzyć sondą wartość liczby zliczeń w odizolowanej zmianie i porównać wartość pomiaru w ciele pacjenta z pomiarem poza ciałem (oba pomiary powinny być zbliżone). Po usunięciu zmiany, ponownie, sondą należy zmierzyć łożę pooperacyjną w celu weryfikacji radykalności zabiegu chirurgicznego. Gdy wartość współczynnika guz/tło jest mniejsza niż 1,5 zabieg chirurgiczny uważa się za doszczętny.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wizualna ocena zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku w ciele pacjenta (okolice szyi i śródpiersia). W przypadku uwidocznienia patologicznego ogniska gromadzenia znacznika, należy podać jego przybliżoną lokalizację.

Analiza ilościowa polega na ocenie wartości współczynnika guz/tło przed usunięciem zmiany i łoża pooperacyjna/tło po usunięciu zmiany w celu oceny doszczętności zabiegu chirurgicznego.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,



- b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, bądź na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby jak najlepiej uwidocznili ogniska patologicznego gromadzenia radiofarmaceutyku.

### **23. Scyntygrafia przytarczyc – metoda subtrakcyjna**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie nieprawidłowości w obrębie gruczołu przytarczycznego.

#### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
dr n. med. inż. Wioletta Lenda-Tracz

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie w diagnostyce:

- 1) pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowanej występowaniem zwykle pojedynczego gruczolaka przytarczyc o często ektopowym umiejscowieniu;
- 2) wtórnej nadczynności przytarczyc czyli przerostu przytarczyc będącej konsekwencją chronicznej hipokalcemii w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (szczególnie u pacjentów dializowanych), nieprawidłowego wchłaniania żołądkowo-jelitowego, krzywicy (u dzieci) oraz na skutek przyjmowania leków powodujących obniżenie wchłaniania wapnia przez jelita;
- 3) raka przytarczyc.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Technika badania wymaga dwukrotnego podania radiofarmaceutyku, stąd w nomenklaturze można spotkać określenie metoda „podwójnego znacznika” (izotopu) [1,2]. Strategia badania wynika z faktu, że nie istnieje radiofarmaceutyk, który selektywnie gromadzi się tylko w obrębie przytarczyc, stąd w celu uwidocznienia gruczołu przytarczycznego w pierwszej kolejności podaje się znacznik, który kumulowany jest wyłącznie w tarczycy, a w drugiej – radiofarmaceutyk gromadzący się w obydwu gruczołach: tarczycy i przytarczycach. Tak uzyskane obrazy mogą być wizualnie porównane, a następnie obraz tarczycy cyfrowo jest odejmowany od obrazu przytarczyc i tarczycy celem uwydatnienia przytarczyc [1,2].

Optymalną parą radiofarmaceutyków dla subtrakcyjnej scyntygrafii przytarczyc jest  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI (metoksy-izo-butolo-izonitryl znakowany technetem) i  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (nadtechnecjan sodu) do wyznakowania tarczycy.

Stosowane są również  $^{123}\text{I}$  do wyznakowania tarczycy i  $^{201}\text{Tl}$  lub  $^{99m}\text{Tc}$  – tetrofosmin w celu lokalizacji przytarczyc [1,2]. W metodzie subtrakcyjnej  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI ma wyższą czułość w stosunku do  $^{201}\text{Tl}$  (87% vs 71%) i daje obrazy wyższej jakości [3–5]. Jednakże

głównym ograniczeniem w stosowaniu chlorku talu ( $^{201}\text{Tl}$ ) w Polsce jest brak dostępu do preparatu. W przypadku  $^{123}\text{I}$ , oprócz względów ekonomicznych wymagany jest nawet kilkugodzinny odstęp czasu pomiędzy podaniem radiofarmaceutyku a obrazowaniem pacjenta, co stało się bezpośrednią przyczyną wyeliminowania preparatu z zastosowania w scyntygrafii subtrakcyjnej przytarczyc [1].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  – MIBI po podaniu dożylnym niespecyficznie gromadzi się w mitochondrium tkanek mięśniowych (serca, wątroby, nerek oraz w mniejszym stopniu w śliniankach i tarczycy). Mechanizm gromadzenia się związku w przytarczycach jest prawdopodobnie związany z obecnością kwasochłonnych leukocytów w chorobowo zmienionym gruczole [3,5,6,7].

Scyntygrafia przytarczyc z zastosowaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – MIBI jest rekomendowanym badaniem w diagnostyce pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc [1,8]. W diagnostyce lokalizacyjnej przed planowanym zabiegiem chirurgicznym scyntygrafia przytarczyc jest metodą z wyboru, a w celu zwiększenia czułości i specyficzności proponowane są różne techniki badania, zwłaszcza technika SPECT lub z zastosowaniem urządzeń hybrydowych [1–3,5]. Metoda „podwójnego znacznika” może być szczególnie użyteczna w przypadku, gdy gruczoł przytarczyczny nie zatrzymuje MIBI, a z tarczycy znacznik jest wolno wymywany [5]. W praktyce klinicznej scyntygrafia subtrakcyjna przytarczyc może być wystarczająca w diagnostyce wtórnej nadczynności przytarczyc. W przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc z większą korzyścią kliniczną należy stosować badanie „pojedynczego znacznika” z zastosowaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – MIBI poszerzone o badanie techniką SPECT lub SPECT/CT [1,2,5].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. –

Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury. Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowanie (General Purpose).

W przypadku badań małych dzieci możliwe jest stosowanie kolimatora powiększającego, np. „pinhole”.

Gamma kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe realizacja powyższej procedury radiologicznej wymaga pracowni izotopowej klasy co najmniej III. Ponadto na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenie, w którym odbywają się badania, powinno spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie rejestracji danych podczas badania może utrudnić prawidłowe wyznaczenie zarysu tarczycy i przytarczyc, co w znacznym stopniu może wpłynąć na subtrakcję właściwych pól.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Hindie Ě.; 2009 EANM parathyroid guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36/2009, s.1201-1216;
- 2) ACR-SNM-SPR Practice guideline for the performance of parathyroid scintigraphy, Revised 2009 (Resolution 16), Strona internetowa American College of Radiology;
- 3) McBiles M.; Sestamibi parathyroid imaging, Seminars in Nucl Med, 3/1995, s.221-234;
- 4) Geatti O.; Parathyroid scintigraphy, Q J Nucl Med and Mol Imaging 43/1999, s.207-216;
- 5) Palestro C.J.; Radionuclide imaging of the parathyroid glands, Semin Nucl Med 2005, s.266-276;
- 6) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: Technetium-labelled MIBI  $^{99m}\text{Tc}$ , Biokinetic model, ICRP Publication 80;
- 7) Melloul M.;  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance, Eur J Nucl Med 28/2001, s.209-213;
- 8) Weber C.J.; Value of technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery, Surgery 114/1993, s.1011-1018;
- 9) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 10) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia przytarczyc-metoda subtrakcyjna – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{99m}\text{Tc}$  – MIBI (sestamibi) jest lipofilnym, jednowartościowym kationowym związkami izonitrylowym, który biernie dyfunduje przez błonę komórkową. Po podaniu dożylnym  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI jest szybko wypłukiwany z krwi i wychwytywany głównie przez tkanki mięśniowe (gromadzony w mitochondriach) takich narządów jak serce, wątroba, nerki i w mniejszym stopniu ślinianki i tarczycy. Wydzielanie znacznika z ustroju odbywa się

głównie przez układ dróg wątrobowych do przewodu pokarmowego oraz w mniejszym stopniu przez nerki. Większa część podanego radiofarmaceutyku jest wydzielona z ustroju w ciągu 48h.

## 2. Dane dozymetryczne.

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Ściany pęcherza	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Powierzchnia kości	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mózg	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Piersi	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,010	0,32
Przewód pokarmowy					
Żołądek	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Jelito cienkie	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Okrężnica	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
ULI	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
LLI	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Serce	0,063	0,0082	0,012	0,018	0,023
Nerki	0,036	0,043	0,059	0,085	0,045
Wątroba	0,011	0,014	0,021	0,030	0,039
Płuca	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,044
Mięśnie	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,026
Przelyk	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,019
Jajniki	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,034
Trzustka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,021
Szypik kostny	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,023
Ślinianki	0,014	0,017	0,022	0,015	0,045
Skóra	0,031	0,0041	0,0064	0,0098	0,038
Śledziona	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Jądra	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Grasica	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tarczycza	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Macica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Pozostałe narządy	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

**Radiofarmaceutyk:**

Podwójny znacznik:

- 1)  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ;
- 2)  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI;

**Izotop:** $^{99m}\text{Tc}$  w postaci nadtechnecjanu sodu otrzymany z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ,**Preparat:**

MIBI ([tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi (I)),

**Preparatyka:**Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI technetem –  $^{99m}\text{Tc}$ ,**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:**
    - $^{99m}\text{TcO}_4^-$  : od 60 do 100 MBq,
    - $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: od 150 do 300 MBq (dzieci odpowiednio mniej);
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 20 minut po podaniu  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , następnie  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI jest podawane po 5 minut od rozpoczęcia akwizycji bez zmiany pozycji pacjenta,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
  - f) **projekcje:** przednia (anterior),
  - g) **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub niskoenergetyczny ogólnego stosowania (LHGP);
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Badanie techniką subtrakcyjną (projekcja przednia anterior):
    - Faza I: badanie statyczne:*
      - **zakres obrazowania:** okolica szyi,
      - **okno energetyczne:**  $140\text{keV} \pm 15\%$ ,
      - **macierz obrazowa:**  $128 \times 128$ ,
      - **zoom:** 3.20 (dla kolimatora równoległo otworowego),
      - **czas projekcji:** 5 minut lub 50000 zliczeń (dla projekcji statycznej należy uzyskać minimalnie 50000 zliczeń);
    - Faza II: badanie dynamiczne:*
      - **zakres obrazowania:** okolica szyi,
      - **macierz obrazowa:**  $128 \times 128$ ,
      - **okno energetyczne:**  $140\text{keV} \pm 15\%$ ,
      - **zoom:** 3.20 (dla kolimatora równoległo otworowego),
      - **czas projekcji:** 5 minut,
      - **liczba projekcji:** 7;

*Faza III: badanie statyczne:*

- **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
- **macierz obrazowa:** 128x128,
- **okno energetyczne:** 140keV±15%,
- **zoom:** 3.20 (dla kolimatora równoległo otworowego),
- **czas projekcji:** 5 minut lub 100000 zliczeń (dla projekcji statycznej należy uzyskać minimalnie 100000 zliczeń).

**5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena wzrokowa uzyskanych obrazów scyntygraficznych całego ciała i obrazów planarnych opiera się na interpretacji diagnostycznej zwiększonego gromadzenia znacznika w okolicy szyi i śródpiersia.

**6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wzrokowa ocena zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku po wykonaniu subtrakcji obrazów (okolice szyi i śródpiersia). W przypadku uwidocznienia patologicznego ogniska gromadzenia znacznika, należy podać jego przybliżoną lokalizację.

O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych z pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Fuzja zewnętrzna obrazów scyntygraficznych z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego może być trudna do interpretacji ze względu na ograniczenia techniczne związane z prawidłowym nałożeniem obrazów.

**7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, bądź na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby jak najlepiej uwidocznić ogniska patologicznego gromadzenia radiofarmaceutyku.

**24. Scyntygrafia przytarczyc – badanie dwu-fazowe**

Część ogólna

**1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie nieprawidłowości w obrębie gruczołu przytarczycznego.

**2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak  
dr n. med. inż. Wioletta Lenda-Tracz

**3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

**4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie w diagnostyce:

- 1) pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowanej występowaniem zwykle pojedynczego gruczolaka przytarczyc o często ektopowym umiejscowieniu;
- 2) wtórnej nadczynności przytarczyc czyli przerostu przytarczyc będącej konsekwencją chronicznej hipokalcemii w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (szczególnie u pacjentów dializowanych), nieprawidłowego wchłaniania żołądkowo-jelitowego, krzywicy (u dzieci) oraz na skutek przyjmowania leków powodujących obniżenie wchłaniania wapnia przez jelita;
- 3) raka przytarczyc.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

W opisywanej technice badania radiofarmaceutyk podawany jest tylko raz, stąd w nomenklaturze można spotkać określenie metoda „pojedynczego znacznika” (izotopu) [1,2]. Podany radiofarmaceutyk gromadzi się zarówno w tkance tarczycowej, jak i w obrębie przytarczyc. Strategia badania polega na wykorzystaniu faktu, że znacznik znacznie szybciej jest wymywany z tkanki tarczycowej niż z chorobowo zmienionego gruczołu przytarczycznego, stąd obrazowanie pacjenta odbywa się w różnych punktach czasowych (15 minut – 4h) po podaniu radiofarmaceutyku, co umożliwia uwidocznienie chorobowo zmienionej tkanki przytarczycowej [1,2,3].

Optymalnym radiofarmaceutykiem dla dwu-fazowego badania scyntygrafii przytarczyc jest metoksy-izo-butolo-izonitryl znakowany technetem ( $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI).

W celu lokalizacji przytarczyc zastosowanie miał również  $^{201}\text{Tl}$  [1, 2]. Jednakże ze względu na wyższą jakość obrazów, bardziej pomyślną dozymetrię i lepszą dokładność,  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI błyskawicznie zastąpił w zastosowaniu  $^{201}\text{Tl}$  i stał się radiofarmaceutykiem z wyboru [3,4]. Głównym ograniczeniem w stosowaniu chlorku talu ( $^{201}\text{Tl}$ ) w Polsce jest brak dostępu do preparatu.

Po podaniu dożylnym  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI niespecyficznie gromadzi się w mitochondrium tkanek mięśniowych (serca, wątroby, nerek oraz w mniejszym stopniu w śliniankach i tarczycy). Mechanizm gromadzenia się związku w przytarczycach jest prawdopodobnie związany z obecnością kwasochłonnych leukocytów w chorobowo zmienionym gruczole [3, 5 - 7].

Scyntygrafia przytarczyc z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI jest rekomendowanym badaniem w diagnostyce pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc [1,8]. W diagnostyce lokalizacyjnej, przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, scyntygrafia przytarczyc jest metodą z wyboru w detekcji gruczolaka, badanie dwu-fazowe wykazuje wysoką czułość porównywalną z badaniem wykonanym techniką SPECT [5,9,10]. Techniki tomograficzne dostarczają dodatkowych informacji topograficznych o umiejscowieniu zmiany względem innych struktur anatomicznych. Stąd zaleca się, aby badanie dwufazowe wesprzeć badaniem wykonanym techniką SPECT, a jeśli to możliwe z wykorzystaniem systemów hybrydowych SPECT/CT

[1–3,5,9–11]. Za największą zaletę badania SPECT/CT uważa się różnicowanie lokalizacji przytarczyc między dolnym a dolno-tylnym umiejscowieniem gruczołu (w bruździe tchawiczo-przełykowej) [10].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Nie stwierdzono medycznych przeciwwskazań do wykonania powyższej procedury diagnostycznej. Istotne organiczne mogą wynikać jedynie z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.



## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby – wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury.

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowanie (General Purpose).

W przypadku badań małych dzieci możliwe jest stosowanie kolimatora powiększającego, np. „pinhole”.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury. Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie rejestracji danych podczas badania może utrudnić interpretację uzyskanych wyników.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Hindie É.; 2009 EANM parathyroid guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 36/2009, s.1201-1216;
- 2) ACR-SNM-SPR Practice guideline for the performance of parathyroid scintigraphy, Revised 2009 (Resolution 16), Strona internetowa American College of Radiology;
- 3) Palestro CJ.; Radionuclide imaging of the parathyroid glands, Semin Nucl Med 2005, s.266-276;

- 4) Coakley AJ.;  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi – a new agent for parathyroid imaging, Nucl Med Commun 10/1989, s.791-794;
- 5) McBiles M.; Sestamibi parathyroid imaging, Seminars in Nucl Med 3/1995, s.221-234;
- 6) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: Technetium-labelled MIBI  $^{99m}\text{Tc}$ . Biokinetic model, ICRP Publication 80;
- 7) Melloul M.;  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance, Eur J Nucl Med 28/2001, s.209-213;
- 8) Weber C.J., Vansant J.; Value of technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery, Surgery 114/1993, s.1011-1018;
- 9) Billotey C.; Advantages of SPECT in technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy, J Nucl Med 37/1996, s.1773-1778;
- 10) Lavelly WC.; Comparison of SPECT/CT, SPECT and planar imaging with single and dual-phase  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi parathyroid scintigraphy, J Nucl Med 48/2007, s.1084-1089;
- 11) Clark PB.; Detection of intrathyroid parathyroid adenoma using single photon emission CT  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi scintigraphy and CT, AJR Am J Roentgenol 184/2005, s.16-18;
- 12) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 13) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia przytarczyc-badanie dwu-fazowe** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{99m}\text{Tc}$  – MIBI (sestamibi) jest lipofilnym, jednowartościowym kationowym związkami izonitrylowym, który biernie dyfunduje przez błonę komórkową. Po podaniu dożylnym  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI jest szybko wypłukiwany z krwi i wychwytywany głównie przez tkanki mięśniowe (gromadzony w mitochondriach) takich narządów jak serce, wątroba, nerki i w mniejszym stopniu ślinianki i tarczyca. Wydzielanie znacznika z ustroju odbywa się głównie przez układ dróg wątrobowych do przewodu pokarmowego oraz w mniejszym stopniu przez nerki. Większa część podanego radiofarmaceutyku jest wydzielona z ustroju w ciągu 48h.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Ściany pęcherza	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Powierzchnia kości	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mózg	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Piersi	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,010	0,32
Przewód pokarmowy					

<b>Żołądek</b>	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
<b>Jelito cienkie</b>	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
<b>Okreżnica</b>	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
<b>ULI</b>	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
<b>LLI</b>	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
<b>Serce</b>	0,063	0,0082	0,012	0,018	0,023
<b>Nerki</b>	0,036	0,043	0,059	0,085	0,045
<b>Wątroba</b>	0,011	0,014	0,021	0,030	0,039
<b>Płuca</b>	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,044
<b>Mięśnie</b>	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,026
<b>Przelyk</b>	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,019
<b>Jajniki</b>	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,034
<b>Trzustka</b>	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,021
<b>Szpik kostny</b>	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,023
<b>Ślinianki</b>	0,014	0,017	0,022	0,015	0,045
<b>Skóra</b>	0,031	0,0041	0,0064	0,0098	0,038
<b>Śledziona</b>	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
<b>Jądra</b>	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
<b>Grasica</b>	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
<b>Tarczyca</b>	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
<b>Macica</b>	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
<b>Pozostałe narządy</b>	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

pojedynczy znacznik  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI,

#### Izotop:

$^{99m}\text{Tc}$  w postaci nadtechnecjanu sodu otrzymany z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Preparat:

MIBI ([tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi (I)),

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI technetem-  $^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:

- a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 500-740MBq  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
    - 15–20 minut po podaniu  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI,
    - 1,5–2h po podaniu – obraz opóźniony,
    - 4h po podaniu radiofarmaceutyku – obraz znacznie opóźniony (opcjonalnie; wówczas, gdy brak wizualnych różnic w pierwszych dwóch obrazach spowodowanych najprawdopodobniej zbyt słabym wymywaniem znacznika z tkanki tarczycowej),
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
  - f) **projekcje:** przednia (anterior) i skośna (opcjonalnie),
  - g) **kolimator:** niskoenergetyczny wysokorozdzielczy (LEHR) lub niskoenergetyczny ogólnego stosowania (LHGP);
- 2) parametry akwizycji:
- a) badanie dwufazowe (projekcja przednia anterior):

*Faza I: badanie statyczne:*

    - **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
    - **macierz obrazowa:** 128x128,
    - **okno energetyczne:** 140keV $\pm$ 15%,
    - **zoom:** 1.45 (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **czas projekcji:** 10 minut lub 500000 zliczeń (dla projekcji statycznej należy uzyskać minimalnie 500000 zliczeń);

*Faza II: badanie opóźnione:*

    - **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
    - **macierz obrazowa:** 128x128,
    - **okno energetyczne:** 140keV $\pm$ 15%,
    - **zoom:** 1.45 (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **czas projekcji:** 10 minut lub 500000 zliczeń (dla projekcji statycznej należy uzyskać minimalnie 500000 zliczeń);

*Faza III: badanie znacznie opóźnione (opcjonalnie):*

    - **zakres obrazowania:** okolica szyi i śródpiersia,
    - **macierz obrazowa:** 128x128,
    - **okno energetyczne:** 140keV $\pm$ 15%,
    - **zoom:** 1.45 (dla kolimatora równoległo otworowego),
    - **czas projekcji:** 10 min lub 500000 zliczeń (dla projekcji statycznej należy uzyskać minimalnie 500000 zliczeń).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocena wzrokowa uzyskanych obrazów scyntygraficznych całego ciała i obrazów planarnych opiera się na interpretacji diagnostycznej zwiększonego gromadzenia znacznika w okolicy szyi i śródpiersia.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Wzrokowa ocena zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku w okolicy szyi i śródpiersia. W przypadku uwidocznienia patologicznego ogniska gromadzenia znacznika należy podać jego przybliżoną lokalizację.

O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych z pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Fuzja zewnętrzna obrazów scyntygraficznych z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego może być trudna do interpretacji ze względu na ograniczenia techniczne związane z prawidłowym nałożeniem obrazów.

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, bądź na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby jak najlepiej uwidocznili ogniska patologicznego gromadzenia radiofarmaceutyku.

### **25. Badanie przytarczyc techniką SPECT**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie nieprawidłowości w obrębie gruczołu przytarczycznego, lokalizacja ektopowo położonych przytarczyc.

#### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med Anna Sowa-Staszczak,  
inż. Bogusław Głowa

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do następujących jednostek chorobowych:

- 1) pierwotna nadczynność przytarczyc;
- 2) wtórna nadczynność przytarczyc;
- 3) rak przytarczyc.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Scyntygrafii przytarczyc przypisuje się bardzo ważną rolę w diagnostyce obrazowej gruczolaka i raka przytarczyc [1,2]. Najpopularniejszym radiofarmaceutykiem stosowanym w badaniach patologicznych zmian przytarczyc jest  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI, który wychwytywany jest również przez prawidłową tkankę tarczycową oraz guzki tarczycy [1]. Aby ograniczyć błędy interpretacyjne podczas wykonywania scyntygrafii przytarczyc, wymagane jest zastosowanie jednej z dwóch metod. Pierwsza z nich to dwu-fazowa scyntygrafia przytarczyc, wykorzystująca zjawisko szybszego wypłukiwania radiofarmaceutyku z tarczycy niż przytarczyc [3]. Rejestracja po około 15 minut wczesnej fazy oraz po 2–3 godzinach fazy późnej umożliwia w sposób selektywny zobrazowanie gromadzenia się znacznika

w przytarczycach [2,4,5]. W związku z szybszym wypłukiwaniem się radiofarmaceutyku z tarczycy obecność ognisk wychwytu  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI po 2–3 godzinach od podania znacznika może przemawiać za selektywnym gromadzeniem się znacznika w przytarczycach. Należy pamiętać, że w części guzków tarczycy może występować przedłużona retencja  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI, co jest przyczyną wyników fałszywie dodatnich [1]. Drugą metodą jest podanie dwóch różnych radiofarmaceutyków, pierwszy z nich gromadzi się w tarczycy ( $^{123}\text{I}$  lub częściej  $^{99m}\text{Tc}$  – nadtechnecjan), a drugi ( $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI) w obydwu gruczołach: tarczycy i przytarczycach [1,5,6]. Tak powstałe obrazy (z  $^{99m}\text{Tc}$  – nadtechnecjan i  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI) za pomocą techniki komputerowej są odejmowane od siebie, a powstały scyntygram subtrakcyjny odzwierciedla wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI jedynie przez przytarczycę [2]. Klasyczną techniką rejestracji obrazu w tych metodach są projekcje planarne. Aby zwiększyć czułość badania zalecana jest technika SPECT. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu inaczej SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) jest techniką obrazowania umożliwiającą przestrzenne przedstawienie rozkładu radiofarmaceutyku w organizmie pacjenta [7]. W metodzie subtrakcyjnej SPECT stosowany jest jako uzupełnienie [8], a w metodzie dwu-fazowej technika SPECT często wypiera obrazowanie planarne [9]. Technika tomograficzna pozwala na precyzyjne zlokalizowanie patologicznych zmian, określa umiejscowienie zmiany względem innych struktur anatomicznych. Dotyczy to w szczególności zmian umiejscowionych głęboko w obrębie szyi lub w śródpiersiu. Według wielu autorów wprowadzenie dodatkowo techniki SPECT zwiększa czułość badania z 74–87% do 91–96% w porównaniu z zastosowaniem samego obrazowania planarnego [10–14]. Zastosowanie techniki SPECT umożliwia różnicowanie zmian w przednim i tylnym śródpiersiu, zwłaszcza w przypadku atypowej lokalizacji. Jest bardzo wartościowym źródłem informacji przy planowaniu zabiegu chirurgicznego, szczególnie z wykorzystaniem techniki śródoperacyjnej lokalizacji przytarczyc metodą izotopową [5, 9–10,15].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Nie ma przeciwwskazań do wykonania procedury. Istotne ograniczenia mogą wynikać z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby – wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki

nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią nie wymaga od niej zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera typu SPECT, lub SPECT/CT z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution), ogólnego zastosowania (General Purpose) lub typu pin-hole.

Gamma kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

O ile to możliwe, akwizycja badania techniką SPECT powinna zostać przeprowadzona z korekcją osłabienia promieniowania na podstawie badania CT, wykonanego po zakończonym badaniu SPECT, bez zmiany ustawienia pacjenta. Wykorzystanie systemów hybrydowych SPECT/CT jest użytecznym narzędziem w diagnostyce lokalizacyjnej patologicznego ogniska gromadzenia radiofarmaceutyku zarejestrowanego w badaniu SPECT.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza, także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.



Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) trudność w obrazowaniu małych zmian <300mg;
- 2) wyniki fałszywie dodatnie spowodowane przez: poruszenie się pacjenta, choroby tarczycy (zmiany wieloguzkowe w tarczycy);
- 3) wyniki fałszywie ujemne: rak przytarczyc nieczynny hormonalnie.

Badanie scyntygraficzne przytarczyc powinno być poprzedzone badaniem usg tarczycy.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Hindie E.; Parathyroid gland radionuclide scanning--methods and indications, Joint Bone Spine, 69/2002, s. 28-36;
- 2) Kettle A.G.; Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done?, Semin Nucl Med., 36/2006, s. 206-211;
- 3) Krysiak R., Okopień B.; Rak przytarczyc, Pol Merk Lek, 134/2007, XXIII, s. 145-150;
- 4) Akerstrom G.; Primary hyperparathyroidism, Curr Opin Oncol 16/2004, 1-7;
- 5) Mariani G.; Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery, J Nucl Med 44/2003, s.1443-1458;
- 6) Hindié E.; 2009 EANM parathyroid guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging 36/2009, s.1201-1216;
- 7) Rosenthal M.S.; Quantitative SPECT imaging: a review and recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council, J Nucl Med 36/1995, s. 1489-513;
- 8) Lavelly W.C.; Comparison of SPECT/CT, SPECT and planar imaging with single and dual-phase <sup>99m</sup>Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy, J Nucl Med 48/2007, s.1084-1089;

- 9) Lal G.; Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management, Trends Endocrinol Metab, 14/2003, s. 417-422;
- 10) Gotthardt M.; Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature, World J Surg 28/2004, s.100–107;
- 11) Arici C.; Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations?, Surgery 129/2001, s. 720-729;
- 12). Moka D.; Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas, Surgery 128/2000, s. 29-35;
- 13) Lorberboym M.; Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma, J Nucl Med 44/2003, s. 904-908;
- 14) Schachter P.P.; Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy, Arch Surg 139/2004, s. 433-437;
- 15) Mariani G.; Radioguided surgery: a comprehensive team approach, Springer Science, NY USA 2008;
- 16) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 17) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Badanie przytarczyc techniką SPECT – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

<sup>99m</sup>Tc - MIBI (sestamibi) jest lipofilnym, jednowartościowym kationowym związkami izonitrylowym, który biernie dyfunduje przez błonę komórkową. Po podaniu dożylnym <sup>99m</sup>Tc - MIBI jest szybko wypłukiwany z krwi i wychwytywany głównie przez tkanki mięśniowe (gromadzony w mitochondriach) takich narządów jak serce, wątroba, nerki i w mniejszym stopniu ślinianki i tarczycę. Wydzielanie znacznika z ustroju odbywa się głównie przez układ dróg wątrobowych do przewodu pokarmowego oraz w mniejszym stopniu przez nerki. Większa część podanego radiofarmaceutyku jest usuwana z organizmu w ciągu 48h.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci przy zastosowaniu <sup>99m</sup>Tc – MIBI [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Ściany pęcherza	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Powierzchnia kości	0,0082	0,01	0,016	0,021	0,038
Mózg	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Piersi	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,02
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,01	0,32
<b>Przewód pokarmowy:</b>					
Żołądek	0,0065	0,009	0,015	0,021	0,035
Jelito cienkie	0,015	0,018	0,029	0,045	0,08
Okreźnica	0,024	0,031	0,05	0,079	0,015
ULI	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17

<b>LLI</b>	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
<b>Serce</b>	0,063	0,0082	0,012	0,018	0,023
<b>Nerki</b>	0,036	0,043	0,059	0,085	0,045
<b>Wątroba</b>	0,011	0,014	0,021	0,03	0,039
<b>Płuca</b>	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,044
<b>Mięśnie</b>	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,026
<b>Przelyk</b>	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,019
<b>Jajniki</b>	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,034
<b>Trzustka</b>	0,0077	0,01	0,016	0,024	0,021
<b>Szypik kostny</b>	0,0055	0,0071	0,011	0,03	0,023
<b>Ślinianki</b>	0,014	0,017	0,022	0,015	0,045
<b>Skóra</b>	0,031	0,0041	0,0064	0,0098	0,038
<b>Śledziona</b>	0,0065	0,0086	0,014	0,02	0,034
<b>Jądra</b>	0,0038	0,005	0,0075	0,011	0,021
<b>Grasica</b>	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
<b>Tarczycza</b>	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
<b>Macica</b>	0,0078	0,01	0,015	0,022	0,038
<b>Pozostałe narządy</b>	0,0031	0,0039	0,006	0,0088	0,016
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	0,009	0,012	0,018	0,028	0,053

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{99m}\text{Tc}$  – MIBI,

#### Izotop:

Technet –  $^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Preparat:

MIBI ([tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi (I)),

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI technetem-  $^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** zalecane w scyntygrafii dwu-fazowej  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI 500 do 740MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
    - 15–20 minut po podaniu  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI,
    - 1,5–2h po podaniu - obraz opóźniony,
    - 4h po podaniu radiofarmaceutyku – obraz znacznie opóźniony (opcjonalnie; wówczas, gdy wynik badania podstawowego jest niejednoznaczny (z powodu

najprawdopodobniej zbyt wolnego usuwania znacznika z tkanki tarczycowej),

- d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** szyja i śródpiersie,
  - f) **kolimatory niskoenergetyczne;**
- 2) parametry akwizycji:
- a) Badanie SPECT:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 64x64 lub zalecane 128x128,
    - **rotacja detektora w kącie pełnym:** 360<sup>0</sup> (gamma kamera jednogłowicowa), 180<sup>0</sup> (gamma kamera dwugłowicowa),
    - **liczba projekcji:** 90–128 dla pełnego obrotu gamma kamery,
    - **czas jednej projekcji:** 10–25s,
    - **zalecana korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Dual Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik <sup>99m</sup>Tc 140kV±15% oraz okna korygującego kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku o szerokości ± 15%),
    - **zalecana korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT) lub z zastosowaniem uśrednionego współczynnika osłabiania metodą Chang’a (opcja dostępna w systemach SPECT).

W celu zwiększenia precyzyjnej lokalizacji zmiany wskazane wykonywanie badania za pomocą urządzeń hybrydowych SPECT/CT.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena wzrokowa zwiększonego gromadzenia znacznika na poziomie szyi i śródpiersia.

O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych z pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Fuzja zewnętrzna obrazów SPECT z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego może być pomocna w postępowaniu diagnostycznym.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków papierowych lub w formie elektronicznej). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby opisywane zmiany były widoczne.

## **26. Śródoperacyjna lokalizacja przysadki**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: lokalizacja zmienionych chorobowo przytarczyc w czasie zabiegu operacyjnego.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak  
inż. Bogusław Głowa

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie do następujących jednostek chorobowych:

- 1) nadczynność przytarczyc (gruczolak przytarczyc);
- 2) rak przytarczyc.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

W diagnostyce zmian w obrębie przytarczyc, szczególnie przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego, poza weryfikacją stanu czynnościowego tych gruczołów, ważne jest precyzyjne określenie ich lokalizacji. Scyntygrafia przytarczyc jest metodą z wyboru przedoperacyjnego określania położenia patologicznie zmienionych przytarczyc [1]. W niektórych przypadkach jednak lokalizacja śródoperacyjna zmienionych chorobowo przytarczyc bywa bardzo trudna. Pomocna staje się wówczas śródoperacyjna detekcja przytarczyc z użyciem radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI. Zastosowanie sondy pozwala na znaczne ograniczenie zakresu operacji a w konsekwencji zmniejsza uraz pooperacyjny i pozostawia niewielką bliznę [2]. Do korzystnych skutków zastosowania tej metody zalicza się również skrócenie czasu operacji, znieczulenia, hospitalizacji pacjenta, co wiąże się z obniżeniem kosztów leczenia [3].

Pionierem śródoperacyjnej detekcji przytarczyc za pomocą sondy śródoperacyjnej (ang. Gamma Probe) był Norman i wsp. [4–7]. Zaproponowany protokół polegał na podaniu  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI o aktywności 740 do 925 MBq, wykonaniu badania według procedury scyntygrafii dwu-fazowej, a następnie przeprowadzeniu operacji z zastosowaniem sondy – 1,5–3 godziny po podaniu radiofarmaceutyku [4,5,8].

Inną koncepcję protokołu zaproponował Rubello i Mariani . Kilka dni przed operacją pacjent miał wykonywaną scyntyografię subtrakcyjną wraz z USG. Operację planowano tydzień później.  $^{99m}\text{Tc}$  – MIBI o małej aktywności (37 MBq) podawano na sali operacyjnej 10 minut przed operacją [9–16].

Procedura śródoperacyjnej detekcji przytarczyc jest zalecana u pacjentów z wysokim, ogniskowym wychwytem radiofarmaceutyku, bez towarzyszącego znaczącego gromadzenia w tarczycy [9]. Przydatność omawianej metody wykazano również przy reoperacji nawracającej/ utrzymującej się nadczynności przytarczyc oraz w przypadku podejrzenia ektopowej lokalizacji gruczolaka [17]. Niektórzy autorzy jednocześnie z lokalizacją przytarczyc za pomocą sondy śródoperacyjnej wykonują oznaczenie poziomu PTH w krwi żyłnej [8].

### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Realizacja procedury nie wymaga zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe. W tym przypadku nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution), lub ogólnego zastosowania (General Purpose).

Gamma kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Śródoperacyjna sonda scyntylicyjna o cylindrycznym, małych wymiarów (średnica: 0,5 - 1,5cm) kryształ scyntylicyjnym CsI (TI) lub CdTe.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) trudność w obrazowaniu małych zmian <300mg;
- 2) wyniki fałszywie dodatnie spowodowane przez: poruszenie się pacjenta, choroby tarczycy (zmiany guzkowe w tarczycy).

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Przeprowadzenie procedury wymaga ścisłej współpracy między zespołem zakładu medycyny nuklearnej i oddziałem chirurgicznym.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Kuzdak K.; Techniki minimalnie inwazyjne w chirurgii endokrynologicznej – przegląd piśmiennictwa, Postępy Nauk Medycznych 1/2006, s.5-8;
- 2) Hindié E.; 2009 EANM parathyroid guidelines, Eur J Nucl Med Mol Imaging 36/2009, s.1201–1216;
- 3) Ikeda Y.; Minimally invasive radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism, Ann Nucl Med 24/2010, s.233–240;
- 4) Norman J.; Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping, Surgery 122/1997, s.998–1004;

- 5) Norman J.; The technique of intraoperative nuclear mapping to facilitate minimally invasive parathyroidectomy, *Cancer Control* 4/1997, s.500–504;
- 6) Norman J.; Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results, *Am Surg* 64/1998, s.391–396;
- 7) Costello D.; Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy (MIRP), *Surg Clin North Am*, 8/1999, s.555–564;
- 8) Mariani G.; Radioguided surgery: a comprehensive team approach, Springer Science, NY USA 2008;
- 9) Mariani G.; Preoperative localisation and radioguided parathyroid surgery, *J Nucl Med* 44/2003, s.1443–1458;
- 10) Rubello D.; Controversies on minimally invasive procedures for radio-guided surgery of parathyroid tumors, *Minerva Endocrinol* 29/2004, s.189–193;
- 11) Rubello D.; Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low dose  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi protocol: multi-institutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS), *J Nucl Med.*, 46/2005, s.220–226;
- 12) Rubello D.; Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an attractive therapeutic option for elderly patients with primary hyperparathyroidism, *Nucl Med Commun* 25/2004, s.901-908;
- 13) Rubello D.; Role of gamma probes in performing minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: optimization of preoperative and intraoperative procedures, *Eur J Endocrinol* 149/2003, s.7–15;
- 14) Rubello D.; Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results, *Q J Nucl Med* 47/2003, s.129–138;
- 15) Rubello D.; Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas: a fair marriage, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30/ 2003, s.189–192;
- 16) Rubello D.; Optimization of preoperative procedures, *Nucl Med Commun* 24/2003, s.133–140;
- 17) Rubello D.; Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear procedures in patients with primary hyperparathyroidism, *Panminerv Med* 44/2002,s.99-105;
- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Śródoperacyjna lokalizacja przyszczyk – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{99m}\text{Tc}$  - MIBI (sestamibi) jest lipofilnym, jednowartościowym kationowym związkami izonitrylowym, który biernie dyfunduje przez błonę komórkową. Po podaniu dożylnym,  $^{99m}\text{Tc}$  - MIBI jest szybko usuwany z krwi i wychwytywany głównie przez mięśnie, wątrobę, nerki i w mniejszym stopniu przez ślinianki i tarczycę. Wydzielanie znacznika z ustroju odbywa się głównie przez układ dróg wątrobowych do przewodu pokarmowego oraz w mniejszym stopniu przez nerki. Większa część podanego radiofarmaceutyku jest usuwana z organizmu w ciągu 48h.

#### **2. Dane dozymetryczne.**



Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci przy zastosowaniu  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Ściany pęcherza	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Powierzchnia kości	0,0082	0,01	0,016	0,021	0,038
Mózg	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Piersi	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,02
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,01	0,32
<b>Przewód pokarmowy:</b>					
Żołądek	0,0065	0,009	0,015	0,021	0,035
Jelito cienkie	0,015	0,018	0,029	0,045	0,08
Okreźnica	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
ULI	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
LLI	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Serce	0,063	0,0082	0,012	0,018	0,023
Nerki	0,036	0,043	0,059	0,085	0,045
Wątroba	0,011	0,014	0,021	0,03	0,039
Płuca	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,044
Mięśnie	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,026
Przelyk	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,019
Jajniki	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,034
Trzustka	0,0077	0,01	0,016	0,024	0,021
Szpiak kostny	0,0055	0,0071	0,011	0,03	0,023
Ślinianki	0,014	0,017	0,022	0,015	0,045
Skóra	0,031	0,0041	0,0064	0,0098	0,038
Śledziona	0,0065	0,0086	0,014	0,02	0,034
Jądra	0,0038	0,005	0,0075	0,011	0,021
Grasica	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tarczycza	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Macica	0,0078	0,01	0,015	0,022	0,038
Pozostałe narządy	0,0031	0,0039	0,006	0,0088	0,016
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	0,009	0,012	0,018	0,028	0,053

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{99m}\text{Tc}$  – MIBI,

#### Izotop:

Technet -  $^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Preparat:

MIBI; tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi(I),

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania MIBI technetem- $^{99m}\text{Tc}$ ,

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej. W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy wykonać testy kontrolne, zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – analiza powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej – lub inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną danego radiofarmaceutyku.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych**

Badanie scyntygraficzne przed operacją należy wykonać zgodnie z procedurą dotyczącą scyntygrafii przytarczyc.

Badanie sondą śródoperacyjną.

Wykonuje się 60-90 minut od podania znacznika. Bezpośrednio przed operacją określa się za pomocą sondy obszar wyraźnie zwiększonej radioaktywności. Po zdefiniowaniu pola operacji sondę umieszcza się w bezpośrednim kontakcie z podejrzaną zmianą patologiczną, zlokalizowaną na podstawie pomiaru przezskórnego i rejestruje się liczbę zliczeń na sekundę. Po usunięciu zmiany chorobowej należy zmierzyć jej radioaktywność poza ciałem pacjenta, w celu potwierdzenia zwiększonego wychwytu znacznika. Następnie sondę należy ponownie przyłożyć do miejsca, z którego została usunięta zmiana, by ocenić pozostałą aktywność w łożu pooperacyjnej, celem wyznaczenia wartości referencyjnej.

#### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Bezpośrednia ocena radioaktywności mierzonej za pomocą sondy śródoperacyjnej.

#### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena wizualna uzyskanych obrazów scyntygraficznych opiera się na interpretacji diagnostycznej zwiększonego gromadzenia znacznika w okolicy szyi i śródpiersia.

Ocena ilościowa wyników uzyskanych z badania sondą śródoperacyjną polega na wyznaczeniu współczynnika guz/tło na podstawie zarejestrowanej liczby zliczeń na sekundę w usuniętej zmianie, poza ciałem pacjenta (guz) oraz liczby zliczeń w tarczycy/łożu po usuniętym gruczolaku przytarczyc (tło). Gdy wartość współczynnika guz/tło jest większa niż 20% zabieg chirurgiczny uważa się za doszczętny.

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wnioski-interpretację kliniczną.

### **27. Scyntygrafia rdzenia nadnerczy z zastosowaniem $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ MIBG**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie, ocena zaawansowania i monitorowanie leczenia guzów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych z zastosowaniem  $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$  MIBG.

#### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med Anna Sowa-Staszczak,  
inż. Bogusław Głowa

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

#### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie

Procedura ma zastosowanie do następujących jednostek chorobowych:

- 1) zespół pheochromocytoma/paraganglioma;
- 2) neuroblastoma;
- 3) ganglioneuroblastoma;
- 4) ganglioneuroma;
- 5) guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego;
- 6) rak rdzeniasty tarczycy;
- 7) rak z komórek Merckela (MCC);
- 8) zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2).

#### 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Rdzeń nadnerczy tworzą komórki chromochłonne wydzielające katecholaminy (adrenalinę i noradrenalinę). Od 1980 r. do obrazowania nieprawidłowości w rdzeniu nadnerczy stosuje się MIBG (meta-jodo-benzyl-guanidyna) znakowane  $^{131}\text{I}$  lub  $^{123}\text{I}$  [1]. Część niepromieniotwórcza tego radiofarmaceutyku jest kombinacją jodowanego benzylu i grup guanidynowych. Guanidyna jest analogiem guanetydyny. Radiofarmaceutyk jest wychwytywany przez komórki układu współczulnego. Mechanizm gromadzenia MIBG polega na aktywnym transporcie znacznika do komórek neuroendokrynnych przez transporter noradrenergiczny (hNET). Radiofarmaceutyk jest magazynowany w ziarnistościach neurosekrecyjnych. MIBG nie jest przyłączany do postsynaptycznych receptorów adrenergicznych i dlatego może być bezpiecznie podawany w dużych dawkach [2].

W celach diagnostycznych preferowanym ze względu na własności fizyczne jest stosowanie MIBG znakowanego  $^{123}\text{I}$  (niska energia promieniowania 159keV, fizyczny czas półrozpadu 13h, niższa dawka zaabsorbowana korzystniejsza z punktu widzenia ochrony radiologicznej, szczególnie istotna w diagnostyce dzieci). Jednak z uwagi na wysoki koszt produkcji  $^{123}\text{I}$  powszechniej stosowanym jest  $^{131}\text{I}$  (wysoka energia promieniowania 364keV, fizyczny czas półrozpadu 8,02 dnia, wyższa dawka zaabsorbowana – również ze względu na emisję promieniowania beta) [3]. MIBG znakowane  $^{123}\text{I}$  jest bardziej odpowiednie do obrazowania, szczególnie techniką SPECT/CT. Zastosowanie tego radiofarmaceutyku pozwala na podanie większej aktywności pacjentowi oraz skrócenia badania do 24 godzin. Zastosowanie  $^{131}\text{I}$  często wymaga wykonania późnych obrazów scyntygraficznych (nawet po 72 godzinach po podaniu znacznika) w celu uzyskania optymalnego stosunku guz/tło. MIBG znakowane  $^{131}\text{I}$  jest preferowane do oceny wychwyty w zmianie terapii chorobowej, jeśli planowane jest leczenie z wykorzystaniem tego znacznika (wymagania dozymetrii indywidualnej pacjenta). MIBG znakowane radiojodem może być również stosowane do oceny odpowiedzi na terapię (istotna intensywność wychwyty MIBG i ocena ilości ognisk wychwyty) [2,4].

Na prawidłowym obrazie scyntygraficznym po podaniu radiofarmaceutyku nadnercza nie uwidaczniają się, lub wychwyty znacznika jest śladowy. Stwierdza się gromadzenie znacznika w: śliniankach, sercu, wątrobie, śledzionie, jelitach, nerkach oraz pęcherzu moczowym. Za ogniska patologiczne uznaje się jedynie ogniska wysokiego wychwyty znacznika.

Czułość scyntyigrafii z użyciem MIBG znakowanego  $^{123}\text{I}$  ocenia się na 83–100%, a scyntyigrafii z użyciem MIBG znakowanego  $^{131}\text{I}$  – na 77–90%. Jest ona odpowiednio

mniejsza dla zmian zlokalizowanych pozanadnerczowo i/lub przerzutów guza pierwotnego [5,6]. Badanie to osiąga swoistość dla zmian w obrębie nadnerczy bliską 100% [7].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) rzadko radiofarmaceutyk może wywołać reakcje nietolerancji na jod u pacjentów uczulonych;
- 2) przyjmowanie niektórych leków wpływa na gromadzenie radiofarmaceutyku w ciele pacjenta. Przeprowadzenie badania wymaga ich odstawienia (odstawienie leków powinno być skonsultowane z lekarzem prowadzącym):
  - a) okres krótszy niż 24h przed planowanym badaniem: sympatykomimetyki (tj. dopamina, efedryna), beta 2 stymulatory,
  - b) okres krótszy niż 24–48h przed planowanym badaniem: blokery kanału wapniowego,
  - c) okres krótszy niż 48h przed planowanym badaniem: blokery neuronów adrenergicznych (tj. rezerpina),
  - d) okres krótszy niż 72h przed planowanym badaniem: kombinowane alfa/beta blokery (tj. labetalol),
  - e) okres krótszy niż 15 dni przed planowanym badaniem: alfa blokery.
- 3) ograniczenia mogą wynikać z zasad ochrony radiologicznej pacjenta narażonego na działanie promieniowania jonizującego.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Istotną grupą ryzyka są kobiety w ciąży. Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby – wykonanie testu ciążowego).

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Realizacja powyższej procedury radiologicznej u kobiety karmiącej piersią wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

##### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, typu SPECT lub SPECT-CT z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution) lub ogólnego zastosowania (General Purpose) w przypadku stosowania izotopu  $^{123}\text{I}$ , lub z kolimatorem wysokoenergetycznym równoległo otworowym (High Energy) w przypadku stosowania izotopu  $^{131}\text{I}$ .

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art.33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami, poza wymienionymi w punkcie „Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury”.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 2) trudności interpretacyjne badania i nieprawidłowa ocena wyniku może być związana z przeprowadzeniem badania przy nieodpowiednim przygotowaniu pacjenta, w szczególności po zbyt krótkim czasie od odstawienia leków wpływających na gromadzenie się MIBG.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zablokowania wychwytu radioaktywnego jodu przez tarczycę konieczne jest zastosowanie nasyconego roztworu jodku potasu (kapsułki, 130–170mg na dobę), płynu Lugola (stężenie 1%, 15–20 kropeł 2 razy dziennie). Podawanie związków stabilnego jodu należy rozpocząć 24 godziny przed podaniem znacznika i kontynuować w trakcie obrazowania przez 1–2 dni w przypadku MIBG znakowanego  $^{123}\text{I}$  oraz przez 2–3 dni w przypadku MIBG znakowanego  $^{131}\text{I}$ . Niewystarczające zablokowanie wychwytu radiojodu przez tarczycę prowadzi do zwiększenia narażenia na promieniowanie. W przypadku uczulenia pacjenta na jod można zastosować nadchloran potasu (400mg na dobę).

Wskazana jest również właściwa dieta – z wyłączeniem pokarmów zawierających komponentę katecholaminową, np. czekolada, sery pleśniowe (mogą interferować z wychwytem znakowanego MIBG).

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury radiologicznej.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Nakajo M.; The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-I123-iodobenzylguanidine (I-123 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy, *J Nucl Med*, 24/1983, s. 672 – 682;
- 2) Bombardieri E.; 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37/2010, s. 2436 – 2446;
- 3) Weber D.; MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, Society of Nuclear Medicine, New York 1989;
- 4) Ilias I.; A clinical overview of pheochromocytomas/paragangliomas and carcinoid tumors, *Nucl Med Biol*, 35/2008, s. 27-S34;
- 5) Van Der Horst-Schrivers A.N.; Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localizing pheochromocytomas – experience and metaanalysis, *Anticancer Res*, 26/2006, s. 1599 – 1604;
- 6) Ilias I.; Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma, *J Clin Endocrinol Metab*, 89/2004, s. 479 – 491;
- 7) Cleary S.; The norepinephrine transporter and pheochromocytoma, *Ann N Y Acad Sci*, 1073/2006, s. 263 – 269;
- 8) Bombardieri E.; 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37/2010, s. 2436-2446;
- 9) Olivier P.; Guideline for radioiodinated MIBG scintigraphy in children, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30/2003 s. 45-50;
- 10) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 11) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia rdzenia nadnerczy z zastosowaniem $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ MIBG – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Metajodobenzyloguanidyna znakowana  $^{123}\text{I}$  lub  $^{131}\text{I}$  gromadzi się przede wszystkim w wątrobie, śledzionie, gruczołach ślinowych, jak również w sercu i płucach. Prawidłowe nadnercza gromadzą  $^{123}\text{I}$  – MIBG i  $^{131}\text{I}$  – MIBG tylko w niewielkim stopniu. Ponad 60% radiofarmaceutyku zostaje wydalone z moczem po 24 godzinach.

## 2. Dane dozymetryczne.

Tabela 1: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci przy zastosowaniu  $^{123}\text{I}$ -MIBG [Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
<b>Powierzchnia kości</b>	0,0076	0,0093	0,015	0,023	0,045
<b>Piersi</b>	0,0062	0,0062	0,0098	0,016	0,03
<b>Nerki</b>	0,014	0,017	0,025	0,036	0,06
<b>Płuca</b>	0,016	0,023	0,032	0,048	0,091
<b>Jajniki</b>	0,008	0,01	0,016	0,026	0,047
<b>Jądra</b>	0,0054	0,0073	0,012	0,02	0,038
<b>Szpik kostny</b>	0,0092	0,012	0,017	0,025	0,045
<b>Tarczycza</b>	0,0042	0,0062	0,01	0,017	0,031
<b>Zdrowe nadnercza</b>	0,011	0,015	0,022	0,031	0,051
<b>Ściany pęcherza</b>	0,07	0,087	0,13	0,19	0,35
<b>Wątroba</b>	0,071	0,089	0,13	0,19	0,34
<b>Gruczoły ślinowe</b>	0,017	0,022	0,031	0,045	0,072
<b>Śledziona</b>	0,02	0,028	0,043	0,066	0,12
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	0,018	0,023	0,034	0,05	0,09

Tabela 2: Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci przy zastosowaniu  $^{131}\text{I}$ -MIBG [Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 1987].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
<b>Powierzchnia kości</b>	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
<b>Piersi</b>	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
<b>Nerki</b>	0,12	0,14	0,21	0,3	0,51
<b>Płuca</b>	0,19	0,28	0,39	0,6	1,2
<b>Jajniki</b>	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
<b>Jądra</b>	0,059	0,07	0,11	0,19	0,36
<b>Szpik kostny</b>	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
<b>Tarczycza</b>	0,05	0,065	0,11	0,18	0,35
<b>Zdrowe nadnercza</b>	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
<b>Ściany pęcherza</b>	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
<b>Wątroba</b>	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
<b>Gruczoły ślinowe</b>	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
<b>Śledziona</b>	0,49	0,69	1,1	1,7	3,2

<b>Macica</b>	0,8	0,1	0,16	0,26	0,48
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	0,2	0,26	0,4	0,61	1,1

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

- 1) Metajodobenzyloguanidyna -  $^{131}\text{I}$ ;
- 2) Metajodobenzyloguanidyna -  $^{123}\text{I}$ .

#### Preparatyka:

Radiofarmaceutyk jest przygotowany przez producenta, który ma obowiązek przeprowadzić kontrolę jakości przed wysłaniem do użytkownika. Nie jest konieczna kontrola jakości radiofarmaceutyku w zakładzie medycyny nuklearnej. Wymagany jest pomiar aktywności przed podaniem.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:**
    - $^{131}\text{I}$  – MIBG – 40MBq (dzieci odpowiednio mniej),
    - $^{123}\text{I}$  – MIBG – 400MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie (jeśli to możliwe, w ciągu 5 minut),
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
    - $^{131}\text{I}$  – MIBG – 24 i 48 godzin po iniekcji radiofarmaceutyku (opcjonalnie mogą być powtórzone po 72 godzinach),
    - $^{123}\text{I}$  – MIBG – między 20–24 godziną po iniekcji radiofarmaceutyku (mogą być powtarzane w następnych godzinach, nie później niż do 48 godziny),
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** całe ciało z szczególnym uwzględnieniem okolic nad-, śród- i podbrzusza,
  - f) **projekcje:** przednia (AP), tylna (PA), w zależności od potrzeb,
  - g) **kolimatory:** w zależności od zastosowanego izotopu promieniotwórczego. Dla  $^{131}\text{I}$  kolimatory wysokoenergetyczne, a dla  $^{123}\text{I}$  kolimatory niskoenergetyczne;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) badanie całego ciała:
    - **szybkość przesuwu:** 4–8cm/sekundę ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), 5–10cm/sekundę ( $^{123}\text{I}$  – MIBG),
  - b) badanie SPECT lub SPECT-CT (opcjonalnie):
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
    - **rotacja detektora w kącie pełnym:** 360<sup>0</sup> (gamma kamera jednogłowicowa), 180<sup>0</sup> (gamma kamera dwugłowicowa),
    - **liczba projekcji:** 60–64 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), 120–128 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) w pełnym kącie,
    - **czas jednej projekcji:** 40 sekund ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), 25–35 sekund ( $^{123}\text{I}$ -MIBG),
    - **zalecana korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Triple Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik  $^{131}\text{I}$  364kV±20% oraz okna korygujące kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku oraz powyżej szerokości ±20%),
    - **zalecana korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT);
  - c) badanie planarne okolic brzucha (opcjonalnie):



- **macierz obrazowa:** rozmiar 128 x 128 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), 256x256 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG),
  - **czas akwizycji:** >150000 zliczeń ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), około 500000 zliczeń lub 10 minut ( $^{123}\text{I}$ -MIBG),
- d) w celu zwiększenia precyzji lokalizacji zmiany można wykonać dodatkowo scyntyografię nerek  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA lub SPECT z tomografią komputerową na urządzeniach hybrydowych SPECT/CT.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Obraz uzyskany metodą akwizycji planarnej wymaga dobrania odpowiedniej skali barwnej, według sugestii lekarza nadzorującego badanie. Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie.

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena wzrokowa zwiększonego gromadzenia znacznika w rzucie nadnerczy i/lub w okolicy pozanadnerczowej, z uwzględnieniem fizjologicznego wychwytu znacznika w ciele pacjenta. O ile to możliwe, zaleca się interpretację obrazów uzyskanych za pomocą systemów hybrydowych SPECT/CT (możliwa dokładna lokalizacja zmiany). Fuzja zewnętrzna obrazów SPECT z obrazami strukturalnymi uzyskanymi metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego może być pomocna w postępowaniu diagnostycznym.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku, dla celów poglądowych, dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków papierowych lub w formie elektronicznej). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby opisywane zmiany były widoczne.

## **28. Scyntygrafia kory nadnerczy z zastosowaniem $^{131}\text{I}$ -Norcholesterolu**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: zobrazowanie zmian rozrostowych i/lub nieprawidłowości w zakresie czynności kory nadnerczy.

### **2. Autorzy.**

prof. dr hab. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, dr n. med. Anna Sowa-Staszczak,  
dr n. med. mgr inż. Wioletta Lenda-Tracz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Procedura ma zastosowanie w diagnostyce następujących schorzeń:

- 1) zespół Cushinga – diagnostyka różnicowa przyczyn nadmiernego wydzielania kortyzolu – różnicowanie między gruczolakiem, obustronnym przerostem i rakiem kory nadnerczy;
- 2) hiperaldosteronizm pierwotny (zespół Conna) – diagnostyka różnicowa przyczyn nadmiernego wydzielania aldosteronu – różnicowanie między gruczolakiem a obustronnym przerostem kory nadnerczy;
- 3) hiperandrogenizm – diagnostyka różnicowa przyczyn nadmiernego wydzielania androgenów – ocena pod kątem obecności guza lub obustronnego przerostu kory nadnerczy;
- 4) rak kory nadnerczy – lokalizacja zmian przerzutowych w przypadku rozsiewu nowotworowego, ocena ewentualnej wznowy miejscowej;
- 5) stan po usunięciu nadnercza (nadnerczy) z powodu nadmiernego wydzielania hormonów kory nadnerczy – ocena pozostałości/wznowy po leczeniu operacyjnym w przypadku utrzymywania się/nawrotu objawów i/lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych;
- 6) guzy położone w obrębie/ w okolicy nadnerczy, celem określenia ryzyka zmiany nowotworowej.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Cholesterol jest podstawową cząsteczką do produkcji hormonów steroidowych. Scyntygrafia kory nadnerczy z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu (analogu cholesterolu) dostarcza informacji zarówno na temat anatomii, jak i funkcji badanego narządu w oparciu o wychwyty radiofarmaceutyku przez czynną tkankę kory nadnerczy [1].

Po podaniu dożylnym radiofarmaceutyk łączy się z lipoproteinami o niskiej gęstości, które wiążą się następnie ze swoistymi receptorami obecnymi między innymi w komórkach wątroby oraz kory nadnerczy [1]. W komórkach kory nadnerczy  $^{131}\text{I}$ -norcholesterol ulega estryfikacji i jest magazynowany w wewnątrzkomórkowych kropelkach tłuszczu, ale nie jest dalej metabolizowany [1–4]. Powyższe właściwości stanowią podstawę wyboru znakowanego cholesterolu jako radiofarmaceutyku w obrazowaniu kory nadnerczy [1].  $^{131}\text{I}$ -norcholesterol umożliwia obrazowanie zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie zmian chorobowych w nadnerczach, a rozpoznanie opiera się głównie na stopniu wychwyty radiofarmaceutyku w nadnerczu [1, 5].

Badanie scyntygraficzne może być wykonane metodą planarną lub techniką SPECT (SPECT-CT) [6–8].

Badanie scyntygraficzne z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu charakteryzuje się wysoką swoistością (100%) oraz umiarkowaną czułością; dla zmian o wielkości powyżej 2cm czułość badania wynosi 70% [6,9].

Scyntygrafia nadnerczy z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu jest pomocna w diagnostyce różnicowej przyczyn zaburzeń czynności kory nadnerczy. W przypadku hiperkortyzmu pozwala na różnicowanie pomiędzy gruczolakiem i obustronnym przerostem kory nadnerczy, jak również złośliwą zmianą nowotworową [1,10,11]. W przypadku pierwotnego hiperaldosteronizmu czy hiperandrogenizmu badanie scyntygraficzne pozwala na różnicowanie pomiędzy gruczolakiem a obustronnym przerostem kory nadnerczy [1,10,12].

Za prawidłowy uznawany jest obustronny, symetryczny wychwyty radiofarmaceutyku w obrębie kory nadnerczy, widoczny od piątego dnia po podaniu radiofarmaceutyku [13]. Gruczolak kory nadnerczy charakteryzuje się wzmożonym jednostronnym wychwytem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu, widocznym zwykle przed upływem pięciu dni od podania radiofarmaceutyku [1,3,5,11,13]. Obustronnie zwiększony wychwyty radioznacznika jest związany z zaburzeniem czynności (nadczynnością) kory obu nadnerczy [1,2,14–15]. Stopień

wychwytu radiofarmaceutyku koreluje ze stopniem nadczynności hormonalnej kory nadnerczy [1,2,5]. Również w części przypadków dobrze zróżnicowanego pierwotnego raka kory nadnerczy obserwuje się wzmożony wychwyty radiofarmaceutyku [6,9]. Nieczynne hormonalnie zmiany złośliwe, jak również inne zmiany znajdujące się w obszarze kory nadnerczy, charakteryzują się wychwytem radiofarmaceutyku zbliżonym do obserwowanego w otaczającej prawidłowej tkance kory nadnerczy lub zmniejszeniem, a nawet całkowitym brakiem wychwytu w obrębie zajętego nadnercza [1,3,5,11].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

Glikokortykosteroidy, diuretyki, spironolakton, beta-blokery, alfa-blokery oraz blokery kanału wapniowego mogą wpływać na wynik badania scyntygraficznego. Dlatego nie powinno się ich stosować przed i w trakcie wykonywania badania [1,2,5,11,13,16,18].

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby – wykonanie testu ciążowego).

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Realizacja powyższej procedury wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią, co ujęto w przepisach wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

##### **Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, typu SPECT lub typu SPECT-CT z kolimatorem wysokoenergetycznym równoległo otworowym (High Energy) w przypadku stosowania izotopu <sup>131</sup>I.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami, poza wyszczególnionymi w części „Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury”.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji obrazu;
- 2) trudności interpretacyjne i nieprawidłowa ocena wyniku może być związana z przeprowadzeniem badania przy nieodpowiednim przygotowaniu pacjenta.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zablokowania wychwyty radioaktywnego jodu przez tarczycę konieczne jest zastosowanie nasyconego roztworu jodku potasu (100–200mg na dobę doustnie). Podawanie jodku potasu należy rozpocząć 24 godziny przed rozpoczęciem obrazowania i kontynuować w trakcie obrazowania przez około siedem dni. Niewystarczające zablokowanie wychwyty

<sup>131</sup>I przez tarczycę prowadzi do wizualizacji tarczycy, jak również do zwiększenia narażenia na promieniowanie [1,5,11,16].

Celem zmniejszenia nieswoistego wychwyty radiofarmaceutyku w przewodzie pokarmowym przez 2 dni przed pierwszym dniem obrazowania można zastosować łagodne środki przeczyszczające (np. bisakodyl 10mg) [1,2,5,11,17].

W przypadku podejrzenia pierwotnego hiperaldosteronizmu konieczne jest zastosowanie testu hamowania deksametazonem, w celu zwiększenia czułości scyntygrafii z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu. Deksametazon hamuje czynność zależnej od ACTH warstwy pasmowatej kory nadnerczy odpowiedzialnej za produkcję kortyzolu. Test z deksametazonem spełnia dwie zasadnicze role – przede wszystkim pozwala na różnicowanie pomiędzy przerostem a gruczolakiem kory nadnerczy, a ponadto zmniejsza ekspozycję na promieniowanie prawidłowego nadnercza. Deksametazon podaje się w dawce 0,5–1mg cztery razy dziennie zaczynając siedem dni przed podaniem radiofarmaceutyku i kontynuując do ostatniego dnia obrazowania [1,11–12].

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po przeprowadzeniu powyższej procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Kurtaran A.; Scintigraphic imaging of the adrenal glands, *Eur J Radiol*, 41/2002, s. 123 – 130;
- 2) Gross M.D.; Distinguishing benign from malignant euadrenal masses, *Ann Intern Med*, 109/1988, s. 34 – 41;
- 3) Arnaldi G.; Adrenal incidentaloma, *Braz J Med Biol Res*, 33/2000, s. 1177 – 1189;
- 4) Gross M.D.; Scintigraphic studies in adrenal hypertension, *Semin Nucl Med*, 19/1989, s. 122 – 143;
- 5) Gross M.D.; Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses, *J Nucl Med*, 35/1994, s. 1145 – 1152;
- 6) Ilias I.; The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods, *Endocr Relat Cancer*, 14/2007, s. 587 – 599;
- 7) Imperiale A.; Tomographic evaluation of [ $^{131}\text{I}$ ] 6beta-iodomethyl-norcholesterol standardised uptake trend in clinically silent monolateral and bilateral adrenocortical incidentalomas, *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 49/2005, s. 287 – 296;
- 8) Eriksson B.; Developments in PET for the detection of endocrine tumours, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19/2005, s. 311 – 324;
- 9) Maurea S.; Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using  $^{131}\text{I}$  norcholesterol or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumours, *Nucl Med Commun*, 23/2002, s. 951 – 960;
- 10) Gross M.D.; The adrenal scan: a current status report on radiotracers, dosimetry and clinical utility, *Nuclear Medicine Annual*, Freeman LM, Weissmann HS, Raven Press, New York 1980, s. 27 – 175;
- 11) Biersack H.J.; Endocrinological applications in nuclear medicine, *Semin Nucl Med*, 2/1995, s. 92 – 110;
- 12) Yen R.F.;  $^{131}\text{I}$ -6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results, *J Nucl Med*, 50/2009, s. 1631 – 1637;
- 13) Mayo-Smith W.W.; State-of-the-art adrenal imaging, *Radiographics*, 21/2001, s. 995 – 1012;
- 14) Freitas J.E.; Normal adrenal asymmetry: explanation and interpretation, *J Nucl Med*, 19/1975, s. 149 – 154;
- 15) Nocaudie-Calzade M.; Efficacy of iodine- $^{131}\text{I}$ -6 $\beta$ -metyl-iodo-19-norcholesterol

- scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronismus, Eur J Nucl Med, 26/1999, s. 1326 – 1332;
- 16) Gross M.D.; The role of pharmacological manipulation in adrenal cortical scintigraphy, Semin Nucl Med, 24/1981, s. 732 – 734;
- 17) Shapiro B.; Value of bowel preparation In adrenocortical scintigraphy with NP 59, J Nucl Med, 24/1983, s. 732 – 734;
- 18) Shapiro B.; Interference of spironolactone on adrenocortical scintigraphy and other pitfalls in the location of adrenal abnormalities in primary aldosteronismus, Clin Nucl Med, 19/1994, s. 441 – 445;
- 19) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 20) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia kory nadnerczy z zastosowaniem <sup>131</sup>I-Norcholesterolu – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Prawidłowy fizjologiczny wychwyty znacznika powinien być obserwowany symetrycznie obustronnie w obrębie kory nadnerczy (od piątego dnia po podaniu radiofarmaceutyku). Ponadto, obserwuje się również naturalne gromadzenie radiofarmaceutyku w wątrobie, pęcherzyku żółciowym, jelitach oraz nerkach, a także pęcherzu moczowym. U niektórych pacjentów nie dochodzi do uwidocznienia nadnerczy w trakcie badania. Wychwyty znacznika w zdrowych nadnerczach wynosi 0.07–0.3 % podanej dawki.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. 2009].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	1.0000	1.2000	1.7000	2.5000	4.4000
Pęcherz moczowy	0.5000	0.6400	0.9800	1.3000	1.8000
Śledziona	4.0000	5.8000	9.0000	14.0000	26.0000
Szpik	0.7400	0.8200	1.4000	2.7000	6.6000
Wątroba	2.4000	3.2000	4.9000	7.3000	14.0000
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0.4200	0.5500	0.8600	1.4000	2.7000

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

<sup>131</sup>I – norcholesterol,

##### **Preparatyka:**

Nie wymaga znakowania, dostarczany w postaci gotowej przez wytwórcę,

##### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany przez wytwórcę, zarejestrowany i dopuszczony do obrotu, nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury radiologicznej wymagane są:

- a) **aktywność radiofarmaceutyku:**  $^{131}\text{I}$  37–74MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie w powolnej iniekcji,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 72 godzinach od podaniu radiofarmaceutyku wielokrotnie do 14 dnia po iniekcji,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - e) **zakres obrazowania:** okolice nad-, śród- i podbrzusza,
  - f) **projekcje:** przednia (AP), tylna (PA),
  - g) **kolimator:** wysokoenergetyczny (HE);
- 2) parametry akwizycji:
- a) badanie SPECT lub SPECT-CT okolic brzucha:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
    - **zoom:** 1.23 dla dorosłych oraz 1.5–2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległego otworowego),
    - **rotacja detektora w kącie pełnym:**
      - 360<sup>0</sup> (gamma kamera jednogłowicowa),
      - 180<sup>0</sup> (gamma kamera dwugłowicowa),
    - **liczba projekcji:** 64 w pełnym kącie,
    - **czas jednej projekcji:** 40s,
    - **korekcja rozpraszania promieniowania:** zalecana metoda „Triple Energy Window” (główne okno energetyczne na fotopik  $^{131}\text{I}$  364keV±20% oraz okna korygujące kwanty pochodzące z rozpraszania Comptona poniżej okna fotopiku oraz powyżej o szerokości ±20%),
    - **korekcja pochłaniania promieniowania:** zalecana metoda z zastosowaniem mapy współczynników osłabiania promieniowania uzyskanej na podstawie CT (opcja dostępna w systemach hybrydowych SPECT/CT);
  - b) badanie planarne statyczne okolic brzucha:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128x128,
    - **okno energetyczne:** 364keV±20%,
    - **zoom:** 1.0 dla dorosłych oraz 1.5-2.0 w przypadku małych dzieci (dla kolimatora równoległego otworowego),
    - **ustawienia na czas lub liczbę zliczeń:** (10 min lub minimalnie 700000).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych

Obraz uzyskany metodą akwizycji planarnej wymaga dobrania odpowiedniej skali barwnej według sugestii opisującego specjalisty medycyny nuklearnej. Zaleca się stosowanie iteracyjnych metod rekonstrukcyjnych do przetwarzania obrazów SPECT. Parametry rekonstrukcji powinny być dobrane tak, aby uzyskać optymalną jakość obrazu według lekarza specjalisty oceniającego dane badanie.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Za prawidłowy uznawany jest obustronny, symetryczny wychwyty radiofarmaceutyku w obrębie kory nadnerczy, widoczny od piątego dnia po podaniu radiofarmaceutyku. Gruczolak kory nadnerczy charakteryzuje się wzmożonym jednostronnym wychwytem  $^{131}\text{I}$ -norcholesterolu, widocznym zwykle przed upływem pięciu dni od podania radiofarmaceutyku. Obustronnie wzmożony wychwyty radioznacznika jest związany z zaburzeniem czynności (nadczynnością) kory obu nadnerczy. Stopień wychwyty radiofarmaceutyku koreluje ze stopniem nadczynności hormonalnej kory nadnerczy. Również w części przypadków dobrze zróżnicowanego pierwotnego raka kory nadnerczy obserwuje się wzmożony wychwyty radiofarmaceutyku. Nieczynne hormonalnie zmiany złośliwe, jak również inne zmiany znajdujące się w obszarze kory nadnerczy, charakteryzują się

wychwytem radiofarmaceutyku zbliżonym do obserwowanego w otaczającej prawidłowej tkance kory nadnerczy lub zmniejszeniem, a nawet całkowitym brakiem wychwytu w obrębie zajętego nadnercza.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną.
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, ewentualnie na nośnikach CD/DVD). Obrazy scyntygraficzne powinny być tak opracowane, aby opisywane zmiany były widoczne.

## **29. Leczenie czerwienicy prawdziwej**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza: leczenie czerwienicy prawdziwej.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. M. Benke, prof. dr hab. med I. Kozłowicz-Gudzińska, mgr P. Ochman, mgr A. Sackiewicz-Słaby, mgr S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) Czerwienica prawdziwa (choroba Vaquez-Oslera, polycythemia vera);
- 2) procedura znajduje głównie zastosowanie w leczeniu:
  - a) nadkrwistości niepoddającej się leczeniu krwiopustami,
  - b) nadpłytkowości, gdy ilość płytek krwi  $> 1000 \times 10^9/L$ ,
  - c) pozaszpikowej hematopoezy z hipersplenizmem, zawałem śledziony, bólami śledziony lub brzucha,
  - d) świądu spowodowanego wysokim stężeniem kwasu moczowego, nie poddającego się innemu leczeniu,
  - e) chorych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo – zatorowych,
  - f) chorych na chorobę wieńcową z przeciwwskazaniami do częstych krwiopustów,
  - g) chorych, którzy nie tolerują lub nie są w stanie prawidłowo przyjmować zalecanych leków.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Czerwienica prawdziwa jest pierwotnym, postępującym schorzeniem zaliczanym do chorób rozrostowych szpiku. Cechuje się zwiększeniem liczby wszystkich elementów morfotycznych krwi oraz zwiększeniem całkowitej objętości krwi krążącej. Występuje głównie u osób po 60



roku życia, częściej u mężczyzn. Kryteria rozpoznania tego schorzenia są określone przez WHO.

Leczenie radioizotopowe czerwienicy prawdziwej fosforem-32 stosowane jest głównie u chorych powyżej 65-70 roku życia, lub gdy przewidywany okres przeżycia wynosi poniżej 5 lat.

Terapię radioizotopową można przeprowadzić po wykorzystaniu innych możliwości terapeutycznych (powtarzane krwiouputy, leczenie farmakologiczne).

Działanie terapeutyczne fosforu-32 stosowanego jako  $^{32}\text{P}$ -ortofosforan sodu ( $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ) polega na uszkodzeniu radiacyjnym komórek prekursorowych elementów morfotycznych krwi. Radioizotop ten jest czynnie wychwytywany przez komórki charakteryzujące się szybkimi podziałami i szybką syntezą białek oraz czynnie wbudowywany w cząsteczki kwasów nukleinowych, powodując zahamowanie nadmiernej proliferacji (rzadziej uszkodzenia strukturalne).

Po leczeniu  $^{32}\text{P}$  całkowita remisja występuje u około 60%–70% chorych, częściowa remisja u około 30% w pierwszym roku obserwacji.

W przypadku braku efektu terapeutycznego lub wznowy choroby leczenie  $^{32}\text{P}$  procedurę można powtarzać do uzyskania zadawalających parametrów hematologicznych

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

1) względne:

- a) kobiety w wieku rozrodczym,
- b) związane z parametrami hematologicznymi:
  - płytki krwi (PLT)  $<150 \times 10^9/\text{L}$ ,
  - krwinki białe (WBC)  $<2 \times 10^9/\text{L}$ ,
  - retikulocyty (RET)  $<0,2\%$ ,
- c) narastająca niewydolność nerek (GFR  $<30\text{ml}/\text{min}$ );

2) bezwzględne związane z ochroną przed promieniowaniem jonizującym:

- a) ciąża,
- b) karmienie piersią.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

Przed przystąpieniem do leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby – wykonanie testu ciążowego).

Leczenie powinno być podjęte tylko wtedy, gdy oczekiwane efekty lecznicze przewyższają potencjalne skutki uboczne.

Procedury nie stosuje się u chorych poniżej 16 roku życia.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Do leczenia czerwienicy prawdziwej przy użyciu  $^{32}\text{P}$  nie jest wymagana specjalistyczna aparatura

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej;
- 2) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza (także lekarza podstawowej opieki zdrowotnej). Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Leki zawierające estrogeny i androgeny mogą wpływać na metabolizm oraz retencję radioaktywnego fosforu ( $^{32}\text{P}$ ).

Chemioterapia z użyciem preparatów alkilujących może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej po leczeniu  $^{32}\text{P}$ .

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) wyznaczynienie radioizotopu może spowodować zmniejszenie efektu terapeutycznego oraz uszkodzenie tkanek miękkich w okolicy podania;
- 2) przedawkowanie substancji radioaktywnej może spowodować nadmierne napromieniowanie całego ciała, rzadziej oddziaływanie na komórki krwi.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W ciągu 48 godzin po iniekcji dożylniej  $^{32}\text{P}$  60% podanej radioaktywności wydalone jest z moczem. W tym okresie zalecane jest co najmniej dwukrotne splukiwanie toalety po użyciu oraz dokładne mycie rąk.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Przed leczeniem należy uzyskać zmniejszenie wartości hematokrytu do 42%–47%.

Bezpośrednio przed wykonaniem procedury:

- 1) konieczna identyfikacja chorego;
- 2) konieczna kontrola skierowania;
- 3) konieczne uzyskanie zgody pacjenta na leczenie.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Przez 4 miesiące po terapii izotopowej czerwonicy prawdziwej z użyciem  $^{32}\text{P}$  nie powinna być stosowana chemioterapia.

Celem oceny skuteczności leczenia wskazana jest kontrola parametrów hematologicznych po 4-6 tygodniach.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) „Leukemia and Hematosarcoma” Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: A randomized trial. *Br J Cancer* 1981; 44:75–80;
- 2) Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp.; Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *JCO* Feb 20, 2011;761-770;
- 3) Barbui T.; How to manage thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Oncol.* 2011 Nov;23(6):654-8;
- 4) Beer P.A., Erber W.N., Campbell P.J. i wsp.; How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2011 Feb 3;117(5):1472-82;
- 5) Berlin N.I.; Treatment of the myeloproliferative disorders with 32P. *Eur J Haematol.* 2000 Jul;65(1):1-7;
- 6) Björkholm M., Derolf A.R., Hultcrantz M. i wsp.; Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2410-5;
- 7) Camós M., Cervantes F., Montoto S. i wsp.; Acute lymphoid leukemia following polycythemia vera. *Leuk Lymphoma.* 1999 Jan;32(3-4):395-8;
- 8) Dillehay G.L., Ellerbroek N.A., Balon H. i wsp.; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology: Practice guideline for the performance of therapy with unsealed radiopharmaceutical sources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1299-307;
- 9) Ell P.J.; Gambhir SS (red): Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd ed (vol 1) Churchill Livingstone Edinburgh, London 2004;
- 10) Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. i wsp.; Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105(7):2664-2670;
- 11) Gilbert H.S.; Current management in polycythemia vera. *Semin Hematol.* 2001 Jan;38(1 Suppl 2):25-8;
- 12) Gilbert H.S.; Modern treatment strategies in polycythemia vera. *Semin Hematol.* 2003 Jan;40(1 Suppl 1):26-9;
- 13) Harrison C.; Rethinking disease definitions and therapeutic strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:129-34;
- 14) Henkin R.E., Del Rowe J.D., Grigsby P.W. i wsp.; ACR-ASTRO practice guideline for the performance of therapy with unsealed radiopharmaceutical sources. *Clin Nucl Med* 2011;36(8):e72-80;
- 15) International Commission on Radiological Protection: Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Ann ICRP.* 2004;34(2):v-vi,1-79;
- 16) Mettler F.A., Guiberteau M.J.; *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* 5th edition. Saunders Philadelphia 2005;
- 17) Nilsson S., Westlin J-E; Phosphorus-32 therapy in myeloproliferative disease. w: Ell PJ, Gambhir SS (red): Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Edinburgh: Churchill Livingstone 2004:403–5;
- 18) Roberts B.E., Smith A.H.; Use of radioactive phosphorus in haematology. *Blood Rev.* 1997 Sep;11(3):146-53;
- 19) Samuelsson J.; Survival in a patient with polycythaemia vera for over thirty years: implications for treatment decisions in younger patients. *Leuk Lymphoma.* 1998 Dec;32(1-2):195-8;

- 20) Shackett P.; Nuclear medicine technology: procedures and quick reference. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2008;
- 21) Tefferi A., Thiele J., Orazi A. i wsp.; Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 110:1092, 2007 © the American Society of Hematology;
- 22) Tefferi A.; Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2011 Mar;86(3):292-301;
- 23) Tennvall J., Brans B.; EANM procedure guideline for 32P phosphate treatment of myeloproliferative diseases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1324–1327;
- 24) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 25) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie czerwienicy prawdziwej** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Fosfor-32 jest biologicznym analogiem fosforu występującego w przyrodzie, będącym podstawowym budulcem kości.

W leczeniu stosowany jest jako ortofosforan sodu.

Po podaniu dożylnym radiofarmaceutyku biologiczny okres półtrwania ( $t_{1/2}$ )-czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejsza się do połowy wartości początkowej – wynosi około 12 godzin.

Z podanej aktywności 15% jest szybko wydalane z moczem, 15% akumuluje się w płynie międzykomórkowym, 40% w tkankach miękkich; 30% pozostaje trwale wbudowane w strukturę kości.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Izotop fosforu  $^{32}\text{P}$  emituje cząstki promieniowania beta ( $\beta^-$ ) o wysokiej energii ( $E_{\text{max}} 1,71\text{MeV}$ ).

Połowiczny czas rozpadu ( $t_{1/2}$ )  $^{32}\text{P}$  wynosi 14,29 dni.

Równoważnik dawki efektywnej dla dorosłych (70 kg/masy ciała) po podaniu  $^{32}\text{P}$ -ortofosforanu sodu wynosi 2,20mSv/MBq.

Dawka pochłonięta (mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci wg ICRP (Radiation dose to Patients from Radiofarmaceuticals Vol.18;1-4.1987) przedstawia tabela:

NARZĄD					
	Dorośli	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Kości	1,100	1,400	23,00	40,00	96,00
Szpik kostny	1,100	1,500	26,00	58,00	120,0
Piersi	0,920	0,920	1,600	2,600	5,400
Pęcherz moczowy	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Jelito cienkie	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Jelito grube	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Nadnercza	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Nerki	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400

Wątroba	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Płuca	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Jajniki	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Trzustka	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Śledziona	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Jądra	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Tarczycza	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
Macica	0,740	0,920	1,600	2,600	5,400
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>2,200</b>	<b>3,000</b>	<b>5,100</b>	<b>10,00</b>	<b>22,00</b>

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

Wodorofosforan (V) sodu  $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$

#### Izotop:

Fosfor-32 ( $^{32}\text{P}$ )

#### Preparat:

Ortofosforan sodu  $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ , roztwór do iniekcji

#### Preparatyka:

Radiofarmaceutyk dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

Przygotowanie zgodnie z instrukcją wytwórcy.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk dopuszczony do obrotu, zarejestrowany, przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, nie wymaga określania czystości radiochemicznej, radionuklidowej oraz sterylności i apirogenności.

### 4. Sposób przeprowadzenia leczenia.

- 1) w leczeniu czerwienicy prawdziwej wykorzystywane są dwa schematy dawkowania ortofosforanu sodu podawanego dożylnie:
  - a) 85MBq/metr<sup>2</sup> powierzchni ciała, do maksymalnej dawki jednorazowej 185MBq. Leczenie można powtarzać co 2 lata,
  - b) 111MBq, przy braku poprawy parametrów hematologicznych podanie po 3 miesiącach kolejnej dawki o 25% większej od dawki początkowej,
  - c) leczenie powinno być kontynuowane co 3 miesiące do uzyskania poprawy lub osiągnięcia dawki maksymalnej 259MBq.

### 5. Efekty leczenia.

Efekt terapeutyczny jest zadawalający, gdy uzyskana wartość hematokrytu wynosi mniej niż 47%, ilość krwinek białych i płytek krwi obniży się o 25% w stosunku do wartości wyjściowych.

Remisja choroby po leczeniu fosforem-32 może wynosić od kilku miesięcy do kilku lat.

### 6. Działania niepożądane.

Wczesnymi objawami niepożądanymi są leukopenia i trombocytopenia utrzymująca się od 4 do 6 tygodni po zastosowanym leczeniu.

Późnym objawem niepożądanym występującym u 2–15% chorych po leczeniu radioizotopowym fosforem-32 jest ostra białaczka szpikowa.

## **30. Radioimmunoterapia u chorych na chłoniaki**

Część ogólna

## **1. Cel procedury.**

Procedura lecznicza – radioimmunoterapia (RIT) u chorych na chłoniaki nieziarnicze (Non-Hodgkin Lymphoma (NHL))

## **2. Autorzy.**

dr n. med. M. Benke, prof. dr hab. med I. Kozłowicz-Gudzińska, mgr P. Ochman, mgr A. Sackiewicz-Słaby, mgr S. Budrewicz

## **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

## **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) chłoniaki nieziarnicze, grudkowe (NHL) posiadające na powierzchni komórek antygeny CD20, u dorosłych chorych.
  - a) postaci oporne na leczenie,
  - b) nawrót choroby po leczeniu rituximabem,
  - c) leczenie konsolidacyjne po remisji indukowanej leczeniem pierwszego rzutu.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Chłoniaki nieziarnicze są heterogenną grupą chorób nowotworowych spowodowanych klonalnym rozrostem układu limfoidalnego z różnych szczebli rozwoju limfocytów, głównie limfocytów B (86%), posiadających na swej powierzchni antygeny CD20. W trakcie dojrzewania komórek B, ekspresja antygeny CD20 pojawia się w trakcie rozwoju limfoblastów B (komórek pre-B), a zanika w końcowym etapie dojrzewania komórek B. Antygen CD20 nie jest złączony z powierzchni komórek ani nie jest przemieszczany (internalizowany) do jej wnętrza po związaniu z przeciwciałem.

Komórki chłoniaków są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego radioimmunoterapia (RIT) stanowi ważne ogniwo w leczeniu NHL. W RIT stosowane są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw specyficznym antygenom nowotworowym sprzężone z izotopem promieniotwórczym. Daje to korzyści w postaci selektywnego leczenia, umożliwiając terapię celowaną. Do leczenia chłoniaków nieziarniczych u dorosłych zarejestrowany jest w Polsce preparat Zevalin™. Zevalin to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG1 typu kappa (ibritumomab) swoiste dla antygeny CD20 komórek B na powierzchni prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytów B, połączone przez cząsteczkę tiuxetanu (MX-DTPA)

z izotopem itru ( $^{90}\text{Y}$ ). Zevalin łączy wybiórcze działanie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 ze skutecznością cytotoksycznego działania promieniowania beta. Wysoka energia itru-90 i jego zasięg do 5mm w tkankach miękkich wywołuje efekt „ognia krzyżowego” powodując radiolizę w otaczających komórkach nowotworowych, także tych nie związanych z przeciwciałem. Efekt ten jest korzystny w leczeniu nowotworów z niejednorodną ekspresją antygenów, rozległych oraz źle unaczynionych. W celu poprawy biodystrybucji Zevalinu. przed jego zastosowaniem, podawane jest dwukrotnie „zimne” przeciwciało anti-CD20 (rituximab). Dzięki takiej procedurze zmniejsza się liczba komórek CD20+ niezwiązanych z guzem (blokowanie receptorów) oraz zwiększa się wychwyty i działanie radiofarmaceutyku na komórki nowotworowe.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) radiofarmaceutyku nie powinno się podawać chorym, u których:

- a) więcej niż 25% szpiku kostnego objętych jest naciekiem komórek nowotworowych,
- b) wcześniej stosowano radioterapię obejmującą ponad 25% aktywnego szpiku kostnego,
- c) wcześniej przeszczepiono szpik kostny lub zastosowano komórki macierzyste,
- d) stwierdzono obniżone parametry hematologiczne:
  - płytki krwi (PLT)  $<100 \times 10^9/L$ ,
  - granulocyty obojętnochłonne  $<1,5 \times 10^9/L$ ;
- e) stwierdzono obecność nacieków NHL w mózgu, żołądku lub jądrach,
- f) stwierdzono nadwrażliwość na ibritumomab tiuxetan, rituximab, inne białka pochodzenia mysiego, chlorek itru,
- g) stwierdzono ciążę.

### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

Jeżeli zachodzi konieczność podjęcia terapii radioizotopowej u kobiety w wieku rozrodczym, należy wykluczyć ciążę. Leczenie powinno być podjęte tylko wtedy, gdy oczekiwane efekty lecznicze przewyższają potencjalne skutki uboczne.

Procedury nie stosuje się u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Do leczenia guzów chłoniaków nieziarnicznych z komórek B przy użyciu preparatu Zevalin™ nie jest wymagana specjalistyczna aparatura obrazowa.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Wykwalifikowana kadra medyczna zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 33d ust. 5 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe.

Przeszkolony w procedurze RIT personel: lekarz specjalista medycyny nuklearnej, pielęgniarka.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza specjalistę hematologa lub onkologa. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Preparatu nie można łączyć w strzykawce z innymi lekami.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi nie są znane.

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) wyznaczynienie leku może powodować miejscowe zapalenie i owrzodzenie skóry. W przypadku wyznaczynienia należy podać pozostały w strzykawce lek w inną żyłę;
- 2) przedawkowanie leku powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

U chorych, u których stosowano białka pochodzenia mysiego przed rozpoczęciem RIT należy wykonać testy na obecność przeciwciał przeciwko antygenom mysim (HAMA).

Trzy tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz 2-tygodnie po zakończeniu terapii nie wolno podawać czynników wzrostu takich jak G-CSF.

Ze względu na zwiększoną częstość występowania ciężkiej, przedłużonej neutropenii i trombocytopenii nie zaleca się stosowania RIT w ciągu 4 miesięcy po zastosowaniu schematów leczenia zawierających fludarabinę.

Z uwagi na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości infuzję leku należy przeprowadzać w warunkach bezpośredniego dostępu do sprzętu do resuscytacji, pod nadzorem lekarza – specjalisty medycyny nuklearnej.

W przypadku ciężkiej reakcji na podanie preparatu należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Radiofarmaceutyk, po przygotowaniu, wymaga kontroli jakości, zgodnie z wymaganiami producenta.

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania, przygotowaniu i przebiegu procedury:

- 1) bezpośrednio przed wykonaniem procedury:
  - a) konieczna identyfikacja chorego,
  - b) konieczna kontrola skierowania,
  - c) konieczne uzyskanie zgody pacjenta na leczenie;
- 2) przed podaniem radiofarmaceutyku chory powinien być dobrze nawodniony.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Po przeprowadzonej radioimmunoterapii chory pozostaje pod stałą opieką hematologiczną.

Po leczeniu należy co tydzień kontrolować morfologię i ilość płytek krwi aż do powrotu parametrów hematologicznych do wartości prawidłowych.

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez okres nie krótszy niż 12 miesięcy po zastosowanej terapii.

Mężczyźni mogą rozważyć zamrożenie nasienia przed planowanym leczeniem, gdyż RIT może mieć wpływ na płodność.

Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia oraz przez okres 12 miesięcy po leczeniu.

Ze względu na zmienioną odpowiedź humoralną nie zaleca się podawania jakichkolwiek szczepionek przez 6 miesięcy po leczeniu.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Baechler S., Hobbs R.F., Jacene H.A. i wsp.; Predicting Hematologic Toxicity in Patients Undergoing Radioimmunotherapy with <sup>90</sup>Y-Ibritumomab Tiuxetan or <sup>131</sup>I-Tositumomab. J Nucl Med 2010;51:1878-84;
- 2) Cheson B.D.; Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. Blood 2003;101:391-8;



- 3) Dearnley J.L.J., Pedley R.B.; Technological Advances in Radioimmunotherapy. *Clin Oncol* 2007;19:457-69;
- 4) Dillman R.O.; Radiolabeled anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3545-57;
- 5) Ell P.J., Gambhir S.S. (red); Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd ed (vol 1) Churchill Livingstone Edinburgh, London 2004;
- 6) Emmanouilides C.; Review of  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan as first-line consolidation radio-immunotherapy for B-cell follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Manag Res* 2009;2:131-36;
- 7) Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. i wsp.; New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447-52;
- 8) Goldsmith S.J.; Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med.* 2010 Mar;40(2):122-35;
- 9) Gregory S.A., Hohloch K., Gisselbrecht C. i wsp.; Harnessing the Energy: Development of Radioimmunotherapy for Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Oncologist* 2009;14(suppl 2):4-16;
- 10) Henry N. Wagner H.N., Wiseman G.A., Marcus C.S. i wsp.; Administration Guidelines for Radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma with  $^{90}\text{Y}$ -Labeled Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Nucl Med* 2002;43:267-272;
- 11) Hohloch K., Delaloye B.A., Windemuth-Kieselbach C. i wsp.; Radioimmunotherapy Confers Long-Term Survival to Lymphoma Patients with Acceptable Toxicity: Registry Analysis by the International Radioimmunotherapy Network. *J Nucl Med* 2011;52(9):1354-60;
- 12) Iagaru A., Mitra E.S., Ganjoo K. i wsp.;  $^{131}\text{I}$ -Tositumomab (Bexxar®) vs.  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab (Zevalin®) Therapy of Low-Grade Refractory/Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2010;12:198-203;
- 13) Illidge T., Morschhauser F.; Radioimmunotherapy in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:279-293;
- 14) Kylstra J.W., Witzig T.E., Huang M. i wsp.; Discriminatory power of the 111-indium scan ( $^{111}\text{In}$ ) in the prediction of altered biodistribution of radio-immunoconjugate in the  $^{90}\text{Y}$ -yttrium ibritumomab tiuxetan therapeutic regimen: Meta-analysis of five clinical trials and 9 years of post-approval safety data. *J Clin Oncol*: 2011;29(suppl; abstr 8048);
- 15) Lehnert M., Ludwig H., Zojer N.; Update on the rational use of  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan in the treatment of follicular lymphoma. *Onco Targets Ther* 2009;2:199-208;
- 16) Macklis R.M., Pohlman D.; Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma: a Review for Radiation Oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):833-841;
- 17) Minarik D., Sjögren-Gleisner K., Linden O. i wsp.;  $^{90}\text{Y}$  Bremsstrahlung Imaging for Absorbed-Dose Assessment in High-Dose Radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 2010;51:1974-78;
- 18) Morschauer F., Dreyling M., Rhatiner A. i wsp.; Rationale for Consolidation to Improve Progression-Free Survival in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Evidence. *Oncologist* 2009;14(suppl 2):17-29;
- 19) Schaefer N.G., Huang P., Buchanan J. i wsp.; Radioimmunotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma: Opinions of Nuclear Medicine Physicians and Radiation Oncologists. *J Nucl Med* 2011;52(5):830-8;
- 20) Shackett P.; Nuclear medicine technology: procedures and quick reference. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2008;

- 21) Sjögreen-Gleisner K., Dewaraja Y.K., Chiesa C. i wsp.; Dosimetry in patients with B-cell lymphoma treated with [(90)Y]ibritumomab tiuxetan or [(131)I]tositumomab. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr;55(2):126-54;
- 22) Skvortsova I., Popper B.A., Skvortsov S. i wsp.; Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res* 2005;46:241-8;
- 23) Song H., Sgouros G.; Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv*. 2011 Jan;8(1):26-44;
- 24) Tennvall J., Fischer M., Bischof Delaloye A. i wsp.; EANM procedure guideline of radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with 90Y-radiolabeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin®).  
<http://www.eanm.org/publications/guidelines/index.php?navId=37> (dostęp 2011-11-30)
- 25) Wiseman G.A., Leigh B., Erwin W.D. i wsp.; Radiation Dosimetry Results for Zevalin Radioimmunotherapy of Rituximab-Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 2002;94(4):1349-57;
- 26) Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F. i wsp.; Randomized controlled trial of yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;15;20(10):2453–63;
- 27) Witzig T.E.; Radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(4):655-68;
- 28) Zelenetz A.D.; Radioimmunotherapy for lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 1999;11:375–380;
- 29) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 30) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Radioimmunoterapia u chorych na chłoniaki** – część szczegółowa

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Zevalin jest radiofarmaceutykiem składającym się z przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (ibritumomab) połączonego poprzez cząsteczkę tiuxetanu z radioaktywnym itrem ( $^{90}\text{Y}$ ). Izotop itru-90 jest emitерem promieniowania beta (elektronów), o wysokiej energii 2,3MeV i zakresie oddziaływania w tkankach miękkich około 5mm (średnica 100-200 komórek). Ponieważ radioizotop  $^{90}\text{Y}$  tworzy stabilny kompleks z przeciwciałem (ibritumomab) biodystrybucja radioznacznika odpowiada biodystrybucji przeciwciała. Sprzężone przeciwciało cechuje się stałą powinowactwa (KD) do antygenu CD20 wynoszącą 14nM-18nM.

Przed radioimmunoterapią podaje się rituximab – „zimne” przeciwciało niezwiązane z radioizotopem. Powoduje to zablokowanie komórek CD20+ niezwiązanych z guzem, a tym samym zwiększenie swoistego efektu terapeutycznego przeciwciała związanego z  $^{90}\text{Y}$  (Zevalin<sup>TM</sup>).

Dane o dystrybucji znacznika w ustroju dotyczą pacjentów, którzy zgodnie z procedurą leczenia otrzymali we wlewie dożylnym rituximab w dawce 250mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Po dożylnym podaniu preparatu Zevalin znakowanego  $^{90}\text{Y}$  w dawce terapeutycznej, średnia skutecznego okresu półtrwania w surowicy krwi wynosi 28 godzin. Mediana wydalania radiofarmaceutyku z moczem wynosi 7,2% podanej aktywności w ciągu 7 dni.

### **2. Dane dozymetryczne.**

Izotop itru ( $^{90}\text{Y}$ ) emituje cząstki promieniowania beta ( $\beta^-$ ) o wysokiej energii ( $E_{\text{max}}$  2,28MeV).

Połowiczny czas rozpadu Y-90 wynosi 64,2 godziny (2,67 dnia).  
Dawka pochłonięta przez najbardziej narażone narządy wynosi:

Narząd	mGy/MBq	
	Mediana	Zakres
Śledziona	9,8	1,8 – 20,0
Wątroba	4,8	2,9 – 8,1
Ściana dolnego odcinka jelita grubego	4,7	3,1 – 8,2
Ściana górnego odcinka jelita grubego	3,6	2,0 – 6,7
Ściana serca	2,9	1,5 – 3,2
Płuca	2,0	1,2 – 3,4
Jądra	1,5	1,0 – 4,3
Jelito cienkie	1,4	0,8 – 2,1
Szypik kostny	1,3	0,6 – 1,8
Ściana pęcherza moczowego	0,9	0,7 – 1,3
Powierzchnia kości	0,9	0,5 – 1,2
Jajniki, macica	0,4	0,3 – 0,5
Nerki	0,1	0,0 – 0,3
Pozostałe narządy	0,3	0,2 – 0,5

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

<sup>90</sup>Y-ZEVALIN

#### Izotop:

Itr-90 (<sup>90</sup>Y) (Ytracis)

#### Preparat:

<sup>90</sup>Y- ibritumomab tiuxetan

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawu ibritumomab tiuxetan do znakowania izotopem Y-90.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowywany jest zgodnie z instrukcją wytwórcy; wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej metodą chromatografii cienkowarstwowej - ITLC-SG. Preparat może być podany choremu, gdy czystość radiochemiczna jest >95%.

Instrukcja kontroli jakości gotowego radiofarmaceutyku dołączona jest przez wytwórcę do każdego zestawu.

### 4. Sposób przeprowadzenia leczenia.

Zevalin może być podawany w warunkach ambulatoryjnych. Po zastosowaniu procedury choroby nie wymagają izolacji.

Zevalin podawany jest przez wenflon w powolnym, 10-minutowym wlewie dożylnym, według ustalonego protokołu.

7 lub 8 dni przed podaniem oraz w dniu podania Zevalinu chory otrzymuje wlew zimnego przeciwciała anti-CD20 - rituximabu w dawce 250mg/m<sup>2</sup> pow.ciała.

Do 4 godzin od wlewu rituximabu chory powinien otrzymać Zevalin.

Dawka leku podawana choremu zależna jest od ilości płytek krwi (PLT) i masy ciała:

- 1) przy poziomie PLT 100x10<sup>9</sup>/L – 149x10<sup>9</sup>/L wynosi 11,1MBq/kg masy ciała;
- 2) przy poziomie PLT >150x10<sup>9</sup>/L wynosi 14,8MBq/kg masy ciała.

Dawka maksymalna radiofarmaceutyku, którą chory może otrzymać wynosi 1184MBq.

Strzykawka z gotowym preparatem powinna być zabezpieczona przez osłonę z pleksiglasu. Nie należy stosować osłon ołowianych ze względu na promieniowanie hamowania

### **5. Efekty leczenia.**

Wskaźnik odpowiedzi (ORR) na RIT w zależności od typu histopatologicznego NHL wynosi 74-89%, w tym całkowitych remisji (CR) 30%-37%.

Po zastosowanej terapii czas wolny od progresji choroby wynosi średnio 38 miesięcy.

Po zastosowaniu RIT początek cytopenii w chłoniakach grudkowych o niskim stopniu złośliwości (FL) przypada na 3-4 tydzień po podaniu Zevalinu, a nadir występuje w 6-8 tygodniu. Tłumaczy się to bezpośrednim działaniem radioimmunoterapii na komórki macierzyste i czasem niezbędnym do ich odtworzenia. W chłoniakach z rozlanych dużych komórek B (DLBCL) leczonej Zevalinem cytopenia zaczyna się wcześniej (około 14 dnia) i trwa krócej. Najprawdopodobniej jest to związane z mniejszym niż w FL zajęciem szpiku kostnego i brakiem krążących we krwi komórek nowotworowych co zmienia biodystrybucję RIT.

### **6. Działania niepożądane.**

Przed planowaną radioimmunoterapią należy upewnić się, że ryzyko związane z promieniowaniem jest mniejsze niż ryzyko związane z samą chorobą.

Podanie Zevalinu po premedykacji rituximabem najczęściej powoduje:

- 1) toksyczność hematologiczną, ciężką i przedłużoną neutropenię, leukocytopenię, trombocytopenię, niedokrwistość, a nawet pancytopenię;
- 2) wzrost zapadalności na infekcje w trakcie pierwszych trzech miesięcy po leczeniu;
- 3) gorączkę, nudności, astenię, dreszcze;
- 4) reakcje śluzówkowo-skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, mogące wystąpić w ciągu kilku dni do kilku miesięcy po terapii.

Dostępne wyniki nie pozwalają określić jednoznacznie ryzyka wystąpienia wtórnego zespołu mieloblastycznego lub ostrej białaczki szpikowej po zastosowaniu preparatu Zevalin, tym bardziej, że wszyscy chorzy leczeni byli wcześniej lekami alkilującymi.

Zevalin™ może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

## **31. Tomografia PET z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (<sup>18</sup>F-FDG)**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: diagnostyka procesów chorobowych charakteryzujących się zwiększonym zużyciem glukozy.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. Bogdan Małkowski, dr n. med. Jolanta Kunikowska

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) choroby nowotworowe:

- a) pojedynczy guzek płuca,
  - b) niedrobnokomórkowy rak płuca, (z wyjątkiem raka oskrzelikowo-pęcherzykowego,
  - c) niedrobnokomórkowy rak płuca, w celu oceny resztkowej choroby po indukcyjnej chemioterapii,
  - d) chłoniak Hodgkina i chłoniaki typu Non-Hodgkin,
  - e) rak jelita grubego,
  - f) rak przełyku,
  - g) ocena patologicznej zmiany budzącej podejrzenie raka zlokalizowanej w trzustce lub w wątrobie,
  - h) rak gruczołu piersiowego,
  - i) czerniaki,
  - j) rak jajnika,
  - k) rak szyjki macicy,
  - l) nowotwory nabłonkowe głowy i szyi,
  - m) rak tarczycy,
  - n) podejrzenie przerzutów do kości,
  - o) planowanie radykalnej radioterapii o modulowanej intensywności wiązki, w celu oceny rozkładu żywotnych komórek nowotworowych, hipoksji lub proliferacji guza, jeżeli inne badania nie pozwalają na dokonanie takiej oceny,
  - p) nowotwory jądra,
  - q) rak pęcherza moczowego,
  - r) rak prącia,
  - s) mięsaki,
  - t) nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST),
  - u) przerzuty o nieznanym punkcie wyjścia, w celu lokalizacji guza pierwotnego;
- 2) choroby serca:
    - a) badanie w kierunku oceny żywotności mięśnia sercowego;
  - 3) choroby układu nerwowego:
    - a) padaczka lekooporna – lokalizacja ogniska padaczkorodnego,
    - b) diagnostyka chorób otępiennych;
  - 4) diagnostyka procesów zapalnych;
  - 5) diagnostyka stanów para-nowotworowych.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Badanie PET/CT wykonane za pomocą  $^{18}\text{F}$ FDG dostarcza informacji o rozkładzie aktywności metabolicznej glukozy.

Znaczniem najczęściej stosowanym w badaniach PET jest fluorodeoksyglukoza ( $^{18}\text{F}$ FDG) znakowana fluorem 18. Deoksyglukoza jest transportowana do komórek przez te same mechanizmy transportowe, a następnie ulega fosforylacji katalizowanej przez heksokinazy. Produkty tej reakcji gromadzą się w komórce i nie ulegają dalszym przemianom. [2,5]. Dzięki temu  $^{18}\text{F}$ FDG stosowana jest do obrazowania tkanek i narządów o zwiększonym metabolizmie glukozy, w tym również szeregu nowotworów. [2, 5, 12, 16].

Syntezę  $^{18}\text{F}$ FDG przeprowadza się przy pomocy automatycznego syntetyzera. Preparat uzyskuje się w postaci sterylnej, bezbarwnej, niepalnej roztworu do użycia w praktyce diagnostycznej. Badanym podaje się dawkę o radioaktywności od 400 do 700MBq w objętości około 5ml roztworu FDG i soli fizjologicznej. Dla oceny metabolizmu glukozy w organizmie ludzkim preferowane są techniki PET/CT i PET/MRI.

W listopadzie 2009 r. Komitet Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej opracował wytyczne do badania PET/CT przy użyciu (<sup>18</sup>F) FDG. Informacje zawarte w tym dokumencie dotyczą głównie diagnostyki chorób nowotworowych.

Badanie 18FDG PET/CT wykazuje większą czułość niż badanie tomografii komputerowej w:

- 1) diagnostyce pojedynczego guzka płuca;
- 2) ocenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc;
- 3) ocenie stopnia zaawansowania, kontroli leczenia i kontroli po leczeniu chłoniaka Hodgkina i chłoniaków typu non-Hodgkin;
- 4) ocenie stopnia zaawansowania i diagnostyce wznowy w raku jelita grubego;
- 5) ocenie stopnia zaawansowania, kontroli leczenia i diagnostyce wznowy raka przełyku;
- 6) ocenie charakteru zmian ogniskowych budzących podejrzenie choroby nowotworowej w wątrobie i trzustce. Badanie powinno być wykonane, jeżeli rozpoznanie innymi dostępnymi metodami jest niemożliwe;
- 7) ocenie stopnia zaawansowania raka piersi, w celu wykluczenia odległych przerzutów, przed planowanym leczeniem operacyjnym, jeśli wyniki innych badań są niejednoznaczne;
- 8) ocenie ognisk przerzutowych do pachowych węzłów chłonnych z ogniska o nieznanym położeniu i podejrzeniem ogniska pierwotnego w gruczole piersiowej;
- 9) ocenie stopnia zaawansowania czerniaka szczególnie u pacjentów z podejrzeniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, i przerzutów do narządów odległych;
- 10) ocenie stopnia zaawansowania, wznowy procesu chorobowego i kontroli leczenia u pacjentek z rakiem jajnika;
- 11) ocenie stopnia zaawansowania, wznowy choroby i kontroli leczenia u pacjentek chorych na raka szyjki macicy oraz raka trzonu macicy;
- 12) ocenie stopnia zaawansowania i kontroli leczenia i diagnostyce wznowy choroby nowotworowej u chorych na nowotwory pochodzenia nabłonkowego głowy i szyi;
- 13) diagnostyce ognisk przerzutowych raka tarczycy, jeśli obserwuje się zwiększone stężenie tyreoglobuliny, natomiast wynik badania scyntygraficznego całego ciała jest ujemny lub niejednoznaczny;
- 14) u chorych z podejrzeniem przerzutów do układu kostnego, jeśli inne badania nie pozwalają na lokalizację ogniska pierwotnego lub rozpoznania zmian przerzutowych;
- 15) u chorych, u których planowana jest radykalna radioterapia o modulowanej intensywności wiązki, w celu określenia rozkładu żywotnych komórek nowotworowych, hipoksji lub proliferacji guza. Badanie umożliwia bardziej precyzyjne dobranie obszaru i dawki promieniowania jonizującego, co umożliwia uzyskanie lepszych wyników prowadzonego leczenia;
- 16) ocenie stopnia zaawansowania choroby, kontroli leczenia i diagnostyce wznowy choroby nowotworowej u chorych na nowotwory jądra (z wyjątkiem dojrzałych potworniaków);
- 17) ocenie stopnia zaawansowania, kontroli leczenia i diagnostyki wznowy procesu nowotworowego u chorych na mięsaki;
- 18) ocenie stopnia zaawansowania, kontroli leczenia i diagnostyce wznowy u chorych na nowotwory wywodzące się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST);
- 19) diagnostyce ogniska pierwotnego u chorych z rozpoznaniem przerzutem nowotworowym.

Użycie tej techniki diagnostycznej pozwala na rozpoznanie ogniska pierwotnego u 30–40% pacjentów (u których metody konwencjonalne okazały się zawodne).

Oprócz diagnostyki chorób nowotworowych, badanie FDG PET/CT ma zastosowanie w diagnostyce schorzeń kardiologicznych i neurologicznych. Badanie 18FDG-PET wykazuje większą czułość niż konwencjonalne metody diagnostyczne w diagnostyce stanów paranowotworowych.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skanner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia rekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww.

ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe). lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania;
- 2) nieprawidłowe przygotowanie pacjenta do badania:
  - a) przyjmowanie posiłków w ciągu 6 godzin przed badaniem, stężenie glukozy w surowicy krwi powyżej 150mg %,
  - b) przyjmowanie insuliny,
  - c) znaczny wysiłek fizyczny przed badaniem.

Mogą uniemożliwić prawidłową interpretację badania.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

- 1) Przygotowanie pacjenta do badania:



- a) pacjent zgłasza się na badanie na czczo (co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku), o godzinie ustalonej podczas rejestracji,
- b) pacjent musi być nawodniony. Powinien wypić 0,5-0,75 litra czystej niegazowanej, bezzmakowej wody mineralnej,
- c) 1.5 godziny przed badaniem pacjent może przyjąć doustnie 40mg Propranonolu. Zażycie propranonolu jest możliwe przy braku przeciwwskazań lekarskich do terapii beta blokerami. Receptę wystawia lekarz kierujący. Podanie propranololu może zmniejszyć nieswoiste gromadzenie 18FDG w brunatnej tkance tłuszczowej,
- d) czas badania u chorych na cukrzycę powinien być wyznaczony indywidualnie, w zależności od sposobu leczenia. Glikemia w chwili podawania radiofarmaceutyku nie powinna przekraczać 150mg%,
- e) pacjentom nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży,
- f) czas konieczny na wykonanie badania wynosi około 3 godzin,
- g) po podaniu radiofarmaceutyku pacjent oczekuje na badanie około 1 godzinę w pozycji leżącej lub siedzącej, zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej oraz mówienia.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Gupta T., Master Z., Kannan S., Agarwal J.P., Ghosh-Laskar S., Rangarajan V., Murthy V., Budrukkar A.; Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Nov;38(11):2083-95;
- 2) Nuclear medicine imaging in dementia: a practical overview for hospitalists. Toney L.K., McCue T.J., Minoshima S., Lewis D.H.; Hosp Pract (Minneapolis). 2011 Aug;39(3):149-60;
- 3) F-18 FDG PET/CT in rectal carcinoma: where are we now? Grassetto G., Marzola M.C., Minicozzi A., Al-Nahhas A., Rubello D.; Clin Nucl Med. 2011 Oct;36(10):884-8;
- 4) Noninvasive and invasive staging of ovarian cancer: review of the literature. Fuccio C., Castellucci P., Marzola M.C., Al-Nahhas A., Fanti S., Rubello D.; Clin Nucl Med. 2011 Oct;36(10):889-93;
- 5) Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: A systemic review and meta-analysis. Lu Y.Y., Chen J.H., Liang J.A., Wang H.Y., Lin C.C., Lin W.Y., Kao C.H.; Eur J Radiol. 2011 Sep 5;
- 6) A systemic review of PET and biology in lung cancer. Kaira K., Oriuchi N., Sunaga N., Ishizuka T., Shimizu K., Yamamoto N.; Am J Transl Res. 2011 Aug 15;3(4):383-91;
- 7) Accuracy of FDG-PET in pre-operative staging of oesophageal cancer. Rutherford G.C.; Cancer Imaging. 2011 Oct 3;11:S179;
- 8) FDG-PET/CT of extranodal involvement in paediatric Hodgkin lymphoma. Bashir H., Maaz A.U., Saadullah M., Mian M., Faruqui Z.S., Nawaz M.K., Aftab K., Uddin N., Tariq M.; Cancer Imaging. 2011 Oct 3;11:S177-8;
- 9) 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Occult Primary Head and Neck Cancers - An Audit and Review of Published Studies. Wong W.L., Sonoda L.I., Gharpurhy A., Gollub F., Wellsted D.,

- Goodchild K., Lemon C., Farrell R., Saunders M.; *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Dec 17;
- 10) Effectiveness and Safety of 18F-FDG PET in the Evaluation of Dementia: A Review of the Recent Literature. Bohnen N.I., Djang D.S., Herholz K., Anzai Y., Minoshima S.; *J Nucl Med*. 2011 Dec 15;
  - 11) Meta-analysis Comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastasis in Patients with Lung Cancer. Chang M.C., Chen J.H., Liang J.A., Lin C.C., Yang K.T., Cheng K.Y., Yeh J.J., Kao C.H.; *Acad Radiol*. 2011 Dec 13;
  - 12) Role of Positron Emission Tomography in the Early Prediction of Response to Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Skoura E., Datsiris I.E., Platis I., Oikonomopoulos G., Syrigos K.N.; *Clin Lung Cancer*. 2011 Nov 30;
  - 13) Possible role of F18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis: preliminary evidence from a review of the literature. Bertagna F., Bisleri G., Motta F., Merli G., Cossalter E., Lucchini S., Biasiotto G., Bosio G., Terzi A., Muneretto C., Giubbini R.; *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Nov 26;
  - 14) Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Brennan M.E., Houssami N.; *Breast*. 2011 Nov 15;
  - 15) Diagnostic accuracy of (18) F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. Treglia G., Salsano M., Stefanelli A., Mattoli M.V., Giordano A., Bonomo L.; *Skeletal Radiol*. 2011 Nov 10;
  - 16) Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. Baba S., Abe K., Isoda T., Maruoka Y., Sasaki M., Honda H.; *Ann Nucl Med*. 2011 Dec;25(10):701-16;
  - 17) FDG-PET/CT in radiation treatment planning of head and neck squamous cell carcinoma. Arens A.I., Troost E.G., Schinagl D., Kaanders J.H., Oyen W.J.; *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Oct;55(5):521-8;
  - 18) Evidence-based Guideline Recommendations on the use of Positron Emission Tomography Imaging in Oesophageal Cancer. Wong R., Walker-Dilks C., Raifu A.; *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Sep 29;
  - 19) The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Brush J., Boyd K., Chappell F., Crawford F., Dozier M., Fenwick E., Glanville J., McIntosh H., Renehan A., Weller D., Dunlop M.; *Health Technol Assess*. 2011 Sep;15(35):1-192;
  - 20) Spectrum of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging findings of ovarian tumors. Kitajima K., Ueno Y., Maeda T., Murakami K., Kaji Y., Kita M., Suzuki K., Sugimura K.; *Jpn J Radiol*. 2011 Nov;29(9):605-8;
  - 21) 18F-fluorodeoxyglucose and 131I Radioguided Surgical Management of Thyroid Cancer. Francis C.L., Nalley C., Fan C., Bodenner D., Stack B.C.; Jr. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Sep 27;
  - 22) Interest of FDG-PET for lung cancer radiotherapy Thureau S., Mezzani-Saillard S., Modzelewski R., Edet-Sanson A., Dubray B., Vera P.; *Cancer Radiother*. 2011 Oct;15(6-7):504-8;
  - 23) Positron emission tomography in the diagnosis and treatment management of tuberculosis. Kosterink J.G.; *Curr Pharm Des*. 2011;17(27):2875-80;
  - 24) Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. Treglia G.,

- Mattoli M.V., Leccisotti L., Ferraccioli G., Giordano A.; *Clin Rheumatol.* 2011 Oct;30(10):1265-75;
- 25) Role of PET/CT in gynecological tumors based on the revised FIGO staging classification. Tsujikawa T., Tsuchida T., Yoshida Y., Kurokawa T., Kiyono Y., Okazawa H., Kimura H.; *Clin Nucl Med.* 2011 Sep;36(9):e114-8;
- 26) [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. Purz S., Mauz-Körholz C., Körholz D., Hasenclever D., Krause A., Sorge I., Ruschke K., Stiefel M., Amthauer H., Schober O., Kranert W.T., Weber W.A., Haberkorn U., Hundsdörfer P., Ehler K., Becker M., Rössler J., Kulozik A.E., Sabri O., Kluge R.; *J Clin Oncol.* 2011 Sep 10;29(26):3523-8;
- 27) FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. Robertson I.J., Hand F., Kell M.R.; *Breast.* 2011 Dec;20(6):491-4;
- 28) Value of PET/CT in the management of liver metastases, part 1. Sacks A., Peller P.J., Surasi D.S., Chatburn L., Mercier G., Subramaniam R.M.; *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Aug;197(2):W256-9;
- 29) Hybrid PET/CT in cancer imaging. Seppänen M., Kajander S., Kemppainen J., Minn H.; *Duodecim.* 2011;127(11):1117-27;
- 30) PET/CT imaging in infectious conditions. Israel O., Keidar Z.; *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jun;1228:150-66;
- 31) Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for head and neck cancers. Chu K.P., Le Q.T.; *Front Radiat Ther Oncol.* 2011;43:217-54;
- 32) 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. Patel C.N., Nazir S.A., Khan Z., Gleeson F.V., Bradley K.M.; *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):1225-33;
- 33) FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The diagnostic Role of Underlying Primary Disease. Ergül N., Cermik T.F.; *Int J Mol Imaging.* 2011;2011:318051;
- 34) Role of functional imaging in the management of lymphoma. Cheson B.D.; *J Clin Oncol.* 2011 May 10;29(14):1844-54. Epub 2011 Apr 11;
- 35) PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. Ambrosini V., Nicolini S., Caroli P., Nanni C., Massaro A., Marzola M.C., Rubello D., Fanti S.; *Eur J Radiol.* 2011 Mar 30;
- 36) PET and SPECT in brain tumors and epilepsy. Horkey L.L., Treves S.T.; *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Apr;22(2):169-84;
- 37) Cancers of the oral cavity and oropharynx: FDG PET with contrast-enhanced CT in the posttreatment setting. King K.G., Kositwattanarak A., Genden E., Kao J., Som P.M., Kostakoglu L.; *Radiographics.* 2011 Mar-Apr;31(2):355-73;
- 38) Utility of (18)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. Rosevear H.M., Williams H., Collins M., Lightfoot A.J., Coleman T., Brown J.A.; *Urol Oncol.* 2011 Mar 9;
- 39) Utility of (18)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. Rosevear H.M., Williams H., Collins M., Lightfoot A.J., Coleman T., Brown J.A.; *Urol Oncol.* 2011 Mar 9;
- 40) Unknown primary tumors. Natoli C., Ramazzotti V., Nappi O., Giacomini P., Palmeri S., Salvatore M., Landriscina M., Zilli M., Natali P.G., Tinari N., Iacobelli S.; *Biochim Biophys Acta.* 2011 Aug;1816(1):13-24;
- 41) Established, emerging and future applications of FDG-PET/CT in the uterine cancer. Kitajima K., Murakami K., Kaji Y., Sakamoto S., Sugimura K.; *Clin Radiol.* 2011 Apr;66(4):297-307;

- 42) Clinical applications of positron emission tomography in sarcoma management. Quak E., van de Luijngaarden A.C., de Geus-Oei L.F., van der Graaf W.T., Oyen W.J.; Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Feb;11(2):195-204;
- 43) Sarcoma. Ceysens S., Stroobants S.; Methods Mol Biol. 2011;727:191-203;
- 44) FDG-PET/CT in lymphoma. Juweid M.E.; Methods Mol Biol. 2011;727:1-19;
- 45) Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative  $^{131}\text{I}$  scan: review of the literature. Bertagna F., Biasiotto G., Orlando E., Bosio G., Giubbini R.; Jpn J Radiol. 2010 Nov;28(9):629-36;
- 46) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 47) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym większość radiofarmaceutyku jest szybko usuwana z przestrzeni naczyniowej ( $T_{1/2}$  mniej niż 1 minuta) i ulega biodystrybucji tkankowej ( $T_{1/2}$  do 1,5 godziny). Około 4% podanej aktywności gromadzi się w sercu, 8% w mózgu, 5% w wątrobie i 3% w płucach. Na wszystkie pozostałe tkanki przypada 80% podanej aktywności. Około 0.3 frakcji przypadającej na wszystkie pozostałe tkanki (80% podanej aktywności) zostaje wydalona z moczem ( $T_{1/2}$  12 min – 25% i  $T_{1/2}$  1,5 godziny – 75%) Obserwuje się również fizjologiczny wychwyty FDG przez brunatną tkankę tłuszczową zarówno u dzieci, jak i dorosłych; dodatkowo u dzieci stwierdza się gromadzenie 18FDG w grasicy i strefie wzrostowej kości.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Narzędem krytycznym – otrzymującym największą dawkę pochłoniętą w badaniu FDG-PET jest pęcherz moczowy, podobnie jak w większości badań PET z zastosowaniem radiofarmaceutyków znakowanych izotopem 18F. Wyjątkami są badania z zastosowaniem 18F-cholina – narzędem krytycznym są nerki i 18F-estradiol – narzędem krytycznym jest wątroba.

Dawki pochłonięte (**w mGy/MBq**) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

<b>Narząd</b>	<b>Osoba dorosła</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
Pęcherz moczowy	0,13	0,16	0,25	0,34	0,47
Serce	0,067	0,087	0,13	0,21	0,38
Mózg	0,038	0,039	0,041	0,046	0,063
Wątroba	0,021	0,028	0,042	0,063	0,12
Płuca	0,02	0,029	0,041	0,062	0,12
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0,019	0,024	0,037	0,056	0,095

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

**[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-2-deoksyglukoza – FDG**

Do badań PET

**Izotop:**

Fluor  $^{18}\text{F}$  - izotop pozytonowy o okresie półtrwania 109,771(20) minut

**Preparat:**

$^{18}\text{F}$  - fluoro- 2-deoxyglukoza (FDG)

Syntezę [ $^{18}\text{F}$ ]FDG przeprowadza się przy pomocy automatycznego syntetyzera. Preparat uzyskuje się w postaci sterylnej, bezbarwnej roztworu do użycia w praktyce diagnostycznej. Aktywność oraz objętość roztworu dla pacjenta dozowana jest automatycznie przez dyspenser.

**Kontrola jakości:**

Określenie czystości radiochemicznej zgodnie z Farmakopeą Polską VII – monografia 1325 – należy wykonać badania zarówno metodą HPLC, jak i TLC.

Czystość radionuklidowa – zarejestrować widmo promieniowania gamma stosując odpowiedni przyrząd np. wielokanałowy spektrometr gamma..

Jałowość - badanie jałowości roztworu do wstrzyknięć zgodne z wymaganiami podanymi w monografii 0125 w Farmakopei Polskiej VII.

Badanie w kierunku endotoksyn bakteryjnych - endotoksyny bakteryjne – mniej niż 175 IU/V, gdzie V jest największą zalecaną dawką w ml,

Badanie pH roztworu do wstrzyknięć - od 4,5 do 8,5.

Preparaty otrzymywane przez producenta nie wymagają kontroli jakości.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 5-7MBq/kg.cc. (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie, bezpośrednio po podaniu radioizotopu podaje się dożylnie 20mg Furosemidu celem zwiększenia wydalania nerkowego (opcjonalnie),
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 45-90 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głową. Przy badaniu OUN ręce ułożone wzdłuż ciała,
  - e) **zakres obrazowania:** od podstawy czaszki do połowy uda. W przypadkach wymagających dodatkowej akwizycji obszary głowy i kończyn;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Skaner PET:
    - akwizycja w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) Skaner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych .Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
  - c) Skaner MRI, zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję zjawiska pochłaniania oraz korekcję zjawiska rozproszenia.

## **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa)

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT lub PET/MRI powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historię choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) fizjologiczny rozkład znacznika,
  - d) anatomiczną lokalizację nieprawidłowego wychwytu  $^{18}\text{F}$ FDG,
  - e) intensywność wychwytu  $^{18}\text{F}$ FDG wyrażoną standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny wyników fałszywie dodatnich.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych należy dołączyć obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.

## **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) European. Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 2) Nucleophilic radiosynthesis of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-galactose from Talose triflate and biodistribution in a porcine model. Frisch K., Bender D., Hansen S.B., Keiding S., Sørensen M.; Nucl Med Biol. 2011 May;38(4):477-83;
- 3) Calculation of personal dose equivalent for positron-emitting radionuclides using Monte Carlo code EGS5. Kato T., Aoki K., Yokoyama S., Ejiri K., Minami K., Yashima H., Taniguchi A., Nakamura T., Hirayama H.; Radiat Prot Dosimetry. 2011 Jul;146(1-3):202-5;
- 4) Best practices: consensus on performing positron emission tomography-computed tomography for radiation therapy planning and for therapy response assessment. Blodgett T.; Semin Ultrasound CT MR. 2010 Dec;31(6):506-15;
- 5) Absorbed  $^{18}\text{F}$ FDG dose to the fetus during early pregnancy. Zanotti-Fregonara P., Jan S., Taieb D., Cammilleri S., Trébossen R., Hindié E., Mundler O.; J Nucl Med. 2010 May;51(5):803-5;
- 6) A novel approach for reduction of brown fat uptake on FDG PET. Agrawal A., Nair N., Baghel N.S. ; Br J Radiol. 2009 Aug;82(980):626-31 ;
- 7) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. ICRP. Ann ICRP. 2008;38(1-2):1-197;
- 8) The effect of renal failure on  $^{18}\text{F}$ FDG uptake: a theoretic assessment. Laffon E., Cazeau A.L., Monet A., de Clermont H., Fernandez P., Marthan R., Ducassou D.; J

Nucl Med Technol. 2008 Dec;36(4):200-2. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. J Nucl Med. 2001 Aug;42(8):1238-42.

## **32. Tomografia PET z zastosowaniem <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptydów**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie obecności receptorów somatostatynowych w obrębie zmian chorobowych.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. J.Kunikowska, dr n. med.B. Małkowski

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) w diagnostyce guzów neuroendokrynnych (NET) badanie PET/CT z zastosowaniem <sup>68</sup>Ga-DOTA- peptydów jest wskazane celem:
  - a) lokalizacji ogniska pierwotnego oraz wykrycia przerzutów (staging) [1-11],
  - b) monitorowaniu pacjentów z rozpoznaną chorobą w celu wykrycia nawrotu lub progresji choroby (restaging) [1-11],
  - c) określenia gęstości receptorów somatostatynowych [12,13],
  - d) kwalifikacji pacjentów z przerzutami nowotworowymi do terapii radioizotopowej z (z <sup>177</sup>Lu lub <sup>90</sup>Y-DOTA-peptydami) [12,13],
  - e) monitorowaniu odpowiedzi na leczenie (chirurgia, radioterapia, chemioterapia lub celowana radioizotopowa terapia receptorowa) [13];
- 2) guzy o wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych [1-8]:
  - a) guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP) (np.: rakowiak, gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, itp.),
  - b) guzy układu sympatykomimetycznego (guz chromochłonny, paraganglioma neuroblastoma i ganglioneuroma),
  - c) rak rdzeniasty tarczycy,
  - d) gruczolak przysadki,
  - e) rak z komórek Merkla,
  - f) drobnokomórkowy rak płuca;
- 3) guzy z niską ekspresją receptorów somatostatynowych:
  - a) rak piersi,
  - b) czerniak,
  - c) chłoniaki,
  - d) rak prostaty,
  - e) nie-niedrobnokomórkowy rak płuca,
  - f) mięsaki,
  - g) rak nerki,
  - h) zróżnicowany rak tarczycy,
  - i) gwiaździak,
  - j) oponiak. [14,15].

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Nowotwory neuroendokrynne wymagają interdyscyplinarnego podejścia diagnostycznego i leczniczego, z udziałem specjalistów wielu dziedzin medycyny, szczególnie endokrynologii, gastroenterologii, chirurgii, onkologii, pulmonologii, medycyny nuklearnej i patomorfologii. Należą one do heterogennej grupy rzadko występujących nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (diffuse endocrine system – DES).

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. W ostatnich latach wzrasta wykrywalność guzów NET [16]. Wskaźnik występowania tych nowotworów wynosi średnio 3 przypadki/100000 populację/rok [17-19]. Obecnie szacuje się, że schorzenie to dotyczy w Polsce około 150-200 pacjentów/rocznie.

Pomimo pochodzenia z tkanki endokrynej, około 80% tych guzów występuje w postaci nieczynnej hormonalnie. Obraz kliniczny guzów czynnych hormonalnie zależy od rodzaju wydzielanej substancji takiej jak insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) czy somatostatyna. Najczęściej są to objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania głównie serotoniny.

- 1) u chorych z podejrzeniem klinicznym NET powinno się wykonać oznaczenia:
  - a) stężenie chromograniny A (CgA),
  - b) stężenie specyficznych hormonów dla danego zespołu, uzależnione od prezentowanych przez pacjenta objawów klinicznych,
  - c) w rzadkich przypadkach, jeśli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych markerów dla danego zespołu i istnieje duże prawdopodobieństwo występowania guzów NET, można wykonać testy stymulacyjne.
- 2) po postawieniu podejrzenia procesu neuroendokrynnego ważne jest przeprowadzenie diagnostyki obrazowej.

Miejsce diagnostyki obrazowej w rozpoznawaniu NET:

- a) ocena rozległości choroby,
- b) ustaleniu punktu wyjścia choroby,
- c) ustalenie postępowania chirurgicznego,
- d) odpowiedź na postępowanie lecznicze,
- e) kwalifikacja do leczenia izotopowego;

Zróznicowany charakter guzów neuroendokrynych nie pozwala na wybór jednej metody diagnostycznej, stosowane są badania o charakterze czynnościowym i morfologicznym.

Zastosowanie badań radiologicznych (USG, TK, MR) pozwala wykryć ognisko pierwotne u 40-60% pacjentów, natomiast zmiany przerzutowe u około 80% chorych. Ze względu na zróznicowane umiejscowienie i możliwość odległych zmian przerzutowych, ważnym krokiem w diagnostyce NET stała się możliwość wykonania scyntygrafii receptorowej.

Zjawisko zwiększonej ekspresji receptorów dla peptydów regulujących czynność komórek, szczególnie towarzyszącej wybranym stanom chorobowym zostało odkryte stosunkowo niedawno. W latach 80-tych wykazano zwiększoną ekspresję receptorów dla somatostatyny w wyizolowanych tkankach nowotworowych niektórych typów nowotworów złośliwych, w tym nowotworów neuroendokrynych. Somatostatyna (SST) jest cyklicznym neuropeptydem, obecnym w neuronach oraz komórkach endokrynych, trzustki i przewodu pokarmowego. Naturalnie występująca somatostatyna jest bardzo niestabilna metabolicznie, dlatego w diagnostyce i terapii stosowane są bardziej stabilne, syntetyczne analogi [20,21], wykazujące wysokie powinowactwo do receptora [20,22,23].



Badanie ze znakowanymi analogami somatostatyny znajduje zastosowanie zarówno w diagnostyce guza pierwotnego, jak i zmian przerzutowych; pozwoliło na zwiększenie możliwości rozpoznawania zmiany pierwotnej do około 80% i zmian przerzutowych do około 90%. Większość tego typu nowotworów przebiega bezobjawowo, rozpoznawane są w stadium rozsiewu.

Odkrycie na komórkach nowotworów neuroendokrynych receptorów dla somatostatyny pozwoliło na zastosowania analogów somatostatyny w diagnostyce scyntygraficznej. Pierwszym komercyjnie dostępnym preparatem była pochodna octreotide znakowane  $^{111}\text{In}$  (Octreoscan)[24,25]. Ograniczeniem metody był długi czas badania (3 dni), i ograniczona zdolność rozdzielcza scyntygramów. Kolejnymi wprowadzonymi pochodnymi były analogi znakowane  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [26,27]. Umożliwiło to wyprodukowanie zestawów do znakowania w laboratorium radiochemicznym i znakowanie w dniu badania. Metoda ta okazała się znacznie skuteczniejsza [28,29]. Obecnie uważa się, że najlepszą czułość i swoistość wykazuje technika PET [30,31].

Podstawowym wskazaniem do zastosowania badania PET/CT po podaniu  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydów jest obrazowanie guzów neuroendokrynych (NET), które w większości przypadków wykazują wysoką gęstość receptorów somatostatynowych. W rzadkich przypadkach metoda preparaty stosowana jest do obrazowania guzów nie pochodzących z układu neuroendokrynnego, wykazujących jednak ekspresję receptorów dla somatostatyny.

Obecnie stosowanych jest kilka pochodnych somatostatyny znakowanych  $^{68}\text{Ga}$  różniących się powinowactwem do poszczególnych podtypów receptorów somatostatynowych.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LAN wiążą się z podtypem 2 receptora somatostatynowego, wykazują jednak różne powinowactwo dla innych podtypów receptorów SSTR [22]. W szczególności,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LAN wykazują również wysokie powinowactwo do receptora SSTR 3 i 5,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC wiąże się również z SSTR5 (choć z mniejszym powinowactwem niż DOTA-NOC).  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE wykazuje największe wśród wszystkich peptydów powinowactwo do receptora SSTR2. Badania wykazały lepsze właściwości farmakokinetyczne  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC i  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE w stosunku do radiofarmaceutyków znakowanych innymi radioizotopami [28,29, 32],

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Biorąc pod uwagę okres półrozpadu izotopu, przerwa w karmieniu powinna wynosić co najmniej 4 godziny. Nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu po zakończeniu procedury. Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Brak badań dotyczących skutków zastosowania  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydów w zależności od wieku. Jednakże, dawka pochłonięta jest mniejsza niż w przypadku scyntygrafii z zastosowaniem  $^{111}\text{In}$ -Octreoscanu.

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania odcinka o długości co najmniej 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia rekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W celu uniknięcia zablokowania receptora zaleca się przerwanie stosowania „zimnych” analogów somatostatyny długodziałających na 4-5 tyg przed badaniem i krótkodziałających na 72 godziny.

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się nawodnienie pacjenta.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury. Zaleca się ograniczenie kontaktów z kobietami ciężarnymi i małymi dziećmi w dniu badania.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D., Dobrozemsky G., Heute D., Uprimny C., Kovacs P., Von Guggenberg E., Bale R., Virgolini I.J.; 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):508-18;
- 2) Ambrosini V., Marzola M.C., Rubello D., Fanti S.; (68)Ga-somatostatin analogues PET and (18)F-DOPA PET in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):46-8;
- 3) Conry B.G., Papatheasiou N.D., Prakash V., Kayani I., Caplin M., Mahmood S., Bomanji J.B.; Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):49-57;

- 4) Kayani I., Bomanji J.B., Groves A., Conway G., Gacinovic S., Win T., Dickson J., Caplin M., Ell P.J.; Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and  $^{18}\text{F}$ -FDG. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2447-55;
- 5) Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P., Campana D., Montini G., Rubello D., Nanni C., Rizzello A., Franchi R., Fanti S.; Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Aug;35(8):1431-8;
- 6) Fanti S., Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P., Montini G., Allegri V., Grassetto G., Rubello D., Nanni C., Franchi R.; Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother*. 2008 Dec;62(10):667-71;
- 7) Kayani I., Conry B.G., Groves A.M., Win T., Dickson J., Caplin M., Bomanji J.B.; A comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009 Dec;50(12):1927-32;
- 8) Ambrosini V., Castellucci P., Rubello D., Nanni C., Musto A., Allegri V., Montini G.C., Mattioli S., Grassetto G., Al-Nahhas A., Franchi R., Fanti S.;  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun*. 2009 Apr;30(4):281-6;
- 9) Prasad V., Ambrosini V., Hommann M., Hoersch D., Fanti S., Baum R.P.; Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):67-77;
- 10) Putzer D., Gabriel M., Henninger B., Kendler D., Uprimny C., Dobrozemsky G., Decristoforo C., Bale R.J., Jaschke W., Virgolini I.J.; Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med*. 2009 Aug;50(8):1214-21;
- 11) Ambrosini V., Nanni C., Zompatori M., Campana D., Tomassetti P., Castellucci P., Allegri V., Rubello D., Montini G., Franchi R., Fanti S.; ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan 27;
- 12) Ugur O., Kothari P.J., Finn R.D., Zanzonico P., Ruan S., Guenther I., Maecke H.R., Larson S.M.; Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. *Nucl Med Biol*. 2002;29:147-57;
- 13) Gabriel M., Oberauer A., Dobrozemsky G., Decristoforo C., Putzer D., Kendler D., Uprimny C., Kovacs P., Bale R., Virgolini I.J.;  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2009;50:1427-34;
- 14) Klutmann S., Bohuslavizki K.H., Brenner W., Behnke A., Tietje N., Kröger S., Hugo H.H., Mehdorn H.M., Clausen M., Henze E.; Somatostatin receptor scintigraphy In postsurgical follow-up examinations of meningioma. *J Nucl Med*. 1998 Nov;39(11):1913-7;
- 15) Henze M., Dimitrakopoulou-Strauss A., Milker-Zabel S., Schuhmacher J., Strauss L.G., Doll J., Mäcke H.R., Eisenhut M., Debus J., Haberkorn U.; Characterization of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *J Nucl Med*. 2005 May;46(5):763-9;
- 16) Warner R.R.; Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology*. 2005;128:1668–84;

- 17) Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C., Jensen R.T., de Herder W.W., Thakker R.V., i inni; Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61–72;
- 18) Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.; A 5–decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934–59;
- 19) Hemminki K., Li X.; Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92:2204–10;
- 20) Reubi J.C., Waser B.; Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumors: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 May;30(5):781-93;
- 21) Bombardieri E., Maccauro M., De Deckere E., Savelli G., Chiti A.; Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S51-61;
- 22) Antunes P., Ginj M., Zhang H., Waser B., Baum R.P., Reubi J.C., Maecke H.; Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Jul;34(7):982-93;
- 23) Reubi J.C.; Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy *Endocr Rev.* 2003 Aug;24(4):389-427;
- 24) Olsen J.O., Pozderac R.V., Hinkle G., Hill T., O'Dorisio T.M., Schirmer W.J., Ellison E.C., O'Dorisio M.S.; Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (Octreoscan). *Semin Nucl Med.* 1995 Jul;25(3):251-61;
- 25) Briganti V., Sestini R., Orlando C. i inni ; Imaging of somatostatin receptors by indium-111-pentetreotide correlates with quantitative determination of somatostatin receptor type 2 gene expression in neuroblastoma tumors. *Clinical Cancer Res* 1997;3: 2385-2391;
- 26) Decristoforo C., Melendez-Alafort L., Sosabowski J.K., Mather S.J.; 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with 111In-octreotide. *J Nucl Med.* 2000 Jun;41(6):1114-9;
- 27) Hubalewska-Dydejczyk A., Szybiński P., Fröss-Baron K., Mikolajczak R., Huszno B., Sowa-Staszczak A.; (99m)Tc-EDDA/HYNIC-octreotate - a new radiotracer for detection and staging of NET: a case of metastatic duodenal carcinoid. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2005;8(2):155-6;
- 28) Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J., Maecke H.R., Hofmann M., Haberkorn U.; Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 42-48;
- 29) Buchmann I., Henze M., Engelbrecht S., Eisenhut M., Runz A., Schäfer M., Schilling T., Haufe S., Herrmann T., Haberkorn U.; Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Oct;34(10):1617-26;
- 30) Hofmann M., Maecke H., Börner R., Weckesser E., Schöffski P., Oei L., Schumacher J., Henze M., Heppeler A., Meyer J., Knapp H.; Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med.* 2001 Dec;28(12):1751-7;
- 31) Wild D., Schmitt J.S., Ginj M., Mäcke H.R., Bernard B.F., Krenning E., De Jong M., Wenger S., Reubi J.C.; DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Oct;30(10):1338-47;
- 32) Campana D., Ambrosini V., Pezzilli R., Fanti S., Maria A., Labate M., Santini D., Ceccarelli C., Nori F., Franchi R., Corinaldesi R., Tomassetti P.; Standardized Uptake

Values of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2010 Feb 11. 51(3): 353-359;

33) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);

34) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Tomografia PET z zastosowaniem $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydów – część szczegółowa**

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydy są szybko usuwane z krwi. Radioaktywny preparat, jak i jego nie radioaktywne metabolity są wykrywane w surowicy krwi oraz w moczu ciągu 4h.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA peptydy są szybko gromadzone w guzie (80% maksymalnego gromadzenia w ciągu 30minut). Gromadzenie znacznika w tkankach nie wykazujących ekspresji receptorów somatostatynowych jest niskie, co powoduje lepsze uwidocznienie zmian patologicznych [1,2]

Maksymalne gromadzenie radiofarmaceutyku w guzie obserwuje się 70±20 minut po iniekcji znacznika. Radioaktywność w nerkach zazwyczaj nie przekracza 50% radioaktywności w śledzionie. Preparat wydalany jest prawie całkowicie przez nerki [3]. U pacjentów z chorobami nerek wydalanie produktów radiofarmaceutycznych jest wolniejsze.

Fizjologicznie wychwyty znacznika obserwuje się w narządach wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych: przysadce mózgowej, tarczycy, wątrobie, śledzionie, nerkach, nadnerczach, śliniankach, ścianie żołądka i jelita grubego. Trzustka wykazuje zmienną dystrybucję znacznika. U niektórych osób obserwuje się fizjologicznie ogniskowe zwiększone gromadzenie znacznika (najczęściej okolicy głowy trzustki-wyrostek haczykowaty), co może być przyczyną wyników fałszywie dodatnich .

### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej dla  $^{68}\text{Ga}$ - DOTANOC [4].

<b>Organ</b>	<b>mGy/MBq</b>
Ściana pęcherza moczowego	$8.36 \times 10^{-2}$
Nerki	$8.97 \times 10^{-2}$
Trzustka	$1.14 \times 10^{-2}$
Macica	$1.11 \times 10^{-2}$
Ściana jelita grubego, odcinek dolny	$1.0 \times 10^{-2}$
Wątroba	$3.38 \times 10^{-2}$
Nadnercza	$1.13 \times 10^{-2}$
Jądra	$7.49 \times 10^{-2}$
Jajniki	$1.04 \times 10^{-2}$
Ściana jelita cienkiego	$9.89 \times 10^{-3}$
Ściana jelita grubego, odcinek górny	$1.01 \times 10^{-2}$
Płuca	$1.02 \times 10^{-2}$
Ściana żołądka	$9.9 \times 10^{-3}$
Śledziona	$7.25 \times 10^{-2}$
Grasica	$8.69 \times 10^{-3}$
Szpik kostny	$1.64 \times 10^{-2}$
Mózg	$7.76 \times 10^{-3}$
Sutek	$7.77 \times 10^{-3}$
Tarczycy	$8.25 \times 10^{-3}$

Mięśnie	$8.7 \times 10^{-3}$
Skóra	$7.48 \times 10^{-3}$
Całe ciało	$1.05 \times 10^{-2}$

Dla pozostałych  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydów dane dozymetryczne nie są dostępne.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptydy

$^{68}\text{Ga}$ -[DOTA0-Tyr3]octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -edotreotide),

$^{68}\text{Ga}$ -[DOTA0-1NaI3]octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC),

$^{68}\text{Ga}$ -[DOTA0-Tyr3]octreotate ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE),

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-lanreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-LAN)

Do badań PET

#### Izotop:

Gal 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), izotop pozytonowy o okresie półtrwania 68 minut.

#### Preparat:

Pochodne somatostatyny o różnym powinowactwie do poszczególnych podtypów receptorów somatostatynowych.

#### Preparatyka:

Obecnie generator  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  jak również DOTA-peptydy nie są zarejestrowane, a zatem muszą być przygotowane z uwzględnieniem przepisów krajowych oraz zasad Dobrej Praktyki Radiofarmaceutycznej (GRPP), określonej w szczegółowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM)[5,6].

Do uzyskania eluatu galu-68 wykorzystywane są różne rodzaje generatorów  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .  $^{68}\text{Ga}$  w postaci chlorku  $^{68}\text{GaCl}_3$  uzyskuje się w roztworach kwasu solnego o stężeniu 0.05-1.0 N HCl. Opracowano kilka metod znakowania DOTA-peptydów galem-68 z wykorzystaniem systemów pół- lub w pełni automatycznych.

Eluat z generatora  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  należy przed użyciem do znakowania poddać procedurze oczyszczania od  $^{68}\text{Ge}$  i zateżeniu. W tym celu stosowane są następujące metody: chromatografia jonowymienna na anionicie [7,8] lub kationicie [9,10], lub elucja frakcjonowana [11, 12]. Parametry jakościowe dla roztworu  $^{68}\text{GaCl}_3$  do znakowania podane są w monografii Farmakopei Europejskiej [13].

Znakowanie prowadzone jest w środowisku odpowiedniego buforu w podwyższonej temperaturze. Następnie preparat oczyszcza się na kolumnie C-18 i filtruje przez filtr sterylizujący. Zawartość  $^{68}\text{Ge}$  w wyznakowanym preparacie nie powinna przekraczać 0,001% radioaktywności galu-68.

Inne parametry jakościowe zależą od użytego DOTA-peptydu. Parametry jakościowe dla  $^{68}\text{Ga}$ -[DOTA0-Tyr3]octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -edotreotide) podane są w monografii Farmakopei Europejskiej [14].

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk powinien być przygotowany zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Radiofarmaceutycznej (GRPP). Po przygotowaniu należy wykonać kontrolę jakości obejmującą : testy czystości radionuklidowej, czystości radiochemicznej (HPLC, TLC) oraz czystości chemicznej, jak również badanie sterylności i zawartości endotoksyn przy użyciu zatwierdzonych metod [14].

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 100-300MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,

- c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** w zależności od użytego preparatu:
    - 45-60 minut po iniekcji radiofarmaceutyku dla  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE;
    - 60-90 minut po iniekcji radiofarmaceutyku dla  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC lub-NOC.
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głowę,
  - e) **zakres obrazowania:** od czubka głowy do połowy uda;
- 2) **parametry akwizycji:**
- a) **Skaner PET:**
    - akwizycja w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) **Skaner CT,** zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych. Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
  - c) **Skaner MRI,** zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) **Rekonstrukcja obrazu:**  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję zjawiska pochłaniania oraz korekcję zjawiska rozproszenia [4].

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa)

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania wymaga uwzględnienia następujących danych:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) uwzględnienie fizjologicznego rozkładu znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA- peptydów,
  - e) intensywność wychwytu  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA- peptydu wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność radiofarmaceutyku,
  - c) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku,
  - d) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - e) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych należy dołączyć obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.



### 8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.

- 1) Baum R.P., Schmucking M., Niesen A., i inni; Receptor-PET/CT of neuroendocrine tumors using the gallium-68 labelled somatostatin analogs DOTA-NOC: first clinical results. *Euro Radiol.* 2005; **15**:C-0409A;
- 2) R.P. Baum and D. Horsch; Efficient Diagnosis of Neuroendocrine Tumors of the Gastro-entero-pancreatic System;
- 3) Hofmann M., Maecke H., Börner R., Weckesser E., Schöffski P., Oei L., Schumacher J., Henze M., Heppeler A., Meyer J., Knapp H.; Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med.* 2001 Dec; **28**(12):1751-7;
- 4) Pettinato C., Sarnelli A., Di Donna M., Civollani S., Nanni C., Montini G., Di Pierro D., Ferrari M., Marengo M., Bergamini C.; 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; **35**:72-9;
- 5) Guidelines on current good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals.  
[http://www.eanm.org/scientific\\_info/guidelines/gl\\_radioph\\_cgrpp.pdf](http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf);
- 6) Elsinga P., Todde S., Penuelas I., Meyer G., Farstad B., Faivre-Chauvet A., Mikolajczak R., Westera G., Gmeiner-Stopar T., Decristoforo C.; Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; **37**:1049-62;
- 7) Velikyan I., Beyer G.J., Långström B.; 2004. Microwave-Supported Preparation of 68Ga Bioconjugates with High Specific Radioactivity. *Bioconjugate Chem.* 2004; **15**, 554-560;
- 8) Meyer G.J., Maecke H., Schuhmacher J., Knapp W.H., Hofmann M.; 68Galabelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**:1097-1104;
- 9) Zhernosekov K.P., Filosofov D.V., Baum R.P., Aschoff P., Bihl H., Razbash A.A., Jahn M., Jennewein M., Rösch F.; Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007; **48**:1741-8;
- 10) Di Pierro D., Rizzello A., Cicoria G., Lodi F., Marengo M., Pancaldi D., Trespidi S., Boschi S.; Radiolabelling, quality control and radiochemical purity assessment of the Octreotide analogue 68Ga DOTA NOC. *Appl Radiat Isot.* 2008; **66**:1091-6;
- 11) Breeman W.A., de Jong M., de Blois E., Bernard B.F., Konijnenberg M., Krenning E.P.; Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; **32**: 478-485;
- 12) Decristoforo C., Knopp R., von Guggenberg E., Rupprich M., Dreger T., Hess A., Virgolini I., Haubner R.; A Fully automated synthesis for the preparation of 68Ga-labelled peptides. *Nucl Med Commun* 2007; **28**: 870-875;
- 13) European Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 14) European Pharmacopea Vol. 23, No 2, April 2011

### **33. Tomografia PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F-fluorku sodu**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie zmian chorobowych w obrębie układu kostnego.

## 2. Autorzy.

dr n. med. J. Kunikowska, dr n. med. B. Małkowski

## 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

## 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

- 1)  $^{18}\text{FNa}$  jest wskazany do obrazowania zmian czynnościowych w układzie kostnym:
  - a) wykrywanie i lokalizacja przerzutów do kości [1-17],
  - b) w diagnostyce bólów kręgosłupa lub innych części układu kostnego o niejednoznacznym pochodzeniu, gdy wyniki innych badań nie są rozstrzygające [18,19,20],
  - c) u dzieci: pomocniczo w wykrywaniu zmian kostnych związanych z podejrzanym zespołem „dziecka maltretowanego” [21,22];
- 2) w przypadku nieprawidłowych badań radiologicznych lub laboratoryjnych:
  - a) zapalenie szpiku,
  - b) uraz,
  - c) zapalne i zwyrodnieniowe stawów,
  - d) martwica jałowa kości [23,24],
  - e) martwica kości żuchwy [25,26],
  - f) przerost kości żuchwy [27,28],
  - g) choroby metaboliczne kości [29],
  - h) choroba Pageta [30],
  - i) ocena żywotności przeszczepu kostnego [31],
  - j) powikłania protez stawowych [32,33],
  - k) odruchowa dystrofia współczulna,
  - l) ocena aktywności osteoblastów przed podaniem radiofarmaceutyków terapeutycznych w leczeniu bólu kości.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

W schorzeniach onkologicznych ocena zaawansowania choroby pozwala na wybór optymalnego schematu leczenia. Wiele procesów nowotworowych charakteryzuje się powstawaniem przerzutów do układu kostnego. Ze względu na ograniczenia dostępnych metod diagnostycznych, jednoznaczna ocena zmian chorobowych w obrębie układu kostnego nadal stanowi problem kliniczny. W ognisku przerzutowym stwierdza się obecność aktywowanych osteoklastów, osteoblastów, komórek zapalnych i komórek nowotworowych. Zmiany przerzutowe do kości w początkowej fazie naciekają szpik kostny, następnie otaczając kość, zakłócając istniejącą równowagę na korzyść procesów osteolitycznych, bądź osteoblastycznych. W ocenie radiologicznej wyróżnia się trzy typy zmian przerzutowych do kości: lityczne, sklerotyczne i mieszane. Przerzuty szybko rosnące, agresywne zwykle mają charakter lityczny, przerzutom wolno-rosnącym zwykle towarzyszą procesy osteoblastyczne. Zmiany osteoblastyczne w obrębie kości mogą być również sygnałem obecności procesów naprawczych. Zmiany lityczne towarzyszą głównie przerzutom raka pęcherza moczowego, nerki, tarczycy oraz czerniaka. Zmiany osteoblastyczne zwykle występują w przypadku raka prostaty, raka gruczołu piersiowego, czasem raka płuc, żołądka, trzustki, raków głowy i szyi oraz rzadko w raku jelita grubego [34]. Ogniska przerzutowe w tomografii komputerowej uwidaczniają się, gdy gęstość kości ulegnie zmniejszeniu o 30-75%. Z tego względu nie jest ona zalecana we wstępnej diagnostyce przerzutów do układu

kostnego. Rezonans magnetyczny (MRI) pozwala na ocenę zmian chorobowych w obrębie szpiku kostnego, z tego względu charakteryzuje się wysoką czułością, natomiast swoistość tej techniki jest umiarkowana (trudne różnicowanie aktywnych zmian rozrostowych z blizną, martwicą, naczyniakiem lub złamaniem). MRI nie pozwala na ocenę struktur kostnych, co w wielu przypadkach jest krytyczne dla rozpoznania (struktury uwapnione nie emitują sygnału MR). Dodatkowym ograniczeniem metod radiologicznych (RTG, TK, MR) jest zakres objęty badaniem-badanie zwykle dotyczy określonej części ciała. Techniki radioizotopowe pozwalają na dokładną ocenę całego kośćca. Dzięki czynnościowemu charakterowi technik radioizotopowych badania te są bardziej czułe: ogniska przerzutowe są widoczne już przy odwapnieniu rzędu kilku procent. Z tych powodów badania radioizotopowe są obecnie uznawane za „złoty standard” w ocenie zaawansowania chorób onkologicznych. W odróżnieniu od badań radiologicznych, scyntygrafia kości z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  pozwala na stwierdzenie ogniska nieprawidłowego gromadzenia radiofarmaceutyku w bardzo wczesnym okresie choroby, gdy odwapnienie wynosi zaledwie 5-10% w stosunku do prawidłowej tkanki kostnej. Z tego względu zmiany widoczne są w badaniu scyntygraficznym 2-18 miesięcy wcześniej niż w badaniach radiologicznych [34]. Badanie z  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  ma pewne ograniczenia, między innymi mniejszą czułość badania w diagnostyce przerzutów przewagą zmian osteolitycznych, którym towarzyszy niska aktywność osteoblastyczna lub przerzutów osteolitycznych z szybką destrukcją kości [34]. Zmiany lityczne są widoczne w badaniu scyntygraficznym jako obszary „zimne”, trudniejsze do interpretacji. W piśmiennictwie czułość badania jest oceniana na 62-100%, a swoistość 78%-100% [34]. Podstawowymi ograniczeniami scyntygrafii z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  jest rozdzielczość techniki oraz możliwość dysocjacji  $^{99m}\text{Tc}$  z cząsteczki radiofarmaceutyku, również po wbudowaniu jej w strukturę tkanki kostnej. Wprowadzenie techniki PET/CT pozwala na uzyskiwanie obrazów ze znacznie lepszą rozdzielczością, a oraz cechy farmakokinetyczne  $^{18}\text{FNa}$  sprawiają, że jest on doskonałym znacznikiem zarówno w ocenie przerzutów do układu kostnego [35], jak i zmian chorobowych w przebiegu urazów i chorób metabolicznych.  $^{18}\text{FNa}$  wykazuje wysokie powinowactwo do macierzy kości, w związku z tym jest 3-10-krotnie intensywniej gromadzony w obszarach kości zajętych przez procesy nowotworowe, zarówno ze zwiększoną aktywnością osteoblastyczną jak i w ubytkach osteolitycznych [36]. Wychwyt  $^{18}\text{FNa}$  jest odzwierciedleniem przepływu krwi i procesów przebudowy kostnej. Również zmiany nienowotworowe związane ze zwiększonym metabolizmem kostnym (pourazowe, nadżerkowe lub zapalne) wykazują zwiększone gromadzenie znacznika. Ze względu na zalety techniczne badania PET/CT oraz wysokie wiązanie się  $^{18}\text{FNa}$  z tkanką kostną, pozwala ono na lepszą diagnostykę zmian przerzutowych [37,38]. W porównaniu do  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  badanie PET/CT z  $^{18}\text{FNa}$  jest szczególnie przydatne w diagnostyce zmian osteolitycznych [39], np. w diagnostyce przerzutów do kości z raka pierwotnego wątroby dokładność wykrywania zmian wyniosła dla  $^{99m}\text{MDP}$  75,4%, a dla  $^{18}\text{FNa}$  95,7%.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

**Kobiety w ciąży:**

Brak danych o działaniu radiofarmaceutyku u kobiet w ciąży. Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Nie wiadomo, czy  $^{18}\text{FNa}$  jest wydzielany do mleka matki. Jednak ze względu na krótki fizyczny okres półtrwania  $^{18}\text{FNa}$ , jest mało prawdopodobne aby dawki wydzielane do mleka mogły spowodować znaczne narażenie na promieniowanie karmionych piersią niemowląt.

Dawkę tą można znacznie ograniczyć, poprzez co najmniej 8 godzinna przerwę w karmieniu piersią. Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Dostępne są tylko nieliczne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności diagnostycznej preparatu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Badanie u dzieci i młodzieży należy wnikliwie rozważyć w oparciu o potrzeby kliniczne i czy korzyści wynikające z wykonania badania przeważają nad ryzykiem związanym z ekspozycją na promieniowanie jonizujące.

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej odcinka 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia rekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe

wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację;
- 2) w obrazowania miednicy mogą wystąpić zakłócenia tła wynikające z gromadzenia radiofarmaceutyku w pęcherzu moczowym;
- 3) wpływ leków takich jak bifosfoniany, terapia anty- hormonalna, chemio- i radioterapia w monitorowaniu terapii nie jest jeszcze ustalony [40].

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się nawodnienie pacjent oraz jak najczęstsze oddawanie moczu w czasie pierwszych godzin po badaniu

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury. Zaleca się ograniczenie kontaktów z kobietami ciężarnymi i małymi dziećmi w dniu badania.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Huang S.C., Satymurthy N., Barrio J.R., Phelps M.E.; Jour Computer Assisted Tomography; 1993, 17(1):34-41;
- 2) Brenner W., Bohuslavizki K.H., Eary J.F.; PET Imaging of Osteosarcoma. J Nucl Med 2003; 44:930-42;
- 3) Even-Sapir E., Metser U., Flusser G., Zuriel L., Kollender Y., Lerman H., Lievshitz G., Ron I., Mishani E.; Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2004; 45:272-278;
- 4) Even-Sapir E., Metser U., Mishani E., Lievshitz G., Lerman H., Leibovitch I.; The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99mTc-MDP Planar BS, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006; 47:287-297;
- 5) Even-Sapir E., Mishani E., Flusser G., Metser U.; 18F-Fluoride Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography. Semin Nucl Med 2007; 37:462-469;
- 6) Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I.; The role of 18F-fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. Semin Nucl Med. 2006;36:73-92;
- 7) Schirrmeister H., Guhlmann A., Kotzerke J., Santjohanser C., Kuhn T., Kreienberg R., Messer P., Nussle K., Elsner I., Glatting G., Trager H., Neumaier B., Diederichs C., Reske S.N.; Early Detection and Accurate Description of Extent of Metastatic Bone Disease in Breast Cancer with Fluoride Ion and Positron Emission Tomography. J Clin Oncol 1999; 17:2381-2389;
- 8) Schirrmeister H., Glatting G., Hetzel J., Nussle K., Arslanemir C., Buck A.K., Dziuk K., Gabelmann A., Reske S.N., Hetzel M.; Prospective Evaluation of the Clinical Value of Planar Bone Scans, SPECT, and 18F-Labeled NaF PET in Newly Diagnosed Lung Cancer. J Nucl Med 2001; 42:1800–1804;
- 9) Schirrmeister H., Buck A., Guhlmann A., Reske S.N.; Anatomical Distribution and Sclerotic Activity of Bone Metastases from Thyroid Cancer Assessed with F-18 Sodium Fluoride Positron Emission Tomography. Thyroid, 2001; 11(7):677-83;
- 10) Schirrmeister H.; Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. Radiol Clin North Am. 2007;45:669-676;
- 11) Dasgeb B., Mulligan M.H., Kim C.K.; The Current Status of Bone Scintigraphy in Malignant Diseases. Seminars in Musculoskeletal Radiology, 2007;11(4):301-11;
- 12) Beheshti M., Vali R., Waldenberger P., Fitz F., Nader M., Loidl W., Broinger G., Stoiber F., Fogelman I., Langsteger W.; Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET–CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1766–1774;
- 13) Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I.; Prostate Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. Semin Nucl Med 2009;39:396-407;
- 14) Grant F.D., Fahey F.H., Packard A.B., Davis R.T., Alavi A., Treves S.T.; Skeletal PET with 18F-Fluoride: Applying New Technology to an Old Tracer. J Nucl Med 2008;49(1):68-78;

- 15) Ben-Haim S., Israel O.; Breast Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39:408-415;
- 16) Chua S., Gnanasegaran G., Cook G.J.R.; Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39:416-430;
- 17) Krüger S., Buck A.K., Mottaghy F.M., Hasenkamp E., Pauls S., Schumann C., Wibmer T., Merk T., Hombach V., Reske S.N.; Detection of bone metastases in patients with lung cancer: <sup>99m</sup>Tc-MDP planar bone scintigraphy, <sup>18</sup>F-fluoride PET or <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1807–1812;
- 18) Ovadia D., Metser U., Lievshitz G., Yaniv M., Wientroub S., Even-Sapir E.; Back pain in adolescents: assessment with integrated <sup>18</sup>F-fluoride positron-emission tomography-computed tomography. *J Pediatr Orthop* 2007;27:90-93;
- 19) Lim R., Fahey F.H., Drubach L.A., Connolly L.P., Treves S.T.; Early experience with fluorine-18 sodium fluoride bone PET in young patients with back pain. *J Pediatr Orthop*. 2007;27:277-282;
- 20) Fischer D.R., Maquieira G.J., Espinosa N., Zanetti M., Hesselmann R., Johayem A., Hany T.F., von Schulthess G.K., Strobel K.; Therapeutic impact of [<sup>18</sup>F]fluoride positron-emission tomography/computed tomography on patients with unclear foot pain. *Skeletal Radiology*, epub Feb 2010;
- 21) Drubach L.A., Sapp M.V., Laffin S., Kleinman P.K.; Fluorine-18 NaF PET imaging of child abuse. *Pediatr Radiol* 2008;38:776–779;
- 22) Drubach L.A., Johnston P.R., Newton A.W., Perez-Rossello J.M.P., Grant F.D., Kleinman P.K.; Skeletal Trauma in child abuse: Detection with <sup>18</sup>F-NAF PET. *Radiology* 2010;255 (1): 174-181;
- 23) Dasa V., Adbel-Nabi H., Anders M.J., Mihalko W.M.; F-18 Fluoride Positron Emission Tomography of the Hip for Osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2008;466:1081–1086;
- 24) Aratake M., Yoshifumi T., Takahashi A., Takeuchi R., Inoue T., Saito T.; Evaluation of lesion in a spontaneous osteonecrosis of the knee using <sup>18</sup>F-fluoride positron emission tomography. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2009;17:53–59;
- 25) Raje N., Woo S.B., Hande K., Yap J.T., Richardson P.G., Vallet S., Treister N., Hideshima T., Sheehy N., Chhetri S., Connell B., Xie W., Tai Y.T., Szot-Barnes A, Tian M., Schlossman R.L., Weller E., Munshi N.C., Van Den Abbeele A.D., Anderson K.C.; Clinical, Radiographic, and Biochemical Characterization of Multiple Myeloma Patients with Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2387-95;
- 26) Wilde F., Steinhoff K., Frerich B., Schulz T., Winter K., Hemprich A., Sabri O., Klugeh R.; Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Endodontology*. *Oral and Maxillofacial Radiology*, Farman AG (ed). 2009; 107(3):412-9;
- 27) Laverick S., Bound G., Wong W.L.; [<sup>18</sup>F]-fluoride positron emission tomography for imaging condylar hyperplasia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009;47:196-9;
- 28) Saridin C.P., Raijmakers P.G.H.M., Kloet R.W., Tuinzing D.B., Becking A.G., Lammertsma A.A.; No Signs of Metabolic Hyperactivity in Patients With Unilateral Condylar Hyperactivity: An In Vivo Positron Emission Tomography Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:576-581;
- 29) Uchida K., Nakajima H., Miyazaki T., Yayama T., Kawahara H., Kobayashi S., Tsuchida T., Okazawa H., Fujibayashi Y., Baba H.; Effects of Alendronate on Bone

- Metabolism in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Measured by  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET: A Prospective Study. *J Nucl Med* 2009; 50:1808–1814;
- 30) Installe J., Nzeuseu A., Bol A., ve Depresseux G., Devogelaer J.P., Lonneux M.;  $^{18}\text{F}$ Fluoride PET for Monitoring Therapeutic Response in Paget's Disease of Bone. *J Nucl Med* 2005; 46(10):1650-8. *J Nucl Med* 2009; 50:501–505;
- 31) Brenner W., Vernon C., Conrad E.U., Eary J.F.; Assessment of the metabolic activity of bone grafts with  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004;31:1291–1298;
- 32) Temmerman O.P., Raijmakers P.G.H.M., Heyligers I.C., Comans E.F.I., Lubberink M., Teule G.J.J., Lammertsma A.A.; Bone Metabolism after Total Hip Revision Surgery with Impacted Grafting: Evaluation using  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  and [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride PET; A Pilot Study. *Mol Imaging Biol*, 2008;10:288Y293;
- 33) Ullmark G., Sörensen J., Nilsson O.; Bone healing of severe acetabular defects after revision arthroplasty: A clinical positron emission tomography study of 7 cases. *Acta Orthopaedica* 2009;80(2):179–183;
- 34) Even-Sapir E.; Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med*.2005; 46: 1356-1367;
- 35) Even Shapir E., Metser U., Mishani E. i wsp.; The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT,  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET, and  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT *J Nucl Med*. 2006; 47: 287-297;
- 36) Sodium fluoride F 18 injection investigator's brochure. Release Date: August 2008. Cancer Imaging Program Division of Cancer Treatment and Diagnosis National Institutes of Health. [http://imaging.cancer.gov/images/Documents/bccff836-d508-4ceb-b22a894f563cc352/NaF\\_IB\\_Edition1\\_072808..pdf](http://imaging.cancer.gov/images/Documents/bccff836-d508-4ceb-b22a894f563cc352/NaF_IB_Edition1_072808..pdf);
- 37) Schirrmester H. i inni; Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization; planar bone scintigraphy versus  $^{18}\text{F}$ -PET. *JNM* 1999 ; 40, 1623-1629;
- 38) Schirrmester H. i inni; (1999) Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 17, 2381-2389;
- 39) Yen R.F., Chen C.Y., Cheng M.F., Wu Y.W., Shiau Y.C., Wu K., Hong R.L., Yu C.J., Wang K.L., Yang R.S.; The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. *Nucl Med Commun*. 2010 Jul;31(7):637-45;
- 40) Pecherstorfer M., Schilhing T., Janisch S., Woloszczuk W., Baumgartner G., Ziegler R., Ogris E.; Effect of Clodronate Treatment on Bone Scintigraphy in Metastatic Breast Cancer. *J Nucl Med* 1993;34:1039-1044;
- 41) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 42) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ -fluorku sodu** – część szczegółowa

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym około 50%  $^{18}\text{F}$ Na jest szybko wychwytywany przez układ kostny. Niezwiązany z kością  $^{18}\text{F}$ Na ulega dystrybucji do płynu pozakomórkowego i jest eliminowany przez nerki. Około 20% wstrzykniętego  $^{18}\text{F}$ Na jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu, w ciągu 2 godzin po podaniu. U pacjentów z chorobami nerek wydalanie jest wolniejsze.

Brak danych na temat stopnia wiązania  $^{18}\text{F}$ Na z białkami osocza.



$^{18}\text{FNa}$  fizjologicznie gromadzi się symetrycznie w układzie kostnym. Zwiększone fizjologiczne gromadzenie radiofarmaceutyku obserwuje się w obrębie kręgosłupa, okolicach około stawowych i chrząstkach wzrostowych u dzieci.

W przebiegu procesów chorobowych zwiększone gromadzenie radiofarmaceutyku obserwuje się w obrębie przerzutów nowotworowych do kości, złamaniach, zapaleniach, dysplazji włóknistej, gruźliczym zapaleniu kręgu, chorobie Pageta, zgrubieniu blaszki wewnętrznej kości czołowej, nowotworach pierwotnych kości, zmianach zwyrodnieniowo-wytwórczych i przeciążeniowych

## 2. Dane dozymetryczne.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej.

Organ	Dawka pochłonięta na podaną aktywność (mGy/MBq)				
	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,01	0,012	0,018	0,028	0,052
Ściana pęcherza moczowego	0,22	0,27	0,40	0,61	1,10
Powierzchnia kości	0,04	0,05	0,079	0,13	0,30
Gruzoł sutkowy	0,0061	0,0061	0,0097	0,015	0,030
Układ pokarmowy					
Ściana żołądka	0,0067	0,008	0,013	0,019	0,036
Jelito cienkie	0,0094	0,012	0,018	0,028	0,052
Jelito grube – odcinek górny	0,0089	0,010	0,016	0,026	0,046
Jelito grube – odcinek dolny	0,013	0,016	0,025	0,037	0,063
Nerki	0,020	0,025	0,036	0,053	0,097
Wątroba	0,0069	0,0084	0,013	0,021	0,039
Płuca	0,0068	0,0084	0,013	0,020	0,039
Jajniki	0,013	0,016	0,023	0,036	0,063
Trzustka	0,0073	0,0096	0,015	0,023	0,044
Szpik kostny czerwony	0,04	0,053	0,088	0,18	0,38
Śledziona	0,0074	0,0088	0,014	0,021	0,041
Jądra	0,011	0,013	0,021	0,033	0,062
Tarczycyca	0,0068	0,0084	0,013	0,020	0,036

Macica	0,019	0,023	0,037	0,057	0,099
Inne tkanki	0,0084	0,010	0,015	0,024	0,044
<b>Dawka skuteczna na podaną aktywność (mSv/MBq)</b>	<b>0,024</b>	<b>0,029</b>	<b>0,045</b>	<b>0,074</b>	<b>0,14</b>

Skuteczna dawka pochłonięta po podaniu  $^{18}\text{FNa}$  o aktywności 370MBq (dawka podawana dla akwizycji w trybie 2D) dla osoby dorosłej (o masie ciała 70kg) wynosi 8,9mSv. Przy aktywności 370MBq dawka promieniowania pochłonięta przez narządy krytyczne wynosi odpowiednio: ściana pęcherza moczowego: 81mGy; powierzchnia kości: 15mGy; szpik kostny: 15mGy; nerki: 7,4mGy; macica: 7,0mGy.

Skuteczna dawka pochłonięta po podaniu  $^{18}\text{FNa}$  o aktywności 200MBq (dawka podawana dla akwizycji w trybie rejestracji 3D) dla osoby dorosłej wynosi 4,8mSv. Przy aktywności 200MBq dawka promieniowania pochłonięta przez narządy krytyczne wynosi odpowiednio: ściana pęcherza moczowego: 44mGy; powierzchnia kości: 8,0mGy; szpik kostny: 8,0mGy; nerki: 4,0mGy; macica: 3,8mGy.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{18}\text{F-Na}$

Do badań PET.

#### Izotop:

Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), izotop pozytonowy o okresie półtrwania 110 minut

#### Preparat:

[ $^{18}\text{F}$ ]fluorek sodu.

#### Preparatyka:

Preparat dostarczany w formie gotowej do podania pacjentowi.

#### Kontrola jakości:

Przeprowadzana przez producenta.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

#### 1) Akwizycja statyczna planarna:

- aktywność radiofarmaceutyku:** 2-5MBq/kg 185-370MBq, **dzieci:** 2.22MBq/kg, maksymalna aktywność 18.5 do 185MBq,
- sposób podania:** podanie dożylnie,
- czas rozpoczęcia akwizycji:** 45-60 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
- pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głowę,
- zakres obrazowania:** od czubka głowy do połowy uda;

#### 2) parametry akwizycji:

- Skaner PET :**
  - akwizycja w trybie 3D,
  - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
  - **matryca:** min. 128x128;
- Skaner CT,** zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
  - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub

- celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych;
- c) Skaner MRI: zgodnie z zaleceniami producenta;
- d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję zjawiska pochłaniania oraz korekcję zjawiska rozproszenia.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa).

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania  $^{18}\text{FNa}$ -PET/CT lub PET/MRI powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) fizjologiczny rozkład znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu  $^{18}\text{FNa}$ ,
  - e) intensywność wychwytu  $^{18}\text{FNa}$  wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) problem kliniczny,
  - c) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - d) procedurę badania,
  - e) istotne dane z wywiadu,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego gromadzenia znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **34. Tomografia PET z zastosowaniem [ $^{18}\text{F}$ ] FLT – 3-deoksy-3[ $^{18}\text{F}$ ]fluorotymidyny (FLT)**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie ognisk nowotworowych z zastosowaniem [ $^{18}\text{F}$ ] FLT – 3-deoksy-3[ $^{18}\text{F}$ ]fluorotymidyny.

### **2. Autorzy.**

dr n. med. Bogdan Małkowski, dr n.med. Jolanta Kunikowska

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

---

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) chłoniaki nieziarnicze, celem oceny stopnia zaawansowania przed leczeniem oraz oceny skuteczności terapii;
- 2) nowotwory złośliwe żołądka;
- 3) nowotwory złośliwe mózgu;
- 4) różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych w płucach i trzustce;
- 5) ocena skuteczności terapii w guzach litych.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

FLT wchodzi w szlak przemian metabolicznych nukleotydów pirymidynowych. Jest ona analogiem tymidyny. W komórce ulega fosforylacji w wyniku reakcji z kinazą tymidynową 1 (TK 1) i wchodzi w pulę monofosforanów nukleotydowych wykorzystywanych w syntezie DNA w tkankach ulegających proliferacji. Proces ten uzupełnia pulę tymidyny powstałej „de novo”. FLT jest jednak wbudowywana do DNA w znikomym stopniu (poniżej 2%), obecność fluoru w pozycji 3’ skutkuje spadkiem powinowactwa do transportera pirymidynowego i o 30% mniejszym powinowactwem do TK 1 w stosunku do nie fluorowanej tymidyny.

Po podaniu dożylnym FLT jest transportowana do komórki na drodze mechanizmu ułatwionej dyfuzji (transport nośnikowy), jak i na zasadzie dyfuzji prostej. W komórce (w cytoplazmie) ulega fosforylacji przez TK 1, tworząc FLT-MP i po dalszej fosforylacji - FLT-TP. Związki te nie są substratem dla fosforylasy tymidynowej i dochodzi do ich gromadzenia w komórkach. Kluczową reakcją w metabolizmie FLT jest jej fosforylacja przez TK1, w tkankach wykazujących proliferację. Wychwyt i gromadzenie FLT w komórce jest wprost proporcjonalne do aktywności tego enzymu. Mimo, że FLT nie występuje w DNA, regulacja aktywności tego enzymu jest ściśle związana poziomem (ilością) syntezy DNA w komórce, więc odzwierciedla poziom proliferacji. W fazie G<sub>0</sub> i G<sub>1</sub> cyklu komórkowego ilość tego enzymu (poziom ekspresji) jest na ogół niska. Aktywność TK1 znacznie wzrasta tuż przed i w trakcie fazy S cyklu komórkowego. W praktyce aktywność TK 1 jest skorelowana z fazą S (syntezy DNA).

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej odcinka 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia zrekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonego w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

**12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację;
- 2) w obrazowaniu miednicy mogą wystąpić zakłócenia tła wynikające ze zgromadzenia radiofarmaceutyku w pęcherzu moczowym.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury;
- 2) przygotowanie pacjenta do badania:
  - a) pacjent zgłasza się do badania na czczo (co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku), o godzinie ustalonej podczas rejestracji,
  - b) pacjent musi być nawodniony. Powinien wypić (0,5-0,75 litra) czystej niegazowanej, bezsmakowej wody mineralnej,
  - c) pacjentom nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży,
  - d) czas konieczny na wykonanie badania wynosi około 3 godzin,
  - e) po podaniu radiofarmaceutyku pacjent oczekuje na badanie około 1 godzinę w pozycji leżącej lub siedzącej.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Diagnostic usefulness of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron emission tomography in recurrent brain tumor. Hong I.K., Kim J.H., Ra Y.S., Kwon do H., Oh S.J., Kim J.S.; J Comput Assist Tomogr. 2011 Nov-Dec;35(6):679-84;
- 2) 18F]-3'Deoxy-3'-Fluorothymidine Positron Emission Tomography and Breast Cancer Response to Docetaxel. Contractor K.B., Kenny L.M., Stebbing J., Rosso L., Ahmad R., Jacob J., Challapalli A., Turkheimer F., Al-Nahhas A., Sharma R., Coombes R.C., Aboagye E.O.; Clin Cancer Res. 2011 Dec 15;17(24):7664-72;
- 3) 3'-deoxy-3'-[(18) F]fluorothymidine positron emission tomography for response assessment in soft tissue sarcoma: A pilot study to correlate imaging findings with tissue thymidine kinase 1 and Ki-67 activity and histopathologic response. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S., Dry S.M., Sutthiruangwong P., Spick C., Radu C., Weber W.A., Tap W.D., Eilber F.C.; Cancer. 2011 Oct 21;
- 4) 18F]fluorothymidine PET imaging in the diagnosis of leptomeningeal involvement with diffuse large B-cell lymphoma. Holter J.L., Thorp K., Smith M.L., Kedzierska

- K., Fung K.M., Chacko G., Swisher K., Epstein R., Gumerlock M.K.; *Cancer Imaging*. 2011 Sep 24;11:140-3;
- 5) Comparison of the diagnostic value of 3-deoxy-3-(18) F-fluorothymidine and (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of regional lymph node in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a pilot study. Han D., Yu J., Zhong X., Fu Z., Mu D., Zhang B., Xu G., Yang W., Zhao S.; *Dis Esophagus*. 2011 Sep 23. 1442-2050;
  - 6) Discriminant analysis of <sup>18</sup>F-fluorothymidine kinetic parameters to predict survival in patients with recurrent high-grade glioma. Wardak M., Schiepers C., Dahlbom M., Cloughesy T., Chen W., Satyamurthy N., Czernin J., Phelps M.E., Huang S.C.; *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 15;17(20):6553-62;
  - 7) Tumor 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine ((18)F-FLT) uptake by PET correlates with thymidine kinase 1 expression: static and kinetic analysis of (18)F-FLT PET studies in lung tumors. Brockenbrough J.S., Souquet T., Morihara J.K., Stern J.E., Hawes S.E., Rasey J.S., Leblond A., Wiens L.W., Feng Q., Grierson J., Vesselle H.; *J Nucl Med*. 2011 Aug;52(8):1181-8;
  - 8) 18F-fluorothymidine PET/CT as an early predictor of tumor response to treatment with cetuximab in human lung cancer xenografts. Takeuchi S., Zhao S., Kuge Y., Zhao Y., Nishijima K., Hatano T., Shimizu Y., Kinoshita I., Tamaki N., Dosaka-Akita H.; *Oncol Rep*. 2011 Sep;26(3):725-30;
  - 9) Molecular imaging of proliferation and glucose utilization: utility for monitoring response and prognosis after neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. Ott K., Herrmann K., Schuster T., Langer R., Becker K., Wieder H.A., Wester H.J., Siewert J.R., zum Büschenfelde C.M., Buck A.K., Wilhelm D., Ebert M.P., Peschel C., Schwaiger M., Lordick F., Krause B.J.; *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3316-23;
  - 10) Predictive value of initial 18F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T., Junger A., Wieder H.A., Graf N., Ringshausen I., Rudelius M., Wester H.J., Schwaiger M., Keller U., Dechow T.; *J Nucl Med*. 2011 May;52(5):690-6;
  - 11) Correlation of 18F-FLT uptake with equilibrative nucleoside transporter-1 and thymidine kinase-1 expressions in gastrointestinal cancer. Kameyama R., Yamamoto Y., Izuishi K., Sano T., Nishiyama Y.; *Nucl Med Commun*. 2011 Jun;32(6):460-5;
  - 12) Comparison of sigma-ligands and metabolic PET tracers for differentiating tumor from inflammation. van Waarde A., Jager P.L., Ishiwata K., Dierckx R.A., Elsinga P.H.; *J Nucl Med*. 2006 Jan;47(1):150-4;
  - 13) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
  - 14) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem [<sup>18</sup>F] FLT – 3-deoksy-3[<sup>18</sup>F]fluorotymidyny (FLT)** część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym FLT jest transportowany do komórki na drodze ułatwionej dyfuzji (transport nośnikowy) i w mechanizmie dyfuzji prostej. W komórce (w cytoplazmie) ulega fosforylacji w reakcji z TK 1 tworząc FLT-MP, a po dalszej fosforylacji - FLT-TP. Związki te nie są substratem dla fosforylasy tymidynowej; gromadzą się w komórce.

Fizjologiczne gromadzenie FLT obserwuje się w szpiku kostnym, wątrobie i układzie moczowym (nerki, pęcherz moczowy). W warunkach fizjologicznych możliwe jest również zróżnicowane gromadzenie w śledzionie. Większość radiofarmaceutyku jest szybko wydalana przez nerki w stanie niezmienionym (jako FLT). Niewielka część FLT ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym w wątrobie, czego skutkiem jest fizjologiczne gromadzenie FLT w tym narządzie. Sprzężanie znacznika z kwasem glukuronowym nie wpływa jednak na gromadzenie FLT w tkankach proliferujących.

## 2. Dane dozymetryczne.

Narzędem krytycznym – otrzymującym największą dawkę pochłoniętą w badaniu FLT-PET jest pęcherz moczowy, podobnie jak i w większości badań PET z zastosowaniem radiofarmaceutyków znakowanych izotopem  $^{18}\text{F}$ . Wyjątki to  $^{18}\text{F}$ -cholina – nerki i  $^{18}\text{F}$ -estradiol – wątroba. Dawki pochłonięte (w **mGy/MBq**) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

Narząd	Osoba dorosła
Pęcherz moczowy	0,18
wątroba	0,054
nerki	0,038
Szpik kostny	0,029
jajniki	0,021
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0,031

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

$^{18}\text{F}$  FLT – 3-deoksy-3- $^{18}\text{F}$ fluorotymidyna

Do badań PET

### Izotop:

Fluor  $^{18}\text{F}$  - izotop pozytonowy o okresie półtrwania 109,771(20) minut

### Preparat:

$^{18}\text{F}$  FLT – 3-deoksy-3- $^{18}\text{F}$ fluorotymidyna

Syntezę  $^{18}\text{F}$ FLT przeprowadza się przy pomocy automatycznego syntetyzera. Preparat uzyskuje się w postaci sterylnej, bezbarwnej roztworu do użycia w praktyce diagnostycznej. Najczęściej stosowaną obecnie metodą syntezy radiochemicznej FLT jest procedura oparta na zastosowaniu prekursora z grupą nosylową o nazwie 3-N-BOC-5-O-dimethoxytrytyl-3-O-nosyl-tymidyna. Podczas reakcji znakowania dochodzi do podstawienia fluorem  $^{18}\text{F}$  grupy nosylowej prekursora, następnie do hydrolizy kwasowej (HCl, 130C, 5minut) powstałego produktu pośredniego z wytworzeniem  $^{18}\text{F}$  FLT. Realna wydajność reakcji wynosi od 10 do 35%. Zależy ona w dużej mierze od ilości użytego prekursora i kryptofiksu. Następnie produkt jest poddawany oczyszczeniu metodą HPLC.

Aktywność oraz objętość roztworu dla pacjenta dozowana jest automatycznie przez dispenser. W objętości około 5 ml roztworu FET i soli fizjologicznej podaje się pacjentom od 150 do 350MBq aktywności kalibrowanej na odpowiednią godzinę podania zależnie od rodzaju badania, wieku i masy ciała.

### Kontrola jakości:



Określenie czystości radiochemicznej zwalidowaną metodą HPLC np. kolumna – LiChrospher 100-5 4\*250mm RP C18, faza ruchoma 0.1% kwas trifluoroctowy (TFA) z acetonitrylem w stosunku 9: 1, detektor UV długość fali 267nm i odpowiedni detektor radioaktywności, przepływ 1ml/min. W tych warunkach czas retencji FLT wynosi 9 minut.

Preparaty przygotowywane przez producenta nie wymagają kontroli jakości

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 150-350MBq. (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie, bezpośrednio po podaniu radioizotopu można podać się dożylnie 20mg Furosemidu celem zwiększenia wydalania nerkowego,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 45-60 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca, przy badaniu OUN ręce wzdłuż ciała,
  - e) **zakres obrazowania:** obszar OUN W przypadkach wymagających dodatkowej akwizycji rdzenia kręgowego;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Skaner PET :
    - akwizycja w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) Skaner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych .Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
  - c) Skaner MRI: zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.

#### 5.Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa)

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania PET/CT lub PET/MRI z (<sup>18</sup>F)-FLT powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) fizjologiczny rozkład znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu (18F)-FLT ,
  - e) intensywność wychwytu (18F)-FLT wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego metabolizmu znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.

## 8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.

- 1) European. Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 2) Cryptate mediated nucleophilic  $^{18}\text{F}$ -fluorination without azeotropic drying. Wessmann S.H., Henriksen G., Wester H.J.; Nuklearmedizin. 2011 Oct 11;50(6);
- 3) Highlighting the Versatility of the Tracerlab Synthesis Modules. Part 1: Fully Automated Production of [F]Labelled Radiopharmaceuticals using a Tracerlab FX(FN). Shao X., Hoareau R., Hockley B.G., Tluczek L.J., Henderson B.D., Padgett H.C., Scott P.J.; J Labelled Comp Radiopharm. 2011 May 30;54(6):292-307;
- 4) Grierson J.R., Dohmen B.M., Shields A.F., Anderson D.M., Harrington R.D., Lewellen B., Nobsch C., Glanister D.D., Colby R. and Weyhrich J.T.; (1998) Dosimetry estimates and whole body biodistribution of [ $^{18}\text{F}$ ]FLT in monkeys. J. Nucl. Med. 39(5);
- 5) Grierson J.R., Shields A.F. and Eary J.F.; (1997) Development of a radiosynthesis for 39-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-39-deoxy-nucleosides. J. Labelled Compd. Radiopharm. 40, 60–62;
- 6) Machulla H.-J., Blocher A., Kuntzsch M, Wei R. and Grierson J.R.; (2000) Simplified labeling approach for synthesizing 39-deoxy-39-fluorothymidine ([ $^{18}\text{F}$ ]FLT). J. Radioanal. Nucl. Chem. 243(3), 843–846;
- 7) H. Vesselle, J. Grierson, L.M. Peterson, M. Muzi, D.A. Mankoff, and K.A. Krohn;  $^{18}\text{F}$ -Fluorothymidine Radiation Dosimetry in Human PET Imaging Studies. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 44 • No. 9 • September 2003 1482-88.

## **35. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ –fluoro- ethyl- L- tyrozyny ( $^{18}\text{F}$ -FET)**

Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Diagnostyczny: diagnostyka zmian chorobowych charakteryzujących się zwiększonym gromadzeniem  $^{18}\text{F}$ –fluoro-ethyl-L-tyrozyny ( $^{18}\text{F}$ -FET), przede wszystkim diagnostyka nowotworów ośrodkowego układu nerwowego–(OUN).

### 2. Autorzy.

dr n. med. Bogdan Małkowski, dr n. med. Jolanta Kunikowska

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

---

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) diagnostyka guzów pierwotnych OUN;
- 2) diagnostyka nowotworów przerzutowych OUN;
- 3) wykluczenie /potwierdzenie wznowy po leczeniu guzów pierwotnych OUN;
- 4) planowanie radioterapii guzów pierwotnych i przerzutowych OUN.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Badanie dostarcza informacji o dystrybucji FET w ośrodkowym układzie nerwowym. Pozwala na ocenę lokalizacji zmian, ich wielkości i kształtu. Jest wartościową metodą diagnostyczną umożliwiającą różnicowanie między zmianami nowotworowymi i innymi schorzeniami OUN. Na podstawie oceny danych farmakokinetycznych pozwala na ocenę stopnia złośliwości biologicznej nowotworu. Optymalnym radiofarmaceutykiem dla wykonania badania jest  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrozyna ( $^{18}\text{F}$ -FET). FET jest analogiem tyrozyny, nie bierze udziału w syntezie białek, jego akumulacja jest wynikiem zwiększonego transportu aminokwasów do komórki. Aminokwasy są transportowane do komórki przez system przenośników zlokalizowanych w błonie komórkowej. FET jest transportowana do komórki przez niezależny od jonów Na tzw. system L, (główny mechanizm transportu dla aminokwasów aromatycznych). Ekspresja systemu L ulega zwiększeniu w komórkach nowotworowych. FET nie gromadzi się w zdrowej tkance nerwowej (nie bierze udziału w syntezie białek), jak również wykazuje znikomą kumulację w zmianach zapalnych (mały wychwyty przez makrofagi).

Zasadniczym celem badania PET/CT przy użyciu  $^{18}\text{F}$ -FET jest wykrycie zmian związanych z rozrostem złośliwym. Badanie posiada porównywalną do rezonansu magnetycznego czułość, lecz znacznie lepszą swoistość.

Po podaniu dożylnym FET jest wychwytywana przez tkanki i narządy, następnie ulega szybkiej eliminacji przez układ wydalniczy. W drugiej fazie obserwuje się spowolnienie eliminacji FET. Około 20% podanej dawki (aktywności) jest usuwana przez nerki (T1/2 w fazie pierwszej: 0.2h, 25% dawki i T1/2 w fazie drugiej: 6h, 75% dawki. Około 3% podanej aktywności jest wydalana do jelita cienkiego. Fizjologicznie FET wykazuje największe gromadzenie w układzie moczowym, wszystkie inne narządy wykazują umiarkowane gromadzenie FET z niskimi wartościami SUV. Trzustka, mięśnie szkieletowe, serce, szpik kostny, płuca i wątroba charakteryzują się znikomym wychwytem FET. Podobny obraz dystrybucji uzyskuje się przeprowadzając akwizycję po 3 godzinach od podania znacznika. W mózgu obserwuje się śladowy wychwyty FET. Stężenie FET w przestrzeni naczyniowej jest relatywnie wysokie 1 godzinę po podaniu, co może skutkować wizualizacją większych naczyń mózgowych.

Istnieje też pogląd, że wykonywanie badania FET PET/CT techniką „dual time point” daje możliwość zróżnicowania glejaków o niskiej i wysokiej złośliwości wg WHO.

Za pomocą FET PET/CT istnieje możliwość wczesnego różnicowania zmian o charakterze złośliwym od zmian pooperacyjnych, po radioterapii, martwicy i zmian o charakterze łagodnym w OUN.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

**Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

**Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

**Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ustalić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

**8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia rekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

**9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego

**10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;

3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłowe wyznaczenie zarysów zmiany patologicznej w badaniu PET/CT.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury;
- 2) przygotowanie pacjenta do badania:
  - a) pacjent zgłasza się do badania na czczo (co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku), na godzinę ustaloną podczas rejestracji,
  - b) pacjent musi być nawodniony; (wypicie czystej niegazowanej, bezsmakowej wody mineralnej 0,5-0,75litra). Celem przyspieszenia eliminacji nerkowej wskazane podanie, po iniekcji znacznika, 20mg Furosemidu,
  - c) pacjentowi nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży,
  - d) czas konieczny na wykonanie badania wynosi około 3 godzin,
  - e) po podaniu radiofarmaceutyku pacjent oczekuje na badanie około 1 godzinę w pozycji leżącej lub siedzącej.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) European. Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 2) Schaller B.; Usefulness of positron emission tomography in diagnosis and treatment follow-up of brain tumors. Neurobiol Dis. 2004;15:437–448;

- 3) Spence A.M., Mankoff D.A., Muzi M.; Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13:717–739;
- 4) Wester H.J., Herz M., Weber W., i inni; Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med.* 1999;40:205–212;
- 5) Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R.; Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *J Nucl Med.* 1999;40:1367–1373;
- 6) Weckesser M., Langen K.J., Rickert C.H., i inni O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:422–429;
- 7) Popperl G., Kreth F.W., Herms J., i inni; Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med.* 2006; 47:393–403;
- 8) Floeth F.W., Pauleit D., Wittsack H.J., i inni; Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg.* 2005;102:318–327;
- 9) Popperl G., Goldbrunner R., Gildehaus F.J., i inni; O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:1018–1025;
- 10) Popperl G., Gotz C., Rachinger W., Gildehaus F.J., Tonn J.C., Tatsch K.; Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1464–1470;
- 11) Miyagawa T., Oku T., Uehara H., i inni; ‘Facilitated’ amino acid transport is upregulated in brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:500–509;
- 12) Oxender D.L., Lee M., Moore P.A., Cecchini G.; Neutral amino acid transport systems of tissue culture cells. *J Biol Chem.* 1977;252:2675–2679;
- 13) Pauleit D., Floeth F., Hamacher K., i inni; O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain.* 2005; 128:678–687;
- 14) Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., i inni ; Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med.* 2007; 48:519–527;
- 15) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009;
- 16) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 17) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F –fluoro- ethyl- L- tyrozyny (<sup>18</sup>F-FET) – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym FET jest wychwytywana przez tkanki i narządy, a następnie podlega szybkiej eliminacji przez układ moczowy. W drugiej fazie obserwuje się znacznie wolniejszą eliminację znacznika. Około 3% podanej aktywności jest wydalana do jelita cienkiego. Fizjologicznie FET wykazuje największe gromadzenie w układzie moczowym, wszystkie inne narządy wykazują umiarkowane gromadzenie FET z niskimi wartościami SUV. Podobny obraz dystrybucji uzyskuje się przeprowadzając akwizycję po 3 godzinach od podania znacznika. W mózgu obserwuje się śladowy wychwyt FET, który nieznacznie wzrasta do

1 godziny po podaniu. Stężenie FET w przestrzeni naczyniowej jest relatywnie wysokie w 1 godzinie po podaniu, co może skutkować wizualizacją większych naczyń mózgowych.

## 2. Dane dozymetryczne.

Narządem krytycznym – otrzymującym największą dawkę pochłoniętą w badaniu FET-PET jest pęcherz moczowy, podobnie jak i w większości badań PET z zastosowaniem radiofarmaceutyków znakowanych izotopem  $^{18}\text{F}$ . Wyjątkami są  $^{18}\text{F}$ -cholina – nerki i  $^{18}\text{F}$ -estradiol – wątroba. Dawki pochłonięte (w  $\text{mGy/MBq}$ ) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,074	0,094	0,14	0,2	0,28
Nerki	0,049	0,059	0,085	0,13	0,23
Jelito cienkie	0,027	0,033	0,055	0,087	0,17
Macica	0,017	0,02	0,032	0,048	0,083
Dawka efektywna ( $\text{mSv/MBq}$ )	0,023	0,031	0,066	0,093	0,16

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

$^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrozyna ( $^{18}\text{F}$ -FET).

Do badań PET .

### Izotop:

Fluor  $^{18}\text{F}$ - izotop pozytonowy o okresie półtrwania 109,771(20) minut

### Preparat:

$^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrozyna ( $^{18}\text{F}$ -FET)

Syntezę [ $^{18}\text{F}$ ]FET przeprowadza się przy pomocy automatycznego syntetyzera. Preparat uzyskuje się w postaci sterylnego, bezbarwnego roztworu do użycia w praktyce diagnostycznej. Synteza ta jest reakcją dwuetapową. Zasadniczym etapem prowadzącym do wytworzenia  $^{18}\text{F}$  FET jest bezpośrednia alkilacja L-tyrozyny (np. w postaci soli sodowej) z  $^{18}\text{F}$  fluoroetylnosylatem, który powstaje w pierwszym etapie reakcji poprzez fluorowanie 2-bromoetylnosylatu w reakcji z kompleksem  $^{18}\text{F}$ , węglan potasu i kryptofix. Wydajność produkcji wynosi około 25-30%, czas syntezy około 50 minut, czystość radiochemiczna FET wynosi około 97%. Aktywność oraz objętość roztworu dla pacjenta dozowana jest automatycznie przez dispenser.

### Kontrola jakości:

Określenie czystości radiochemicznej zwalidowaną metodą HPLC np. Kolumna LiChrospher 100-5, RP 18e 4\*250 mm. W tych warunkach czas retencji FET wynosi 19 minut.

Endotoksyny bakteryjne – mniej niż 175 IU/V, gdzie V jest największą zalecaną dawką w ml, pH roztworu do wstrzyknięć wynosi od 4,5 do 8,5.

Preparaty przygotowywane przez producenta nie wymagają kontroli jakości

## 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 150-350MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie, bezpośrednio po podaniu radioizotopu można podać się dożylnie 20mg Furosemidu celem zwiększenia wydalania nerkowego,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 45-60 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca, przy badaniu OUN ręce wzdłuż ciała,

- e) **zakres obrazowania:** obszar OUN w przypadkach wymagających dodatkowej akwizycji rdzenia kręgowego;
- 2) **parametry akwizycji:**
  - a) **Skaner PET:**
    - akwizycja w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łożko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) **Skaner CT,** zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych. Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
  - c) **Skaner MRI:** zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) **Rekonstrukcja obrazu:**  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.

### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa).

### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja wyniku badania powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) uwzględnienie fizjologicznego rozkładu znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu 18F-fluoro-ethyl-L-tyrozyna (18F-FET),
  - e) intensywność wychwytu 18F-fluoro-ethyl-L-tyrozyna (18F-FET) wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

### 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego metabolizmu znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;



- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.

#### **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) European. Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 2) Schaller B.; Usefulness of positron emission tomography in diagnosis and treatment follow-up of brain tumors. *Neurobiol Dis.* 2004;15:437–448;
- 3) Spence A.M., Mankoff D.A., Muzi M.; Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003;13:717–739;
- 4) Wester H.J., Herz M., Weber W. i inni; Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med.* 1999;40:205–212;
- 5) Heiss P., Mayer S., Herz M., Wester H.J., Schwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R.; Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *J Nucl Med.* 1999;40:1367–1373;
- 6) Weckesser M., Langen K.J., Rickert C.H., i inni; O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:422–429;
- 7) Popperl G., Kreth F.W., Herms J. i inni; Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med.* 2006; 47:393–403.
- 8) Floeth F.W., Pauleit D., Wittsack H.J. i inni; Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg.* 2005;102:318–327;
- 9) Popperl G., Goldbrunner R., Gildehaus F.J. i inni; O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:1018–1025;
- 10) Popperl G., Gotz C., Rachinger W., Gildehaus F.J., Tonn J.C., Tatsch K.; Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1464–1470;
- 11) Miyagawa T., Oku T., Uehara H. i inni; “Facilitated” amino acid transport is upregulated in brain tumors. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:500–509;
- 12) Oxender D.L., Lee M., Moore P.A., Cecchini G.; Neutral amino acid transport systems of tissue culture cells. *J Biol Chem.* 1977;252:2675–2679;
- 13) Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, i inni. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain.* 2005; 128:678–687;
- 14) Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, i inni. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med.* 2007; 48:519–527.

### **36. Tomografia PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F-DOPA**

#### **Część ogólna**

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: diagnostyka nowotworów charakteryzujących się zwiększonym gromadzeniem DOPA

#### **2. Autorzy.**

dr n. med. J.Kunikowska, dr n. med.B. Małkowski.

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

- 1) PET/CT po podaniu  $^{18}\text{F}$ -DOPA wykonywane jest w diagnostyce neurologicznej oraz onkologicznej:
  - a) neurologia:
    - diagnostyka choroby Parkinsona - wykrywanie zaburzeń funkcji układu dopaminergicznego w płązkowi,
  - b) onkologia:
    - obrazowanie zwiększenia wewnątrzkomórkowego transportu oraz dekarboksylacji dihydroksyfenyloalaniny w narządach i tkankach,
    - insulinoma - lokalizacja zmiany w przypadku hiperinsulinizmu u niemowląt i dzieci,
    - diagnostyka i lokalizacja guzów u pacjentów z mutacją genu dehydrogenazy bursztynianowej (wariant D),
    - guz chromochłonny i przyzwojaki - lokalizacja nowotworu u pacjentów z ujemnym badaniem scyntygraficznym po podaniu  $^{123}\text{I}$ -MIBG, określenie stadium zaawansowania choroby, ocena nawrotu,
    - pierwotne guzy mózgu,
    - rak rdzeniasty tarczycy u pacjentów z podwyższonym stężeniem kalcytoniny,
    - dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego,
    - inne guzy pochodzenie neuroendokrynne z przewodu pokarmowego u pacjentów z negatywnym wynikiem scyntygrafii receptorów somatostatyny.

### 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

$^{18}\text{F}$ -DOPA jest wykorzystywana do diagnostyki pierwotnej i wykrywania nawrotów guzów mózgu [1] oraz innych zmian onkologicznych.

W diagnostyce onkologicznej badanie jest szczególnie przydatne w diagnostyce guzów neuroendokrynych (NET). NET jest heterogenną grupą nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (diffuse endocrine system – DES). Charakteryzują się one możliwością produkcji i wydzielania różnych markerów biochemicznych, w tym serotoniny oraz u 48% pacjentów pochodnych katecholamin [2,3]. Zróżnicowany charakter guzów neuroendokrynych nie pozwala na wybór jednej metody diagnostycznej, stosowane są badania o charakterze czynnościowym i morfologicznym.

Zastosowanie badań radiologicznych (USG, TK, MR) pozwala na lokalizację ogniska pierwotnego u 40-60% pacjentów, natomiast zmiany przerzutowe u około 80%. Ze względu na zróżnicowane umiejscowienie i możliwość odległych zmian przerzutowych, ważnym krokiem w diagnostyce NET stała się możliwość zastosowania badań oceniających różne szlaki metaboliczne.

Jedną z właściwości komórek neuroendokrynych jest dekarboksylacja amin. PET z zastosowaniem prekursora katecholamin 6 - [18F] fluoro-L-dihydroksyfenylalaniny ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) wykazuje wysoką czułość wykrywania zmian typu NET [4-7].  $^{18}\text{F}$ -DOPA jest transportowana do wnętrza komórki przez

L-transporter aminokwasów (LAT), a następnie ulega dekarboksylacji przez L-dekarboksylazę aromatycznych aminokwasów (AADC), czego wynikiem jest powstawanie  $^{18}\text{F}$ -dopaminy.  $^{18}\text{F}$ -dopamina jest następnie transportowana do specyficznych pęcherzyków przez pęcherzykowy transporter monoamin, dzięki czemu chroniona jest przed degradacją enzymatyczną. Niezmagazynowana  $^{18}\text{F}$ -dopamina ulega degradacji w cytozolu, a metabolity usuwane są z komórki przez dyfuzję [3]. Zwiększone zapotrzebowanie na prekursorsory amin indukuje wysoki wychyt  $^{18}\text{F}$ -DOPA w komórkach nowotworowych [3, 8].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia). Brak danych dotyczących stosowania tego leku podczas ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach na temat wpływu preparatu na płód. Dawka pochłonięta po podaniu  $^{18}\text{F}$ -DOPA o aktywności 280MBq wynosi 7,8mGy dla macicy

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć czy celowość i korzyści wynikające z wykonania badania przeważają nad ryzykiem związanym z ekspozycją płodu. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, zwiększyć podaż płynów oraz pouczyć badaną o konieczności częstego oddawania moczu (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej).

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Nie wiadomo, czy  $^{18}\text{F}$ -DOPA jest wydzielana do mleka matki. Jednak ze względu na krótki fizyczny okres półtrwania  $^{18}\text{F}$ -DOPA, jest mało prawdopodobne aby dawki wydzielane do mleka mogły spowodować znaczne narażenie na promieniowanie karmionych piersią niemowląt.

Dawkę tą można znacznie ograniczyć, poprzez co najmniej 8 godzinna przerwę w karmieniu piersią.

Pokarm odciążnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Brak badań na temat skutków zastosowania  $^{18}\text{F}$ -DOPA w zależności od wieku. Jednakże, po badaniach wykonywanych u dzieci nie obserwowano objawów ubocznych.

Badanie u dzieci i młodzieży należy wnikliwie rozważyć w oparciu o potrzeby kliniczne i korzyści wynikające z wykonania badania przeważają nad ryzykiem związanym z ekspozycją na promieniowanie jonizujące.

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała,

według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej odcinka o długości 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia rekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

- 1) Karbidopa:  
podanie karbidopy przed podaniem  $^{18}\text{F}$ -DOPA może zwiększyć biodostępność  $^{18}\text{F}$ -DOPA w mózgu;
- 2) Haloperidol:  
zwiększenie obrotu dopaminy może spowodować zwiększenie akumulacji  $^{18}\text{F}$  DOPA;

- 3) **Inhibitory monoaminooksydazy (MAO):**  
podanie  $^{18}\text{F}$ DOPA w czasie stosowania inhibitorów MAO może spowodować zwiększenie wychwytu  $^{18}\text{F}$  DOPA w mózgu;
- 4) **Rezerpina:**  
rezerpina poprzez zmniejszenie ilości pęcherzyków może uniemożliwić zgromadzenie  $^{18}\text{F}$  DOPA w mózgu.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację;
- 2) przyjmowanie wyżej wymienionych leków karbidowy, haloperidolu, inhibitorów monoaminooksydazy czy rezerpiny jak również dieta wysokobiałkowa mogą uniemożliwiać właściwą interpretację badania.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Przed badaniem pacjent powinien pozostawać na diecie niskobiałkowej, ponieważ posiłek wysokobiałkowy może zmniejszyć wychwyty  $^{18}\text{F}$  DOPA, ze względu na konkurencję transportu do mózgu aminokwasów [9,10]. Zaleca się również wykonywanie badania po co najmniej 6 godzinnej przerwie od posiłku.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się nawodnienie pacjenta.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury. Zaleca się ograniczenie kontaktów z kobietami ciężarnymi i małymi dziećmi w dniu badania.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Heiss W.D., Wienhard K., Wagner R. i inni; F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med* 1996 Jul; 37(7): 1180-2;
- 2) Modlin I.M., Kidd M., Latich I., Zikusoka M.N., Shapiro M.D.; Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-1751. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038;
- 3) Meijer W.G., Copray S.C., Hollema H., Kema I.P., Zwart N., Mantingh-Otter I. i inni; Catecholamine-synthesizing enzymes in carcinoid tumors and pheochromocytomas. *Clin Chem*. 2003;49:586-593. doi: 10.1373/49.4.586;
- 4) Feldman J.M.; Increased dopamine production in patients with carcinoid tumors. *Metabolism*. 1985;34:255-260. doi: 10.1016/0026-0495(85)90009-5.

- 5) Koopmans K.P., Vries E.G., Kema I.P., Elsinga P.H., Neels O.C., Sluiter W.J. i inni; Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006;7:728–734. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70801-4;
- 6) Koopmans K.P., Neels O.C., Kema I.P., Elsinga P.H., Sluiter W.J., Vanghillewe K. i inni; Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26:1489–1495. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1126;
- 7) Hoegerle S., Althoefer C., Ghanem N., Koehler G., Waller C.F., Scheruebl H. i inni; Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology.* 2001;220:373–380;
- 8) Gilbert J.A., Bates L.A., Ames M.M.; Elevated aromatic-L-amino acid decarboxylase in human carcinoid tumors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:845–850. doi: 10.1016/0006-2952(95)02006-X;
- 9) Luxen A., Guillaume M., Melega W.P. i inni ; Production of 6-[<sup>18</sup>F]Fluoro- L-DOPA and its metabolism in vivo: a critical review. *Nucl Med Biol* 1992; 19(2): 149-58;
- 10) Leenders K.L., Poewe W.H., Palmer A.J. i inni; Inhibition of L-[<sup>18</sup>F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986 Aug; 20(2): 258-62;
- 11) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 12) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F-DOPA** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

<sup>18</sup>F-DOPA po podaniu dożylnym szybko gromadzi się w tkankach, szczególnie w prążkowiu; maksymalny wychwyt w mózgu występuje 28,8±5,3 minut po iniekcji u osób zdrowych oraz 29,3 ± 0 minut u pacjentów z chorobą Parkinsona [1]. Stan równowagi (plateau) w prążkowiu u osób zdrowych występuje między 30 a 45 minut po iniekcji <sup>18</sup>F-DOPY [1].

Preparat wydalany jest przez nerki zgodnie z dwuwykładniczą kinetyką procesu biologicznego z okresami półtrwania 12 godzin (67-94%) i 1,7-3,9 godziny (6-33%). Okresy półtrwania wydają się być zależne od wieku. <sup>18</sup>F-DOPA-metabolity wydalone są przez nerki, 50% z T1/2=0,7 godziny, a 50% z T1/2=12 godzin[2]. W badaniach neurologicznych po przygotowaniu do badania karbidopą, około 23% podanej aktywności wyeliminowane w 2 godziny i około 31% po 3 godzinach [3].

U pacjentów z chorobami nerek wydalanie produktów radiofarmaceutycznych jest wolniejsze. <sup>18</sup>F-DOPA ulega metabolizmowi dwoma drogami ośrodkową oraz obwodową [4]. Obwodowo, <sup>18</sup>F-DOPA jest metabolizowana przez dekarboksylazę L-aromatycznych aminokwasów (AAAD) do 3-O-metylo-6-[<sup>18</sup>F] fluoro-L-dopa (3-OMFD) przez katecholo O-metylotransferazę (COMT) i 6-[<sup>18</sup>F] fluorodopaminy (FDA) [4, 5].

Wolne aminy są szybko przekształcane do 6-[<sup>18</sup>F] siarczanu fluorodopaminy lub ulegają deaminacji przez monoaminoooksydazę do 6-[<sup>18</sup>F] fluorodihydroksyfenylu kwasu octowego (FDOPAC), który poprzez metylację przez COMT powoduje powstanie kwasu 6-[<sup>18</sup>F] fluorohomowaniliowego (FHVA), która powoli jest transportowany do mózgu [4,5] W prążkowiu, <sup>18</sup>F-DOPA jest łatwo dekarboksylowana do FDA, ale nie następuje jej dalszy metabolizm[4].

Fizjologicznie gromadzenie znacznika obserwuje się w drogach żółciowych, zwłaszcza pęcherzyku żółciowym oraz układzie moczowym. W przewodzie pokarmowym, obserwuje

się gromadzenie w dwunastnicy oraz trzustce, oraz zróżnicowane gromadzenie w jelitach [6]. W mózgowiu obserwuje się gromadzenie w prążkowi [7].

## 2. Dane dozymetryczne.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej [2].

Organ	mGy/MBq				
	Dorośli	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	$9.6 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.9 \times 10^{-2}$	$3.0 \times 10^{-2}$	$5.5 \times 10^{-2}$
Pęcherz moczowy	$3.0 \times 10^{-3}$	$3.8 \times 10^{-1}$	$5.1 \times 10^{-2}$	$5.6 \times 10^{-2}$	1.0
Kości	$9.4 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.7 \times 10^{-2}$	$5.1 \times 10^{-2}$
Mózg	$7.0 \times 10^{-3}$	$8.7 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.4 \times 10^{-2}$	$4.4 \times 10^{-2}$
Gruczoł piersiowy	$6.6 \times 10^{-3}$	$8.4 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-2}$	$2.0 \times 10^{-2}$	$4.0 \times 10^{-2}$
Pęcherzyk żółciowy	$1.0 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.9 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$5.0 \times 10^{-2}$
Przewód pokarmowy					
Przelyk	$8.0 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.5 \times 10^{-2}$	$4.8 \times 10^{-2}$
Żołądek	$9.3 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-2}$	$1.7 \times 10^{-2}$	$2.7 \times 10^{-2}$	$5.0 \times 10^{-2}$
Jelito cienkie	$1.3 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.5 \times 10^{-2}$	$3.5 \times 10^{-2}$	$6.5 \times 10^{-2}$
Jelito grube	$1.5 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.6 \times 10^{-2}$	$3.6 \times 10^{-2}$	$6.3 \times 10^{-2}$
Odcinek górny	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.5 \times 10^{-2}$	$2.2 \times 10^{-2}$	$3.3 \times 10^{-2}$	$5.9 \times 10^{-2}$
Odcinek dolny	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.1 \times 10^{-2}$	$3.1 \times 10^{-2}$	$4.1 \times 10^{-2}$	$6.9 \times 10^{-2}$
Serce	$8.8 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.7 \times 10^{-2}$	$5.0 \times 10^{-2}$
Nerki	$2.5 \times 10^{-2}$	$3.0 \times 10^{-2}$	$4.2 \times 10^{-2}$	$6.3 \times 10^{-2}$	$1.1 \times 10^{-1}$
Wątroba	$8.9 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-2}$	$1.7 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$5.2 \times 10^{-2}$
Płuca	$7.8 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.4 \times 10^{-2}$	$4.6 \times 10^{-2}$
Mięśnie	$9.8 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.9 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$5.2 \times 10^{-2}$
Jajniki	$1.7 \times 10^{-2}$	$2.2 \times 10^{-2}$	$3.1 \times 10^{-2}$	$4.2 \times 10^{-2}$	$7.4 \times 10^{-2}$
Trzustka	$1.0 \times 10^{-2}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$2.0 \times 10^{-2}$	$3.0 \times 10^{-2}$	$5.6 \times 10^{-2}$
Szpipek kostny	$9.7 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.6 \times 10^{-2}$	$4.7 \times 10^{-2}$
Skóra	$6.9 \times 10^{-3}$	$8.4 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-2}$	$2.1 \times 10^{-2}$	$4.1 \times 10^{-2}$
Śledziona	$9.2 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$5.2 \times 10^{-2}$
Jądra	$1.3 \times 10^{-2}$	$1.8 \times 10^{-2}$	$2.8 \times 10^{-2}$	$3.8 \times 10^{-2}$	$7.1 \times 10^{-2}$
Grasica	$8.0 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.5 \times 10^{-2}$	$4.8 \times 10^{-2}$
Tarczycza	$8.0 \times 10^{-3}$	$1.0 \times 10^{-2}$	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.7 \times 10^{-2}$	$5.0 \times 10^{-2}$
Macica	$2.8 \times 10^{-2}$	$3.3 \times 10^{-2}$	$4.9 \times 10^{-2}$	$6.1 \times 10^{-2}$	$1.1 \times 10^{-2}$
Dawka efektywna na jednostkę podanej aktywności (mSv/MBq)	$2.5 \times 10^{-2}$	$3.2 \times 10^{-2}$	$4.5 \times 10^{-2}$	$5.6 \times 10^{-2}$	$1.0 \times 10^{-1}$

Dawka efektywna po podaniu  $^{18}\text{F}$ -DOPA o aktywności 280MBq wynosi około 7mSv (dla pacjenta o masie 70kg); dawka dla organów krytycznych pęcherz moczowy: 84mGy; macica: 7,8mGy; nerki: 7mGy.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{18}\text{F}$ -DOPA

Do badań PET

#### Izotop:

Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), izotop pozytonowy o okresie półtrwania 109,771(20) minut

#### Preparat:

L-6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-3, 4-dihydroksyfenyloalanina.

#### Preparatyka:

Jedną z metod syntezy jest fluorowanie (używając fluoru w formie cząsteczki  $\text{F}_2$ , czyli gazowej) odpowiedniego prekursora o nazwie TriBoc-L-DOPA (najczęściej stosuje się ester etylowy tego związku). Fluorowanie prekursora odbywa się z użyciem freonu jako rozpuszczalnika i gazowego fluoru na drodze substytucji elektrofilowej. W reakcji tej grupa trimetylstanylowa prekursora zostaje podstawiona fluorem, następnie ulega hydrolizie bromowodorem – HBr tworząc F-DOPE. Końcowym etapem jest oczyszczanie metodą HPLC. Wydajność procesu wynosi około 30% i charakteryzuje się niską aktywnością właściwą – tylko jeden atom w cząsteczce  $\text{F}_2$  jest atomem  $^{18}\text{F}$ , drugi natomiast jest zawsze „zimny”

#### Kontrola jakości:

Określenie czystości radiochemicznej zwalidowaną metodą HPLC, kolumna Nucleosil 100 C18 RP 4/\*250mm, faza ruchoma – 2% etanol w 0.5M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  o pH 4-5, przepływ 8ml na min, detektor UV o długości fali 282 nm i odpowiedni detektor radioaktywności. W tych warunkach czas retencji F-DOPY wynosi 5.8–6 minut

Preparaty przygotowywane przez producenta nie wymagają kontroli jakości

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 4MBq/kg,
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** Onkologia:
    - guzy mózgu: badanie statyczne 10-30 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
    - całe ciało: 60 minut po iniekcji radiofarmaceutyku:
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głowę,
  - e) **zakres obrazowania:** od czubka głowy do połowy uda;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Skaner PET:
    - akwizycja w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) Skaner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych. Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);



- c) Skaner MRI, zgodnie z zaleceniami producenta;
- d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena pólilościowa).

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja wyniku badania powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) uwzględnienie fizjologicznego rozkładu znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu  $^{18}\text{F}$ -DOPA,
  - e) intensywność wychwytu  $^{18}\text{F}$ -DOPA wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) problem kliniczny,
  - c) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - d) procedurę badania,
  - e) istotne dane z wywiadu- podanie leków wpływających na metabolizm  $^{18}\text{F}$ -DOPA,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego gromadzenia znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

### **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Leenders K.L., Palmer A.J., Quinn N. i inni.; Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 853-60;
- 2) IASON. SPC IASOdopa: Summary of product characteristics. [http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/par\\_eu/20080604\\_fr328\\_iasodopa\\_spc.pdf](http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/par_eu/20080604_fr328_iasodopa_spc.pdf). Accessed 10 Aug 2011;
- 3) Brown W.D., Oakes T.R., DeJesus O.T. i inni; Dosimetry for  $^{18}\text{F}$ -fluoro- L-DOPA with carbidopa pretreatment using the MIRD pamphlet 14 bladder model. J Nucl Med. 1998;39(11):1884–91;
- 4) Luxen A., Guillaume M., Melega W.P. i inni; Production of 6-[  $^{18}\text{F}$ ]Fluoro- L-DOPA and its metabolism in vivo: a critical review. Nucl Med Biol 1992; 19(2): 149-58;

- 5) Firnau G., Garnett E.S., Chirakal R. i inni; [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro- L-DOPA for the in vivo study of intracerebral dopamine. Appl Radiat Isot 1986; 37: 669-75;
- 6) Hoegerle S., Althoefer C., Ghanem N. i inni;  $^{18}\text{F}$  Dopa PET for Detection of Gastrointestinal Carcinoid Tumors Radiology, 2001; 220, 373-380;
- 7) Huang S.C., Barrio J.R., Yu D.C. i inni. Modelling approach for separating blood time-activity curves in positron emission tomographic studies. Phys Med Biol. 1991;36:749–761.

### **37. Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ - i $^{11}\text{C}$ choliny**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: diagnostyka guzów nowotworowych charakteryzujących się zwiększonym gromadzeniem choliny

#### **2. Autorzy.**

dr n. med. J. Kunikowska, dr n. med.B. Małkowski

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) badanie po podaniu  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliny wykonywane jest w diagnostyce onkologicznej.
  - a) rak gruczołu krokowego:
    - wykrywanie przerzutów raka gruczołu krokowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka,
  - b) rak wątrobowokomórkowy:
    - lokalizacja zmian potwierdzonego dobrze zróżnicowanego raka wątrobowokomórkowego,
    - charakterystyka guzów w wątrobie i (lub) ocena stopnia zaawansowania potwierdzonego lub bardzo prawdopodobnego raka wątrobowokomórkowego w przypadkach, gdy badanie FDG PET nie jest rozstrzygające lub gdy zaplanowana jest operacja albo przeszczepienie,
  - c) nowotworów o innym pochodzeniu, wykazujących zwiększone gromadzenie choliny.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

90% badań pozytonowej tomografii emisyjnej jest obecnie wykonywana w diagnostyce onkologicznej. Najczęściej stosowanym znacznikiem jest  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukoza ( $^{18}\text{F}$ FDG). Część nowotworów, np. rak prostaty czy rak wątrobowokomórkowy (HCC) charakteryzuje się jednak niskim zużyciem glukozy, a zwiększonym metabolizmem aminokwasów. W tych przypadkach zalecane jest badanie z zastosowaniem znakowanej  $^{18}\text{F}$  lub  $^{11}\text{C}$ -choliny.  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliny jest substratem do produkcji fosfatydylochliny, głównego fosfolipidy błony komórkowej.  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliny jest transportowana przez błonę komórkową, a następnie ulega fosforylacji przez kinazę cholinową (CK) do fosforylochliny. Fosforylocholina jest przekształcana na cytydynodifosforanocholinę [(CDP)-choliny] i następnie włączana do fosfatydylochliny, będącej częścią składową błony komórkowej [1]. Pierwszym zastosowanym w 1997 roku znacznikiem była cholina znakowana  $^{11}\text{C}$ . Krótki okres półrozpadu  $^{11}\text{C}$  wynoszący 20 minut, wymaga jednak podania znacznika bezpośrednio po

jego uzyskaniu (ośrodek musi być wyposażony w cyklotron) . Z tego powodu wprowadzono pochodne choliny znakowane  $^{18}\text{F}$ , izotopem pozytonowym charakteryzującym się znacznie dłuższym okresem półtrwania, umożliwiającym transport radiofarmaceutyku. W odróżnieniu od badania wykonanego z zastosowaniem choliny znakowanej  $^{11}\text{C}$ , w badaniach z zastosowaniem pochodnych znakowanych  $^{18}\text{F}$  stwierdza się wczesną radioaktywność w rzucie nerek, prawdopodobnie z powodu niecałkowitej re absorpcji znacznika [2]. Głównymi wskazaniami do zastosowania  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliny jest diagnostyka raka wątrobowokomórkowego oraz przerzutów do kości raka gruczołu krokowego. Zwiększony wychwyty  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  obserwuje się jednak również w zmianach o charakterze łagodnym – w zapaleniu prostaty czy przeroście gruczołu krokowego [3]. Z tego powodu badanie nie jest rekomendowane w wykrywaniu zmiany pierwotnej (czułość w wykrywaniu pierwotnego guza gruczołu krokowego za pomocą  $^{18}\text{F}$ -choliny wynosi około 87%, a swoistość 62%). Badanie z  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliną jest przydatne w lokalizacji raka prostaty u pacjentów wysokiego ryzyka, ze zwiększonym stężeniem PSA i negatywnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego [4]. Ze względu na niską zdolność rozdzielczą, badanie ma ograniczone zastosowanie w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych (czułość 10%) [5]. Natomiast badanie znajduje zastosowanie w przypadku odległych zmian przerzutowych, lub miejscowego nawrotu choroby (czułość: 82% swoistość: 95-100% [6-8]). Czulość badania w przypadku nawrotu zależy od stężenia PSA: u osób ze stężeniem  $\text{PSA} \leq 1\text{ng/ml}$  wynosi 20%,  $\text{PSA} 1\text{-}5\text{ng/ml}$ -44% i  $\text{PSA} > 5\text{ng/ml}$  - 82% [9]. Badanie może być również przydatne w wyborze miejsca biopsji u chorych z podejrzeniem raka gruczołu krokowego oraz w ocenie wyników leczenia raka gruczołu krokowego i przebiegu choroby.

Innym wskazaniem do zastosowania  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliny jest diagnostyka raka wątrobowokomórkowego (HCC). HCC jest najczęstszym pierwotnym guzem wątroby. 80-90% przypadków HCC rozwija się w marskiej wątrobie. Najistotniejszym czynnikiem etiologicznym jest przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusem B oraz C [10,11]. W rozpoznawaniu HCC najczęściej wykorzystywanymi, nieinwazyjnymi metodami obrazowania są ultrasonografia (USG) po podaniu środka kontrastowego oraz badania komputerowej tomografii (CT) i magnetycznego rezonansu (MR). Obraz uzyskiwany w wymienionych badaniach jest charakterystyczny, ale u niektórych chorych występują trudności w różnicowaniu między zmianą nowotworową i guzkiem regeneracyjnym. Badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}$ FDG ma ograniczone zastosowanie, czulość tego badania wynosi 50-55%. [12,13]. Ze względu na niską czulość  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT nie jest zalecana w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego. Badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliną wykazuje czulość rzędu 88%. Kolthammer i wsp. [15] wykazali równoważność badań z  $^{18}\text{F}$ -choliną i  $^{11}\text{C}$ -choliną w diagnostyce HCC oraz zaobserwowali brak wpływu przerwy w posiłku na jakość badania. Badanie PET/CT z  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choliną może być przydatne w diagnostyce innych typów nowotworów: przerzutów do mózgu [16,17] oraz raka przełyku i jego przerzutów [18], nowotworów głowy i szyi [19,20], nowotworów układu płciowego u kobiet [21].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1 mSv (ICRP Publ. 106). Biorąc pod uwagę okres półtrwania dawkę tą można znacznie ograniczyć, poprzez co najmniej 8 godzinna przerwę w karmieniu piersią dla  $^{18}\text{F}$ , i 1,5 godziną dla  $^{11}\text{C}$ .

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności diagnostycznej  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -cholino u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej odcinka 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia zrekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;

- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Badanie należy wykonywać co najmniej po 4 godzinach od ostatniego posiłku.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się nawodnienie pacjenta.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury. Zaleca się ograniczenie kontaktów z kobietami ciężarnymi i małymi dziećmi w dniu badania.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Vallabhajosula S.; (18)F-Labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med* 2007;37:400–19;
- 2) DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S., Baldwin S.W., Orr M.D., Robertson C.N. i inni; Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:110–7;

- 3) Schmid D.T., John H., Zweifel R., Cservenyak T., Westera G., Goerres G.W. i inni; Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623–8;
- 4) Igerc I., Kohlfurst S., Gallowitsch H.J., Matschnig S., Kresnik E., Gomez-Segovia I. i inni; The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:976–83;
- 5) Häcker A., Jeschke S., Leeb K., Prammer K., Ziegerhofer J., Sega W. i inni; Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006;176:2014–8;
- 6) Schmid D.T., John H., Zweifel R., Cservenyak T., Westera G., Goerres G.W. i inni; Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623–8;
- 7) Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M., John H., Giger O.T., Gelet A. i inni; Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253–63;
- 8) Langsteger W., Heinisch M., Fogelman I.; The role of fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18Ffluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 2006;36:73–92;
- 9) Pelosi E., Arena V., Skanjeti A., Pirro V., Douroukas A., Pupi A. i inni ; Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113:895–904;
- 10) Thomas M.B.; Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress. *J Clin Oncol* 2005; 23, (13): 2892-2899;
- 11) Leong T.Y.-M., Leong A.S.-Y.; Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma HPB 2005; 7: 5-15;
- 12) Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y. i wsp.; Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18) F]FDG PET/CT: a preliminary study. *Appl Radiat. Isot.* 2009; 67:1195–1198;
- 13) Iwata Y., Shiomi S., Sasaki N. i wsp.; Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2000; 14: 121–126;
- 14) Talbot J.N., Fartoux L., Balogova S. i wsp.; Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 1699–1706;
- 15) Kolthammer J., Corn D., Tenley N. i inni; PET imaging of hepatocellular carcinoma with 18F-fluoroethylcholine and 11C-choline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:1248–1256;
- 16) Pieterman R.M., Que T.H., Elsinga P.H., Pruijm J., van Putten J.W., Willemsen A.T. i inni; Comparison of (11)C-choline and (18)F-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. *J Nucl Med* 2002;43:167–72;
- 17) Khan N., Oriuchi N., Zhang H., Higuchi T., Tian M., Inoue T. i inni ; A comparative study of 11C-choline PET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24:359–66;
- 18) Jager P.L., Que T.H., Vaalburg W., Pruijm J., Elsinga P., Plukker J.T.; Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med* 2001;28:1845–9;

- 19) Khan N., Oriuchi N., Ninomiya H., Higuchi T., Kamada H., Endo K.; Positron emission tomographic imaging with  $^{11}\text{C}$ -choline in differential diagnosis of head and neck tumors: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Ann Nucl Med* 2004;18:409–17;
- 20) Ninomiya H., Oriuchi N., Kahn N., Higuchi T., Endo K., Takahashi K. i inni; Diagnosis of tumor in the nasal cavity and paranasal sinuses with  $^{11}\text{C}$ choline PET: comparative study with 2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET. *Ann Nucl Med* 2004;18:29–34;
- 21) Torizuka T., Kanno T., Futatsubashi M., Okada H., Yoshikawa E., Nakamura F. i inni; Imaging of gynecologic tumors: comparison of  $^{11}\text{C}$ -choline PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1051–6;
- 22) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 23) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Tomografia PET z zastosowaniem $^{18}\text{F}$ - i $^{11}\text{C}$ choliny** – część szczegółowa

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -cholina jest analogiem choliny (prekursora biosyntezy fosfolipidów), w którym atom wodoru jest zastąpiony przez fluor ( $^{18}\text{F}$ ) lub węgiel ( $^{11}\text{C}$ ).

Po podaniu dożylnym  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -cholina jest szybko wychwytywana z krwi, osiągając największe gromadzenie po 5 minutach od podania [1]. Stężenie radioaktywności  $^{18}\text{F}$ -choliny w wątrobie zwiększa się szybko w ciągu pierwszych 10 minut, w płucach jest względnie małe przez cały czas badania. Największy wychwyty występuje w nerkach, potem w wątrobie i śledzionie.

Charakterystyka farmakokinetyczna odpowiada 2 składowemu modelowi, o kinetyce wykładniczej i stałej. Cholina jest bardzo ważnym składnikiem fosfolipidów błony komórkowej. Tkanki o wysokim poziomie metabolizmu wykazują skłonność do zwiększonego wychwyty choliny.  $^{18}\text{F}$ -cholina jest wychwytywana przez komórki za pomocą specyficznych transporterów zlokalizowanych w błonie komórkowej i w obszarze bariery krew-mózg. Następnie ulega fosforylacji do  $^{18}\text{F}$ -fosforylochliny przez odpowiednią kinazę cholinową i w tej formie jest gromadzona w komórce. W przeciwieństwie do  $^{11}\text{C}$ -choliny  $^{18}\text{F}$ -cholina nie ulega szybkiemu utlenianiu „in vivo” z wytworzeniem betainy i pochodnych. Fizjologiczne gromadzenie obserwuje się śliniankach, wątrobie, nerkach, trzustce, mniejszy wychwyty w śledzionie, szpiku kostnym i mięśniach. W jelitach występuje różnorodne gromadzenie znacznika

### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej dla  $^{18}\text{F}$ -choliny [2].

Organ	Dane uzyskane u ludzi (dawka na jednostkę aktywności)	
	Kobieta	Męczyzna
	mGy/MBq	mGy/MBq
Mięsień sercowy	0,017	0,013
Śledziona	0,064	0,047
Jelito cienkie	0,025	0,021
Macica	0,020	-
Tarczycza	0,015	0,013
Gruczoł sutkowy	0,001	-
Płuca	0,012	0,010

Wątroba	0,069	0,051
Nerka	0,170	0,150
Kość	0,022	0,170
Mięsień	0,012	0,010
Szpik kostny	0,002	0,015
Jądra	-	0,010
Jajniki	0,018	-
Ściana pęcherza moczowego	0,100	0,033
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0,0181</b>	<b>0,0111</b>

Dawka pochłonięta po podaniu fluorocholiny ( $^{18}\text{F}$ ) o aktywności 280MBq (4MBq/kg dla pacjenta o masie ciała 70kg) wynosi około 5,1mSv u kobiet i 3,2mSv u mężczyzn. Dawka promieniowania pochłonięta przez narządy krytyczne wynosi (odpowiednio u kobiet i mężczyzn): nerki 48mGy i 42mGy; ściana pęcherza moczowego 28mGy i 9,2mGy.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej dla  $^{11}\text{C}$ -choliny [3].

<b>Organ</b>	<b>Dane uzyskane u ludzi (dawka na jednostkę aktywności) mGy/MBq</b>
Nadnercza	0.0036±0.0004
Mózg	0.0011±0.0006
Gruzoł piersiowy	0.0014±0.0004
Ściana pęcherzyka żółciowego	0.0045±0.0006
Jelito grube- część górna	0.0018±0.0004
Jelito cienkie	0.0023±0.0005
Ściana żołądka	0.0060±0.0010
Jelito grube- część dolna	0.0063±0.0016
Mięsień sercowy	0.0034±0.0002
Nerka	0.0206±0.0056
Wątroba	0.0201±0.0051
Płuca	0.0046±0.0017
Mięsień	0.0025±0.0007
Kość	0.0048±0.0007
Jajniki	0.0020±0.0004
Trzustka	0.0292±0.0212
Szpik kostny	0.0019±0.0002
Skóra	0.0012±0.0003
Śledziona	0.0091±0.0022
Jądra	0.0013±0.0004
Grasica	0.0017±0.0003
Tarczyca	0.0015±0.0003
Ściana pęcherza moczowego	0.0034±0.0004
Macica	0.0019±0.0004
Całe ciało	0.0030±0.0001
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0.0044±0.0007</b>



### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  -cholina

Do badań PET

#### Izotop:

Fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), izotop pozytonowy o okresie półtrwania 109,771(20) minut

Węgiel 11 ( $^{11}\text{C}$ ) izotop pozytonowy o okresie półtrwania 20,38 minut

#### Preparat:

sól fluorometylo-( $^{18}\text{F}$ )-dimetylo-2-hydroksyetylo-amoniowej (fluorocholiny [ $^{18}\text{F}$ ])

Methyl-( $^{11}\text{C}$ )-cholina

#### Preparatyka:

$^{18}\text{F}$ -cholina

Substancją wyjściową do syntezy jest dibromometan, który ulega fluorowaniu ( $\text{F}^-$ ,  $\text{K}^+$ , kryptofit) z wytworzeniem fluorobromometanu –  $18\text{FCH}_2\text{Br}$ . Reaguje on bezpośrednio z prekursorem – dimetyloamino etanolem (DMAE) z wytworzeniem  $18\text{F}$ -choliny, bądź reaguje z triflatem srebra tworząc  $18\text{F}$ -fluorometyltriflat. Związek ten reaguje następnie z prekursorem – DMAE naniesionym najczęściej na kolumnę C18 SEP-PAK.

Wydajność procesu wynosi około 70-80%.

Czas syntezy wynosi około 30 minut.

Czystość radiochemiczna jest większa od 98%.

$^{11}\text{C}$ -cholina

Synteza  $^{11}\text{C}$  choliny w postaci estru metylowego przebiega w dwóch etapach. Pierwszym jest wytworzenie czynnika metylującego – donora grupy metylowej  $-\text{CH}_3$ . Donorem jest jodek metylu (jodometan  $\text{CH}_3\text{I}$ ). Produkcja jodku metylu polega na redukcji  $^{11}\text{CO}_2$  do metanu  $^{11}\text{CH}_4$  i następnie jodowaniu tego gazu z wytworzeniem jodku metylu. W drugim etapie jodek metylu –  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  reaguje z 2-dimetyloaminoetanolem (prekursorem) z wytworzeniem  $^{11}\text{C}$ -choliny. Reakcja metylacji przebiega w temperaturze 120 C przez 5 minut.

Produkt jest oczyszczany na kolumnie C18.

Wydajność syntezy wynosi około 40%.

#### Kontrola jakości:

$^{18}\text{F}$ -cholina

Określenie czystości radiochemicznej zgodnie z Farmakopeą Europejską Produkt końcowy po syntezie musi być sterylny i wolny od pirogenów. Kontrola jakości wymaga zastosowania metody chromatografii jonowej Substancje wykrywane w trakcie analizy:

*N,N*-dimethylethanolamine przy czasie retencji 8.1 minut I FECh przy czasie retencji 13.7 minut. Ilości substancji wykrywanych są wyliczane z porównania do standardów tych substancji : ilość kwasu 2-naftalenosulfonowego w produkcie końcowym (FCH wymyty z kolumny jonowymiennej w roztworze soli fizjologicznej) jest zostala oceniana metodą HPLC z detektorem UV – długość fali 226nm, wypełnienie kolumny to żywica anionowymienna np. MCI GEL CQA 355 7.5 /75mm, faza ruchoma to 0.2 NaOH i 0.5m NaCl, przepływ 2ml na minutę. Czas retencji dla kwasu 2-naftalenosulfonowego w tych warunkach wynosi 18 minut.

Preparaty otrzymywane od producentów nie wymagają kontroli jakości.

Określenie czystości radiochemicznej  $^{11}\text{C}$ -cholina z wykorzystaniem HPLC.

Kolumna Novapak C18 (4\*150mm), faza ruchoma:  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – dwuwodorooortofosforan sodu o stężeniu 0.01M zakwaszony stężonym kwasem solnym (0.03%v/v), przepływ fazy ruchomej 0.8ml/min, detektor UV – długość fali 210nm i odpowiedni detektor radioaktywności. Czas retencji dla  $^{11}\text{C}$ -choliny wynosi 4,1 minut. Tożsamość jest potwierdzana metodą z użyciem standardu wewnętrznego – chlorku choliny a oznaczenie

ilościowe należy przeprowadzić z wykorzystaniem krzywej kalibracyjnej. Oznaczenie zawartości dimetyloetanoloaminy – DMAE – należy przeprowadzić metodą chromatografii gazowej. Kolumna kapilarna (DB- wax 30m, 0.32mm), detektor FID, temperatura iniektora 250 C, objętość – 1ul. Temperatura początkowa – 30C, wzrost 1C/min przez 5min, 10C/min przez 6 minut. Temperatura końcowa stała przez 2 minuty. W tych warunkach czas retencji DMAE wynosi 11 minut.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

1)  $^{18}\text{F}$ -cholina:

- a) **aktywność radiofarmaceutyku:** do 4 MBq/kg, 200-500MBq,
- b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
- c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
  - **dynamiczna:**  
około 1 minuty po podaniu radiofarmaceutyku przez 8 minut,
  - **statyczna:**  
10-20 minut po iniekcji radiofarmaceutyku;

2)  $^{11}\text{C}$ -cholina:

- a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 3.5-5MBq/kg,
- b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
- c) **czas rozpoczęcia akwizycji:**
  - **dynamiczna:**  
około 1 minuty po podaniu radiofarmaceutyku przez 8 minut,
  - **statyczna:**  
5 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
- d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głowę,
- e) **zakres obrazowania:** od czubka głowy do połowy uda;

3) parametry akwizycji:

- a) Skanner PET :
  - **akwizycja:** w trybie 3D,
  - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
  - **matryca** min. 128x128;
- b) Skanner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
  - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
  - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych. Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
- c) Skanner MRI: zgodnie z zaleceniami producenta;
- d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa).

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) interpretacja badania powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,

- b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
- c) fizjologiczny rozkład znacznika,
- d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu  $^{18}\text{FNa}$ ,
- e) intensywność wychwytu  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  –choliny wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
- f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
- g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) problem kliniczny,
  - c) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - d) procedurę badania,
  - e) istotne dane z wywiadu,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego gromadzenia znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

#### **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Hara T.; C-11 Choline and 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2002;4:267–73;
- 2) DeGrado T.R., Reiman R.E., Price D.T., Wang S., Coleman R.E.; Pharmacokinetics and radiation dosimetry of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine. *J Nucl Med* 2002;43:92–6;
- 3) Tolvanen T., Yli-Kerttula T., Ujula T. i inni; Biodistribution and radiation dosimetry of [ $^{11}\text{C}$ ]choline: a comparison between rat and human data *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:874–883.

### **38. Tomografia PET z zastosowaniem $^{11}\text{C}$ -octanu**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury,**

Diagnostyczny: diagnostyka guzów nowotworowych wykazujących zwiększone gromadzenie  $^{11}\text{C}$ -octanu.

#### **2. Autorzy.**

dr n. med. Bogdan Małkowski, dr n. med. Jolanta Kunikowska

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) rak prostaty;
- 2) rak wątrobowokomórkowy –HCC;
- 3) rak jasnokomórkowy nerki;
- 4) inne nowotwory wykazujące zwiększone gromadzenie radiofarmaceutyku;
- 5) ocena metabolizmu mięśnia sercowego.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Na początku lat osiemdziesiątych zaczęto używać  $^{11}\text{C}$ -octan do badania metabolizmu mięśnia sercowego u pacjentów z chorobami naczyń wieńcowych. Octan występuje we krwi w stężeniu około 0.2-0.3mM. Octan jest łatwo wychwytywany przez komórki na drodze dyfuzji prostej lub transportu nośnikowego za pomocą przenośnika błonowego o nazwie MCT(ang. Monocarboxylate transporter). W komórce ulega natychmiast przemianie do acetyl-CoA zarówno w cytoplazmie, jak i w mitochondriach przy udziale enzymu – syntetazy acetyl-CoA. Acetyl-CoA jest podstawowym metabolitem pośrednim zarówno w syntezie cholesterolu i kwasów tłuszczowych (przemiany lipidów błonowych), jak i w mitochondrialnym utlenianiu tego związku w cyklu Krebsa do dwutlenku węgla i wody. Niewielka część octanu ulega konwersji do aminokwasów. W zdrowym mięśniu sercowym dominuje przemiana octanu drogą cyklu Krebsa do  $\text{CO}_2$  i wody. W komórkach nowotworowych dominuje zaś przemiana w kierunku kwasów tłuszczowych przez kompleks enzymatyczny syntetazy kwasów tłuszczowych (FAS). Octan jest preferencyjnie włączany do wewnątrzkomórkowej puli fosfatydylocholiny, która jest kluczowa dla syntezy błon komórkowych komórki nowotworowej.

Głównymi wskazaniami do zastosowania  $^{11}\text{C}$ -octanu jest diagnostyka raka wątrobowokomórkowego oraz wznowy i przerzutów do kości raka gruczołu krokowego. Zwiększony wychwyty  $^{11}\text{C}$  obserwuje się również w zmianach o charakterze łagodnym – w zapaleniu, czy przeroście gruczołu krokowego. Z tego powodu badanie nie jest rekomendowane w wykrywaniu zmiany pierwotnej. Badanie z  $^{11}\text{C}$ -octanem jest przydatne w lokalizacji raka prostaty u pacjentów wysokiego ryzyka, ze zwiększonym stężeniem PSA i negatywnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego. Badanie ma ograniczone zastosowanie w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych. Natomiast, znajduje zastosowanie w diagnostyce odległych przerzutów lub nawrotu choroby. Badanie jest również przydatne w wyborze miejsca biopsji u chorych z podejrzeniem raka gruczołu krokowego oraz w ocenie wyników leczenia raka gruczołu krokowego i przebiegu choroby.

Innym wskazaniem do zastosowania  $^{11}\text{C}$ -octanu jest diagnostyka raka wątrobowokomórkowego (HCC). HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby. 80-90% przypadków HCC rozwija się w marskiej wątrobie. Najistotniejszym czynnikiem etiologicznym jest przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusem B oraz C. W rozpoznawaniu HCC najczęściej wykorzystywanymi, nieinwazyjnymi metodami obrazowania są ultrasonografia (USG) po podaniu środka kontrastowego oraz badania komputerowej tomografii (CT) i magnetycznego rezonansu(MR). Obraz uzyskiwany w wymienionych badaniach jest charakterystyczny, ale u części chorych występują trudności w diagnostyce różnicowej między guzem nowotworowym a guzkiem regeneracyjnym. Badanie z zastosowaniem  $^{18}\text{F}$ FDG ma ograniczone zastosowanie w tej grupie chorych[12,13]. Znacznie większą czułością charakteryzuje się badanie po podaniu  $^{11}\text{C}$ -octanu, szczególnie w postaciach wysoko zróżnicowanych.

Badanie jest przydatne także w diagnostyce innych typów nowotworów, np. raka jasnokomórkowego nerki, przerzutów do mózgu.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

**Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

**Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

**Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

**8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI

Badanie pacjentów dorosłych wymaga skanera o możliwości jednorazowego skanowania co najmniej o długości 150cm.

Badanie pacjentów o całkowitej masie powyżej 130kg wymaga skanera o dużym polu widzenia zrekonstruowanego pola widzenia min 65cm. Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

**9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

**10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego,

- lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłowe wyznaczenie ognisk w badaniu PET.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury;
- 2) przygotowanie pacjenta do badania:
  - a) pacjent zgłasza się do badania na czczo (co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku), o godzinie ustalonej podczas rejestracji,
  - b) pacjentom nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży,
  - c) czas konieczny na wykonanie badania wynosi około 2,5 godzin,
  - d) po podaniu radiofarmaceutyku pacjent oczekuje na badanie około 20 minut, w pozycji leżącej lub siedzącej.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Schoder H., Larson S.M.; Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274–92;
- 2) Sanz G., Rioja J., Zudaire J.J., Berian J.M., Richter J.A.; PET and prostate cancer. *World J Urol* 2004;22:351–2;

- 3) Price D.T., Coleman R.E., Liao R.P., Robertson C.N., Polascik T.J., DeGrado T.R.; Comparison of [18F]fluorocholine and [18F] fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002;168:273–80;
- 4) Oyama N., Miller T.R., Dehdashti F., Siegel B.A., Fischer K.C., Michalski J.M. i inni; 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 2003;44:549–55;
- 5) Kotzerke J., Volkmer B.G., Glatting G., van den Hoff J., Gschwend J.E., Messer P. i inni ; Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003;42:25–30;
- 6) Seltzer M.A., Jahan S.A., Dahlbom M., Sathyamurthy N., Barrio J.R., Phelps M.E. i inni; Combined metabolic imaging using C-11 acetate and FDG PET for the evaluation of patients with suspected recurrent prostate cancer. *J Nucl Med* 2003;44:132P;
- 7) Fricke E., Machtens S., Hofmann M., van den Hoff J., Bergh S., Brunkhorst T. i inni; Positron emission tomography with 11C acetate and 18F-FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:607–11;
- 8) Yoshimoto M., Waki A., Obata A., Furukawa T., Yonekura Y., Fujibayashi Y.; Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. *Nucl Med Biol* 2004;31:859–65;
- 9) Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., van de Kaa C.H. i inni; Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491–9;
- 10) Winter P.M., Caruthers S.D., Kassner A., Harris T.D., Chinen L.K., Allen J.S. i inni; Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx-2 rabbit tumors using a novel alpha(nu)beta3-targeted nanoparticle and 1.5 tesla magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 2003;63:5838–43;
- 11) Siegel C.; Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *J Urol* 2005;174:569 ;
- 12) Brassell S.A., Rosner I.L., McLeod D.G.; Update on magnetic resonance imaging, ProstaScint, and novel imaging in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15:163–6;
- 13) Oyama N., Okazawa H., Kusakawa N. i inni; 11C-Acetate PET imaging for renal cell carcinoma *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:422–427;
- 14) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009;
- 15) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 16) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem <sup>11</sup>C-Octanu** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym obserwuje się następujące procesy: Ekstrakcja około 2/3 podanej aktywności w pojedynczym przejściu przez naczynia włosowate:

- 1) bardzo szybka, początkowa faza wypłukania ( $T_{1/2} < 5s$ );
- 2) aktywacja 11C-octanu do 11C-Acetylo-CoA w ciągu kilku sekund;
- 3) wejście w cykl kwasów trój karboksylowych (Krebsa) (po kilku minutach);
- 4) początek szybkiego uwalniania 11CO<sub>2</sub> po dwóch, trzech minutach.

We wszystkich tkankach maksymalne stężenie radiofarmaceutyku jest osiągnięte w czasie krótszym niż 3 minuty po podaniu; po 3-5 minutach 50% podanej aktywności jest obecne

jako  $^{11}\text{CO}_2$ , 24% jako octan w formie niezjonizowanej, 13% jako octan w formie jonowej, reszta jako intermediaty cyklu Krebsa. Poziom metabolizmu radiofarmaceutyku odzwierciedla poziom metabolizmu tlenowego w tkankach i natlenienie tkanek. Po około 2,5–3 minutach od podania stężenie octanu w mięśniu sercowym i nerkach osiąga maksimum, i między 3 a 30 minutą po podaniu ma miejsce proces eliminacji octanu z tych tkanek z  $T_{1/2}$  równym 10 minut. W trzustce  $^{11}\text{C}$ -octan osiąga maksimum również po 3 minutach po podaniu; Następnie do 30 minuty trwa eliminacja z  $T_{1/2}$  równym 38 minut. W wątrobie również wychwyty jest bardzo szybki – maksymalny po 3 minutach. Krzywa eliminacji składa się z trzech składowych: dla pierwszej składowej  $T_{1/2}$  wynosi 10 min (z taką prędkością wydalane jest 35% radiofarmaceutyku), dla drugiej składowej  $T_{1/2}$  wynosi 1 godz (30% radiofarmaceutyku), dla trzeciej składowej  $T_{1/2}$  wynosi 2 godz. (35% radiofarmaceutyku).

## 2. Dane dozymetryczne.

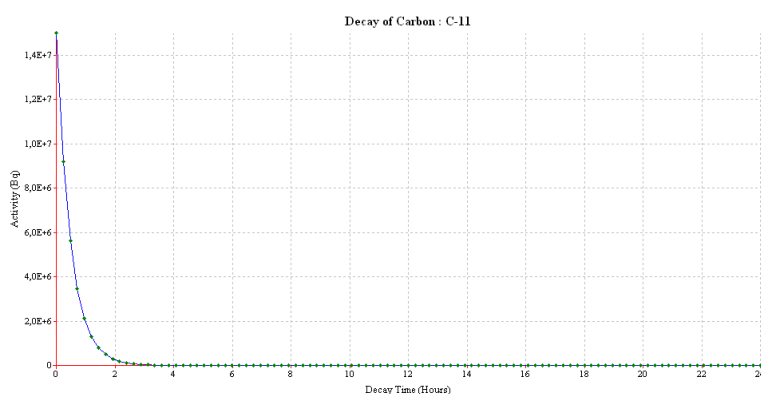
Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nerki	0,052	0,063	0,088	0,13	0,23
Serce	0,013	0,017	0,026	0,041	0,074
Wątroba	0,013	0,018	0,027	0,04	0,075
Trzustka	0,012	0,016	0,033	0,042	0,091
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

#### $^{11}\text{C}$ - Octan



### Preparat:

#### $^{11}\text{C}$ - Octan

Syntezę  $^{11}\text{C}$ -octanu przeprowadza się przy pomocy automatycznego syntetyzera. Powszechną metodą syntezy  $^{11}\text{C}$ -octanu jest reakcja bromku metylomagnezowego ( $\text{CH}_3\text{MgBr}$ ) z  $^{11}\text{CO}_2$  – który jest produktem reakcji cyklotronowej. Wydajność tej reakcji wynosi około 70%, czystość radiochemiczna  $^{11}\text{C}$ -octanu wynosi powyżej 95%, czas syntezy około 15 minut. Preparat uzyskuje się w postaci sterylnego, bezbarwnego, niepalnego roztworu do użycia w praktyce diagnostycznej. Aktywność oraz objętość roztworu dla pacjenta dozowana jest automatycznie przez dispenser, Oba urządzenia (syntetyzer i dispenser) zamknięte są w komorach, zabezpieczających obsługę przed wysokim poziomem promieniowania.



**Kontrola jakości:**

Określenie czystości radiochemicznej wykonuje się z wykorzystaniem chromatografii cieczowej (HPLC). Do analizy używa się kolumny C18 (4\*150mm Waters), faza ruchoma: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – dwuwodorooortofosforan sodu o stężeniu 0.01M zakwaszony stężonym kwasem solnym (0.03%v/v), przepływ fazy ruchomej 0.8 ml/min, detektor UV o długości fali 210nm i odpowiedni detektor radioaktywności. Czas retencji dla 11C-octanu wynosi 3 minuty, Tożsamość i analiza ilościowa jest weryfikowana z użyciem standardu wewnętrznego – octanu sodu, analiza ilościowa - metodą krzywej kalibracyjnej. Czystość radiochemiczna > 97%, możliwe zanieczyszczenia to 11C-aceton, 11C-butanol, 11C-węglan, pH około 8.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** do 1200MBq (dzieci odpowiednio mniej),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 20 minut po iniekcji radiofarmaceutyku. W badaniach metabolizmu mięśnia sercowego natychmiast po podaniu,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami za głowę. Przy badaniu OUN ręce wzdłuż ciała,
  - e) **zakres obrazowania:** od podstawy czaszki do połowy uda. W przypadkach wymagających dodatkowej akwizycji obszary głowy i kończyn;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Skaner PET:
    - **akwizycja:** w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-5 minuty/łożko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** min. 128x128;
  - b) Skaner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne, bez lub po podaniu dożylnym kontrastu w zależności od wymagań klinicznych. Można stosować kontrasty dojelitowe (preferowane kontrasty negatywne);
  - c) Skaner MRI: zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.

**5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (SUV, ocena półilościowa).

**6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania powinna uwzględniać:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań biochemicznych,
  - c) uwzględnienie fizjologicznego rozkładu znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu 11C- Octan,

- e) intensywność wychwytu  $^{11}\text{C}$ - Octan wyrażona standaryzowanym wskaźnikiem wychwytu znacznika (SUV),
- f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
- g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego metabolizmu znacznika wraz z podaniem wymiarów oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski - interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.

### **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Schoder H., Larson S.M.; Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274–92;
- 2) Sanz G., Rioja J., Zudaire J.J., Berian J.M., Richter J.A.; PET and prostate cancer. *World J Urol* 2004;22:351–2;
- 3) Price D.T., Coleman R.E., Liao R.P., Robertson C.N., Polascik T.J., DeGrado T.R.; Comparison of  $^{18}\text{F}$ fluorocholine and  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002;168:273–80;
- 4) Oyama N., Miller T.R., Dehdashti F., Siegel B.A., Fischer K.C., Michalski J.M. i inni;  $^{11}\text{C}$ -acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 2003;44:549–55;
- 5) Kotzerke J., Volkmer B.G., Glatting G., van den Hoff J., Gschwend J.E., Messer P. i inni; Intraindividual comparison of  $^{11}\text{C}$ acetate and  $^{11}\text{C}$ choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003;42:25–30;
- 6) Seltzer M.A., Jahan S.A., Dahlbom M., Sathyamurthy N., Barrio J.R., Phelps M.E. i inni; Combined metabolic imaging using C-11 acetate and FDG PET for the evaluation of patients with suspected recurrent prostate cancer. *J Nucl Med* 2003;44:132P;
- 7) Fricke E., Machtens S., Hofmann M., van den Hoff J., Bergh S., Brunkhorst T. i inni; Positron emission tomography with  $^{11}\text{C}$ acetate and  $^{18}\text{F}$ -FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:607–11;
- 8) Yoshimoto M., Waki A., Obata A., Furukawa T., Yonekura Y., Fujibayashi Y.; Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. *Nucl Med Biol* 2004;31:859–65;
- 9) Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., van de Kaa C.H. i inni; Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491–9;
- 10) Winter P.M., Caruthers S.D., Kassner A., Harris T.D., Chinen L.K., Allen J.S. i inni; Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx-2 rabbit tumors using a novel

- alpha(nu)beta3-targeted nanoparticle and 1.5 tesla magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 2003;63:5838–43;
- 11) Siegel C.; Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *J Urol* 2005;174:569 ;
  - 12) Brassell S.A., Rosner I.L., McLeod D.G.; Update on magnetic resonance imaging, ProstaScint, and novel imaging in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2005;15:163–6;
  - 13) Oyama N., Okazawa H., Kusukawa N. i inni; 11C-Acetate PET imaging for renal cell carcinoma *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:422–427;
  - 14) *Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009.*

### **39. Tomografia PET z zastosowaniem <sup>11</sup>C-PIB**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: diagnostyka schorzeń ośrodkowego układu nerwowego charakteryzujących się nieprawidłowym gromadzeniem amyloidu

#### **2. Autorzy.**

dr n. med. B. Małkowski, dr n. med. J. Kunikowska

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) w diagnostyce i monitorowaniu choroby Alzheimera;
- 2) w diagnostyce i monitorowaniu innych zespołów otępiennych.

#### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Większość badań pozytonowej tomografii emisyjnej PET/CT wykonywana jest obecnie w diagnostyce onkologicznej. Badanie to znajduje również zastosowanie w diagnostyce kardiologicznej i neurologicznej. Synteza nowych ligandów do obrazowania molekularnego PET, w tym również do obrazowania chorób neurodegeneracyjnych mózgu otwiera nowe możliwości diagnostyczne.

Choroba Alzheimera (AD) jest formą postępującego otępienia. W jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia neuronów na skutek odkładania się złogów białkowych, których głównym składnikiem jest alfa-amyloid. Alfa-amyloid - jest peptydem składającym się z 39-43 aminokwasów, uwalnianym proteolitycznie z większego białka transbłonowego, zwanego prekursorem alfa-amyloidu (alfa-amyloid precursor protein APP). Przyczyną objawów klinicznych są zmiany neuropatologiczne tkanki mózgowej. Uszkodzeniu mózgu makroskopowo przejawiającego się w postaci zaniku neuronów, towarzyszy występowanie wewnątrzkomórkowych, spiralnych filamentów oraz amorficznych złogów (tzw. płytek starczych), obserwowanych pozakomórkowo zarówno w tkance mózgowej, jak i w ścianach naczyń opon mózgowo-rdzeniowych. W krajach rozwiniętych gospodarczo choroba dotyka około 10% populacji powyżej 65 roku życia.

Jednym z radiofarmaceutyków zastosowanych w diagnostyce choroby Alzheimera jest Pittsburgh Compound-B, (BTA-1) znakowany <sup>11</sup>C. <sup>11</sup>C-PIB jest pochodną tioflawiny T wiążącą się preferencyjnie z płytkami  $\beta$ -amyloidu o budowie neurofibrylarniej. Białko  $\beta$ -

amyloidu i tzw. białko tau wywołują bezpośrednio zmiany neurodegeneracyjne w przebiegu tej choroby.

W drugiej minucie po podaniu dożylnym  $^{11}\text{C}$ -PIB w mózgowiu stwierdza się gromadzenie 7% podanej radioaktywności. Polarne metabolity PIB nie przechodzą do mózgu. Osoczowy metabolizm znacznika jest szybki, zawartość PIB we krwi wynosi około 7.5% w 60 minucie po podaniu. Gromadzenie znacznika jest około 1,5 do 2 razy większe w regionach kory u osób z AD niż w grupie kontrolnej – u osób zdrowych. Kora czołowa wykazuje fizjologicznie najwyższy wychwyty znacznika, wysoką retencją charakteryzuje się również mózdzek. Stwierdzono też odwrotną korelację pomiędzy gromadzeniem PIB a mózgowym metabolizmem FDG w korze.

U pacjentów z AD, wykazano zwiększone gromadzenie  $^{11}\text{C}$ -PIB w płatach czołowych, ciemieniowych, skroniowych, jak również w prążkowie. Gromadzenie  $^{11}\text{C}$ -PIB obserwuje się również u 20-30 % zdrowych, starszych osób. Zwiększony wychwyty obserwuje się również u pacjentów z objawami łagodnych zaburzeń poznawczych.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Brak danych dotyczących stosowania tego radiofarmaceutyku podczas ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na reprodukcję u zwierząt.

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć czy celowość i korzyści wynikające z wykonania badania przeważają nad ryzykiem związanym z ekspozycją płodu. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników. Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106). Zgodnie z tym zaleceniem, biorąc pod uwagę okres półtrwania radioizotopu dawkę tą można znacznie ograniczyć, poprzez co najmniej 1,5 godzinna przerwę w karmieniu piersią.

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat:**

Badania nie wykonuje się w tej grupie wiekowej. Jeśli jednak okaże się ono konieczne, aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18

lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Skaner hybrydowy PET/CT lub PET/MRI.

Skaner musi współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Wymagany jest system archiwizacji obrazów umożliwiający przechowywanie plików rekonstrukcyjnych przez okres wymagany prawem.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Brak znanych interakcji lekowych.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić interpretację.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania badania pacjentów z zaawansowanym otępieniem należy dołożyć wszelkich starań w celu skutecznego unieruchomienia pozycji głowy w trakcie całego badania.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury. Zaleca się ograniczenie kontaktów z kobietami ciężarnymi i małymi dziećmi w dniu badania.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Klunk i inni; [Klunk WE, Engler H, Nordberg A, i inni. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306–319;
- 2) Braak H., Braak E.; Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239–259;
- 3) Pike K.E., Savage G., Villemagne V.L. i inni ; Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2837–2844;
- 4) Kempainen N.M., Aalto S., Wilson I.A. i inni; PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1603–1606;
- 5) Blennow K., de Leon M.J., Zetterberg H.; 2006. Alzheimer's disease. *Lancet* 368, 387–403;
- 6) Blennow K., Zetterberg H.; 2006. Pinpointing plaques with PIB. *Nat. Med.* 12, 753–754;
- 7) Boxer A.L., Rabinovici G.D., Kepe V., Goldman J., Furs, A.J., Huang S.C., Baker S.L., O'neil J.P., Chui H., Geschwind M.D., Small G.W., Barrio J.R., Jagust W., Miller B.L.; 2007. Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* 69, 283–290;
- 8) Engler H., Forsberg A., Almkvist O., Blomquist G., Larsson E., Savitcheva I., Wall A., Ringheim A., Långström B., Nordberg A.; 2006. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 129, 2856–2866;
- 9) Mathis C.A., Wang Y., Holt D.P., Huang G.F., Debnath M.L., Klunk W.E.; 2003. Synthesis and evaluation of 11C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.* 46, 2740–2754;
- 10) Pike K.E., Savage G., Villemagne V.L., Ng S., Moss S.A., Maruff P., Mathis C.A., Klunk W.E., Masters C.L., Rowe C.C.; 2007. Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130, 2837–2844;
- 11) Rowe C.C., Ng S., Ackermann U., Gong S.J., Pike K., Savage G., Cowie T.F., Dickinson K.L., Maruff P., Darby D., Smith C., Woodward M., Merory J., Tochon-Danguy H., O'Keefe G., Klunk W.E., Mathis C.A., Price J.C., Masters C.L., Villemagne V.L.; 2007. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68, 1718–1725;
- 12) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 13) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Tomografia PET z zastosowaniem <sup>11</sup>C –PIB – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

$^{11}\text{C}$ -PIB jest pochodną tioflawiny T wiążącą się preferencyjnie z płytkami  $\beta$ -amyloidu o budowie neurofibrylarnej w przebiegu choroby Alzheimera, szczególnie w obszarach kojarzeniowych kory mózgu i w hipokampie. Białko  $\beta$ -amyloidu i tzw. białko tau wywołują bezpośrednio zmiany neurodegeneracyjne w przebiegu tej choroby. Po podaniu dożylnym  $^{11}\text{C}$ -PIB gromadzi się w mózgowiu (około 7% podanej radioaktywności, 2 minuty po podaniu). Polarne metabolity PIB nie przechodzą do mózgu. Osoczowy metabolizm znacznika jest szybki, ilość PIB wynosi około 7.5% w 60 minut po podaniu. Gromadzenie znacznika jest około 1,5 do 2 razy większe w regionach kory u osób z AD niż w grupie kontrolnej – u osób zdrowych. Kora czołowa wykazuje fizjologicznie najwyższy wychwyty znacznika, wysoką retencją charakteryzuje się również mózdzek. Stwierdzono też odwrotną korelację pomiędzy gromadzeniem PIB a mózgowym metabolizmem FDG w korze.

## 2. Dane dozymetryczne.

Narządami krytycznym – otrzymującym największą dawkę pochłoniętą w badaniu  $^{11}\text{C}$ -PiB - PET są pęcherzyk żółciowy, wątroba i nerki. Dawki pochłonięte (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej.

Dawka pochłonięta:

Narząd	$\mu\text{Gy/MBq}$
Nadnercza	3.97
Mózg	3.10
Gruzoły piersiowe	2.33
Pęcherzyk żółciowy	41.5
Jelito grube	3.00
Jelito cienkie	3.62
Żołądek	3.46
Serce	4.76
Nerki	12.6
Wątroba	19.0
Płuca	3.39
Mięśnie	1.83
Jajniki	3.24
Trzustka	4.06
Szpik kostny	2.84
Kości	2.71
Skóra	2.10
Śledziona	4.31
Jądra	2.44
Grasica	2.54
Tarczycyca	2.35
Pęcherz moczowy	16.6
Macica	3.52
Całe ciało	2.83

Narząd	$\mu\text{Gy/MBq}$
Dawka efektywna	4.74 $\mu\text{Sv/MBq}^*$

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{11}\text{C}$  PIB

Do badań PET

#### Izotop:

Węgiel  $^{11}\text{C}$ -izotop pozytonowy o okresie półtrwania 20,38 minuty

#### Preparat:

$^{11}\text{C}$  PIB

Prekursor tzw. desmetyl PIB jest rozpuszczany w 10mg KOH i DMSO–0.4ml. Reaguje on z jodkiem metylu – 5 minut 125C. Produkt pośredni ulega hydrolizie z użyciem metanolowego roztworu HCl – 80C, 5 minut z wytworzeniem  $^{11}\text{C}$  PIB, produkt ulega oczyszczaniu HPLC i na kolumnie C18

Oba urządzenia (syntetyzer i dispenser) zamknięte są w komorach, zabezpieczających obsługę przed wysokim poziomem promieniowania. Synteza  $^{11}\text{C}$  PiB odbywa się w klimatyzowanym laboratorium produkcji o wysokiej klasie czystości mikrobiologicznej.

#### Kontrola jakości:

Określenie czystości radiochemicznej należy wykonać z użyciem metody HPLC. Kolumna C18 (4 \*150mm). Jako fazę ruchomą stosuje się mrówczan amonu o stężeniu 0.1N w acetonitrylu w stosunku 6:4v/v, przepływ 0.8 ml/min. Stosuje się detektor UV o długości fali 254 nm i odpowiedni detektor radioaktywności. Czas retencji dla  $^{11}\text{C}$ -PIB wynosi w tych warunkach 6 minut. Tożsamość potwierdzono metodą z użyciem standardu wewnętrznego, a oznaczenia ilościowe przeprowadzono z wykorzystaniem krzywej kalibracyjnej.

Preparaty przygotowywane przez producenta nie wymagają kontroli jakości

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** ok 350MBq,
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie, przez uprzednio założoną drogę dożylną,
  - c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 20-40 minut po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak, z rękami wzdłuż ciała,
  - e) **zakres obrazowania:** obszar OUN;
- 2) parametry akwizycji:
  - a) Skaner PET :
    - **akwizycja:** w trybie 3D,
    - **czas akwizycji:** 2-20 minut/łóżko w zależności od rodzaju skanera i podanej aktywności,
    - **matryca:** 256x256;
  - b) Skaner CT, zgodnie z zaleceniami producenta. Badanie CT należy wykonać zgodnie z protokołem:
    - celem korekcji pochłaniania i lokalizacji zmian, lub
    - celem wykonania badania spełniającego kryteria diagnostyczne;
  - c) Skaner MRI: zgodnie z zaleceniami producenta;
  - d) Rekonstrukcja obrazu:  
iteracyjny algorytm rekonstrukcji uwzględniający korekcję pochłaniania opartą na badaniu CT oraz korektę rozproszenia.



## **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Ocena intensywności rozkładu znacznika w zmianach patologicznych (wizualna, ocena półilościowa)

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

- 1) jakościowa ocena gromadzenia fizjologicznego oraz ognisk patologicznego gromadzenia znacznika;
- 2) interpretacja badania wymaga uwzględnienia:
  - a) pytanie kliniczne,
  - b) historia choroby pacjenta, wyniki badań psychologiczno-psychiatrycznych,
  - c) fizjologiczny rozkład znacznika,
  - d) anatomiczna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu 11 C PIB,
  - e) intensywność wychwytu 11 C PIB wyrażona współczynnikiem wychwytu istota biała – kora mózgowa,
  - f) przyczyny wyników fałszywie ujemnych,
  - g) przyczyny fałszywie dodatnich wyników.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis miejsc nieprawidłowego wychwytu znacznika wraz z podaniem obszarów OUN oraz intensywności wychwytu,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM.

## **8. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) European. Pharmacopea Vol. 23, No 3, July 2011;
- 2) Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. ICRP. Ann ICRP. 2008;38(1-2):1-197.

## **40. Leczenie Nowotworów Pierwotnych/Przerzutów do Wątroby**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Terapeutyczny: radioembolizacja pierwotnych lub wtórnych guzów wątroby.

### **2. Autorzy.**

lek. med. M. Bryszewska, prof. dr hab. I. Kozłowicz – Gudzińska, mgr inż. A. Sackiewicz – Słaby, mgr P. Ochman, mgr inż. S. Budrewicz

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

---

#### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

- 1) rak wątrobowokomórkowy HCC;
- 2) guzy przerzutowe do wątroby.

#### 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Podstawową metodą leczenia guzów wątroby, zarówno pierwotnych jak i przerzutowych, jest leczenie operacyjne. W przypadku ich nieoperacyjności, możliwe jest zastosowanie kilku paliatywnych metod terapeutycznych, w tym radioembolizacji.

Termin radioembolizacja oznacza takie działanie lecznicze, w którego efekcie dochodzi zarówno do embolizacji naczyń odżywiających guz, jak i do regionalnego, niszczącego guz, działania promieniowania jonizującego [2]. W tym celu podaje się związane z radioizotopem mikrosfery do odpowiedniej (zaopatrującej guz) tętnicy (analogicznie do chemioterapii dotętnicznej lub śródwątrobowej tętnicznej chemoembolizacji - TACE). Zaletą takiego podejścia terapeutycznego jest brak niekorzystnego działania ogólnoustrojowego [1]. Stosowane w radioembolizacji mikrosfery znakowane  $^{90}\text{Y}$  mają wielkość 32-50 mikronów i powodują embolizację naczyń o podobnej średnicy, z założenia w obrębie guza i jego najbliższej okolicy. Miejsce zatrzymania mikrosfer w tętniczkach jest jednocześnie miejscem oddziaływania promieniowania jonizującego emitowanego przez radioizotop.  $^{90}\text{Y}$  jest czystym emitorem promieniowania  $\beta^-$ , warstwa połówica dla promieniowania w tkankach wynosi 2,4 mm, przy maksymalnym zasięgu 11mm. Znikomy zakres oddziaływania promieniowania powoduje stosunkowo niewielki, niszczący wpływ na zdrowy miąższ wątroby, co kwalifikuje ten rodzaj leczenia do metod terapeutycznych polegających na radiacji wewnętrznej [2].

W celu osiągnięcia maksymalnego efektu terapeutycznego, przy minimalnym oddziaływaniu promieniowania jonizującego na zdrowe tkanki oraz uniknięcia powikłań poterapeutycznych (z których najpoważniejszym jest popromienne zapalenie miąższu wątroby i w efekcie jej niewydolność, a także martwica popromienna innych narządów), niezbędne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta do leczenia. Po ocenie wstępnej (w której bierze się pod uwagę historię przebiegu choroby, stan ogólny pacjenta i wynik badania fizykalnego) konieczne jest wykonanie następujących badań obrazowych:

- 1) CT lub/i MR, celem określenia objętości wątroby i poszczególnych jej płatów oraz objętości i lokalizację guza/guzów. Umożliwia to ustalenie dawki efektywnej, a także ocenę proporcji guzów i zdrowego miąższu;
- 2) angiografii z uwzględnieniem pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej wspólnej, tętnic wątrobowych właściwych, tętnicy żołądkowo – dwunastniczej oraz prawych i lewych tętnic wątrobowych, w celu określenia możliwych anomalii układu tętniczego wątroby i pozostałych narządów nadbrzusza oraz objętości łożyska naczyniowego guza/guzów;

Obydwa powyższe badania, oceniane łącznie, pozwalają na dokładne określenie docelowego łożyska naczyniowego i ustalenie miejsca podania  $^{90}\text{Y}$  mikrosfer. Powinny być one wykonane 2 – 4 tygodni przed leczeniem [2,3].

Niezbędne jest także wykonanie badań laboratoryjnych oceniających wydolność wątroby (bilirubina, albuminy, INR), nerek, morfologii krwi, układu krzepnięcia oraz odpowiednich markerów nowotworowych w celu monitorowania leczenia.

W celu oceny metabolicznej odpowiedzi na leczenie należy wykonać PET – CT [3].

U osób z podejrzeniem istotnego uszkodzenia miąższu płucnego wskazane jest wykonanie CT klatki piersiowej.

W przypadku **raka wątrobowokomórkowego, HCC**, idealnym kandydatem do radioembolizacji jest chory:

- 1) z guzem mniejszym niż 50% objętości wątroby,
- 2) bez wodobrzusza,
- 3) stężeniem bilirubiny w granicach normy,
- 4) stężeniem albumin powyżej 3g/Dl;

(co odpowiada stopniowi 1.zaawansowania choroby wg Okudy) [4]. Radioembolizacja u tych chorych jest obciążona najmniejszym ryzykiem powikłań. Pacjent nie spełniający tych wymagań (z dużym guzem i z różnego stopnia nasileniem niewydolności wątroby - stopień 2. i 3. wg Okudy) jest kwalifikowany do leczenia po wnikliwym rozważeniu ewentualnych obciążeń i korzyści, przy zachowaniu szczególnej ostrożności.

U chorych z **przerzutowymi guzami wątroby** bardziej przydatną skalą oceny stosowaną w szacowaniu ryzyka powikłań po radioembolizacji, jest skala EOCG odpowiadająca skali Karnofsky'ego. Skala ta uwzględnia objawy ogólne, aktywność i samodzielność chorego [2]. Konieczne jest także uwzględnienie faktu, że często chorzy ci przebyli już inne rodzaje leczenia, np. zmieniające anatomię wątroby (po leczeniu operacyjnym), czy też zmieniające wrażliwość na promieniowanie (w wyniku chemioterapii).

Bezpośrednio przed podaniem mikrosfer znakowanych  $^{90}\text{Y}$  (a po umieszczeniu cewnika w docelowej tętnicy) należy wykonać scyntygrafię z użyciem znakowanych  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  makroagregatów albuminowych MAA (odpowiadających wielkością mikrosferom). Podanie ich do cewnika, do którego podawany jest właściwy preparat leczniczy, pozwala na zobrazowanie faktycznego obszaru oddziaływania terapeutycznego. Tym sposobem ocenia się także wielkość przecieku płucnego poprzez, częste w obrębie guza, przetoki tętniczo – żyłne i kolaterale.

Cewnik do podania mikrosfer znakowanych  $^{90}\text{Y}$  wprowadza się drogą nakłucia tętnicy udowej (metodą Seldingera), a następnie umieszcza w odpowiedniej tętnicy wewnątrzwątrobowej, przeważnie płatowej, segmentowej lub subsegmentowej. Kluczowy jest zatem udział radiologa z doświadczeniem zabiegowym zarówno w ocenie badań obrazowych, jak i w procedurze leczniczej. Po wykonaniu scyntygrafii po podaniu dotętnicznym  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MAA i stwierdzeniu braku istotnego przecieku płucnego podaje się  $^{90}\text{Y}$  mikrosfery.

Dotychczasowe doświadczenia i wyniki lecznicze (mimo krótkiego okresu czasu stosowania metody) są obiecujące. Efekt terapeutyczny podobny jest do tego, jaki osiąga się za pomocą chemioterapii dotętnicznej. [3].

#### **6.Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Znaczna niewydolność wątroby, bardzo zły stan ogólny (nie są określone warunki odstąpienia od radioembolizacji w tych przypadkach; konieczna jest ocena indywidualna).

Większy niż 15% przeciek płucny (istotne ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia i włóknienia płuc przy efektywnym równoważniku dawki w płucach powyżej 30Gy).

#### **7.Postępowanie z grupami ryzyka.**

W przypadku **ograniczonej wydolności pozostałego mięszu wątroby** uzasadniona jest szczególna ostrożność w ocenie ryzyka ew. niewydolności wątroby po leczeniu (staranna ocena rozległości guza/guzów i wielkości ich łożyska naczyniowego, ocena unaczynienia).

W przypadku **odmian anatomicznych w łożysku naczyniowym pnia trzewnego** (np. kolaterali łączących łożysko naczyniowe wątroby z tętnicami zaopatrującymi inne narządy nadbrzusza, czy odejścia tych tętnic poniżej docelowego miejsca podania  $^{90}\text{Y}$  mikrosfer) należy dokonać wcześniejszej obliteracji odpowiednich tętnic, aby nie dopuścić do martwicy popromiennej innych narządów.

**Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W przypadku kobiet w ciąży należy indywidualnie rozważyć korzyści z leczenia i ryzyko narażenia płodu na promieniowanie (duże na promieniowanie jonizujące w angiografii, CT i PET – CT, małe na promieniowanie  $\gamma$  i  $\beta^-$  w czasie właściwej procedury leczniczej).

**Kobiety karmiące piersią**

W przypadku konieczności wykonania procedury należy przerwać karmienie.

**Osoby poniżej 16 lat**

Procedury nie wykonywano w tej grupie chorych.

**8. Wymagania aparaturowe.**

Odpowiednia aparatura radiologiczna pozwalająca na wykonanie badania angiograficznego w placówce wykonującej procedurę.

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution).

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

**9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

**10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

**11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na leczenie powinna być dokonana przez zespół lekarzy (specjalistów w dziedzinie hepatologii, onkologii, radiologii, medycyny nuklearnej), po zdyskwalifikowaniu chorego z leczenia operacyjnego.

Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

**12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niedokładne przygotowanie chorego, błędy w ocenie klinicznej i badań obrazowych;
- 2) nieprawidłowe umieszczenie cewnika w naczyniu tętniczym;
- 3) nieszczelność układu doprowadzającego  $^{90}\text{Y}$  mikrosfery do miejsca docelowego.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w zastosowaniu procedury.**

Pacjent musi być starannie przygotowany do leczenia, należy rozważyć możliwość zastosowania innych form leczenia. Należy szczególnie wnikliwie ocenić scyntyografię kontrolną przed podaniem dawki leczniczej radiofarmaceutyku. Znaczący przepływ mikrosfer poza łożysko naczyniowe wątroby grozi powikłaniami.

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury oraz możliwych działaniach niepożądanych.

Pacjent powinien być starannie przygotowany do leczenia: poddany ocenie przez zespół odpowiednich specjalistów kwalifikujących do radioembolizacji, mieć wykonane CT lub MR, angiografię, ew. PET – CT oraz badania laboratoryjne oceniające funkcję wątroby (bilirubinę, albuminy, INR), nerek, morfologię, układ krzepnięcia, markery nowotworowe.

2–3 tyg. przed leczeniem powinna być wstrzymana chemioterapia.

Bezpośrednio przed podaniem dawki leczniczej powinna być wykonana scyntygrafia z użyciem makroagregatów albuminowych znakowanych  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MAA).

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Bezpośrednio po podaniu  $^{90}\text{Y}$  mikrosfer pacjent powinien otrzymać płyny infuzyjne, leki przeciwwymiotne oraz przeciwbólowe.

Konieczna jest obserwacja pacjenta w warunkach szpitalnych. Należy monitorować czynności wątroby, a także występowania działań niepożądanych (ok. 14 dni).

Pierwszym objawem świadczącym o skuteczności leczenia u chorych na HCC jest zmniejszanie się stężenia AFP, w dalszej kolejności (po 3 mies.) badania obrazowe (CT, MR) i/lub PET-CT.

Leczenie można powtarzać co kilka miesięcy.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) John R. Buscombe : Hepatic Artery Infusion, Nuclear Oncology, 2000;
- 2) Riad Salem, MD, MBA and Kenneth G. Thurston, MA : Radioembolization with  $^{90}\text{Y}$  microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies, Part 1 & 2, Journal of Vascular and Interventional Radiology, Volume 17, Number 8 & 9, September 2006;
- 3) Brian I. Carr: Hepatic Arterial  $^{90}\text{Y}$  Glass Microspheres for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Interim Safety and Survival Data on 65 Patients, Liver Transplantation, Vol. 10, No 2, Suppl 1, 2004, 107 – 110;
- 4) Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., i wsp.. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 1985; 56: 918-928;
- 5) Bieke Lambert, Emiel Sturm, Jeroen Mertens, Ruth Oltenfreiter, Peter Smeets, Roberto Troisi, Hans Van Vlierberghe, Luc Defreyne : Intra-arterial treatment with

<sup>90</sup>Y microspheres for hepatocellular carcinoma : 4 years experience at the Ghent University Hospital. Nuclear Medicine & Molecular Imaging Volume 38 Number 12 December 2011;

- 6) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 7) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Leczenie Nowotworów Pierwotnych/Przerzutów do Wątroby** - część szczegółowa

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Brak dystrybucji radioznacznika w ustroju. Po dotętnicznym podaniu <sup>90</sup>Y mikrosfer dochodzi do ich zatrzymania w tętniczkach o średnicy mikrosfer, gdzie nie ulegają one rozkładowi ani redystrybucji, a tym samym wydalaniu z ustroju.

Okres półtrwania izotopu <sup>90</sup>Y wynosi 64,2 godz, czas do spadku aktywności do 3% wynosi 13 dni.

### **2. Dane dozymetryczne.**

Izotop itru <sup>90</sup>Y jest umieszczony w nierozpuszczalnej matrycy (szklane kulki) ograniczającej napromienianie tylko do bezpośredniego sąsiedztwa mikrosfery. Warstwa połówiąca dla promieniowania emitowanego przez <sup>90</sup>Y w tkance wynosi 2,5mm. Dawka pochłonięta po podaniu 1GBq <sup>90</sup>Y na kg tkanki wynosi początkowo 13Gy dziennie. Dawka pochłonięta dla całego okresu rozpadu promieniotwórczego, począwszy od poziomu aktywności 1GBq na kg wynosi 50Gy.

Dawka promieniowania dla innych organów jest minimalna, z wyjątkiem organów przyległych do wątroby, takich jak : żołądek, jelito grube, pęcherzyk żółciowy i płuca.

### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

#### **Radiofarmaceutyk:**

<sup>90</sup>Y – TERASPHERE

<sup>90</sup>Y – SIR – Spheres

#### **Izotop:**

Itr – 90 (<sup>90</sup>Y)

#### **Preparat:**

<sup>90</sup>Y- mikrosfery

#### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta.

Preparat radiofarmaceutyczny dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

#### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

Scyntygrafia z podaniem <sup>99m</sup>Tc MAA do tętnicy docelowej jest integralną, diagnostyczną, częścią procedury leczniczej z zastosowaniem <sup>90</sup>Y mikrosfer.

Badanie pozwala na uzyskanie informacji dotyczących rzeczywistego obszaru oddziaływania podawanych tą samą drogą mikrosfer, a także wielkości przecieku płucnego.

Preferowaną techniką akwizycji obrazów jest SPECT lub SPECT-CT (optymalnie w tym samym pomieszczeniu, w którym dokonywane jest leczenie), możliwe jest także badanie planarne. Zakres badania obejmuje jamę brzuszną i klatkę piersiową.

- 1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 185MBq,
  - **sposób podania:** podanie do portu pod aparatem,
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 5 minutach od iniekcji radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** okolice jamy brzusznej i klatki piersiowej,
  - **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA) oraz projekcje boczne (LLAT i RLAT);
- a) Parametry akwizycji:
- **pik energetyczny:** 140keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na liczbę zliczeń w obrazach: projekcja przednia, tylna i boczne: 1000000 zliczeń;
- 2) Akwizycja typu SPECT:
- **przeprowadzenie** takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym-360<sup>0</sup>, (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o 180<sup>0</sup>),
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** po wykonaniu projekcji planarnych,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** okolice jamy brzusznej i dodatkowo klatki piersiowej;
- a) Parametry akwizycji:
- **pik energetyczny:** 140keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128x128,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na obrazek przy obrocie głowic co 3° lub 6°.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla systemu przetwarzania obrazów - system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

Jakościowo oceniany jest obszar zlokalizowania mikrosfer, ilościowo oceniany jest procentowy udział aktywności w płucach w ogólnej podanej choremu aktywności radiofarmaceutyku.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Większy niż 15% przeciek płucny (istotne ryzyko wystąpienia popromiennego zapalenia i włóknienia płuc przy efektywnym równoważniku dawki w płucach powyżej 30Gy).

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) opis badania powinien zawierać następujące informacje:
- a) dane personalne pacjenta,
  - b) dane administracyjne placówki oraz identyfikacyjne lekarza opisującego badanie,
  - c) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - d) ilościową i wizualną ocenę rozkładu promieniowania,

- e) wnioski dotyczące zakresu gromadzenia się MAA w wątrobie i wielkości przecieku;
- 2) do wyniku powinny być dołączane wybrane obrazy scyntygraficzne (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

### **8. Sposób podania.**

Zarówno  $^{99m}\text{Tc}$  MAA, jak i  $^{90}\text{Y}$  mikrosfery podaje się przez cewnik wprowadzony drogą nakłucia tętnicy udowej do odpowiedniej tętnicy w obrębie wątroby.

### **9. Efekty leczenia.**

Kilkuletnie doświadczenie w stosowaniu metody nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków co do skuteczności radioembolizacji, ale dotychczasowe obserwacje wskazują, że u co najmniej 50% chorych stwierdza się częściową odpowiedź na leczenie (wg mRECIST) oraz przedłużenie średniego czasu przeżycia do ok. 12 miesięcy.

### **10. Działania niepożądane.**

- 1) osłabienie;
- 2) nudności, wymioty;
- 3) ból w nadbrzuszu;
- 4) gorączka, dreszcze;
- 5) krwawienie z przewodu pokarmowego;
- 6) przejściowa żółtaczka;
- 7) narastające objawy niewydolności wątroby.

## **41. Leczenie paliatywne zmian przerzutowych do otrzewnej/opłucnej**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Leczenie paliatywne nawracających wysięków w jamie opłucnej i otrzewnej spowodowanych chorobą nowotworową.

### **2. Autorzy.**

lek. med. Emilia Musiał, prof. dr hab. med. I. Kozłowicz - Gudzińska, mgr P. Ochman, mgr inż. A. Sackiewicz - Słaby, mgr inż. S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) leczenie paliatywne nowotworowych wysięków w jamie otrzewnej, nawracających po kolejnych paracentezach, bez poprawy po chemioterapii;
- 2) leczenie paliatywne nowotworowych wysięków w jamie opłucnej, nawracających po kolejnych torakocentezach, bez efektu obliteracji po podaniu tetracyklin bądź talku do jamy opłucnej;
- 3) zapobieganie nawrotowi choroby nowotworowej na błonach surowiczych;
- 4) ograniczona rola w leczeniu raka jajnika w I lub II stopniu zaawansowania.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**



Wysięk w jamie otrzewnej w przebiegu chorób nowotworowych może być spowodowany:

- 1) obecnością ograniczonych nacieków nowotworowych na błonach surowiczych;
- 2) rozsiewem nowotworowym w otrzewnej;
- 3) naciekiem nowotworowym na naczynia krwionośne i limfatyczne powodującym ich niedrożność.

Podanie dootrzewnowe radiofarmaceutyku ma na celu zniszczenie zawartych w płynie wysiękowym komórek nowotworowych oraz zainicjowanie włóknienia surowicówki ograniczającego wysięk. Podane cząsteczki radiofarmaceutyku są fagocytowane przez makrofagi, które następnie umiejscawiają się na błonie surowiczej. Leczenie radioizotopowe jest skuteczne w przypadku dwóch pierwszych mechanizmów powstawania wysięku, co obliuguje do wykonania badania cytologicznego płynu i/lub biopsji opłucnej przed podjęciem leczenia. Podanie doopłucnowe radiofarmaceutyku ma na celu zainicjowanie zrośnięcia się jam opłucnej i ograniczenie wysięku. Leczenia radioizotopowego nie stosuje się w przypadku przesięków/wysięków w jamach ciała wynikających z niewydolności serca, chorób wątroby, gruźlicy. Rak jajnika daje przerzuty do jamy otrzewnej oraz węzłów chłonnych miednicy i przyaortalnych. Po podaniu radiofarmaceutyku następuje niszczenie komórek nowotworowych implantowanych do otrzewnej oraz do węzłów chłonnych. Zjawisko to stanowi przesłankę podawania radioizotopów do jamy otrzewnej po zabiegu operacyjnym u kobiet z rakiem jajnika w I i II stopniu zaawansowania. Po podaniu radioizotopów, czasowe ograniczenie narastania wysięku w jamie otrzewnej i opłucnej jest osiągnięte u 50-70% pacjentów. Najlepsze wyniki dotyczą pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) infekcja wewnątrzotrzewnowa;
- 2) obecność ograniczonych obszarów płynowych (komór) stwierdzonych po podaniu koloidu siarczkowego znakowanego  $^{99m}\text{Tc}$ ;
- 3) ciąża.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). Procedury nie wykonuje się u kobiet w ciąży.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Procedury nie wykonuje się u kobiet karmiących. Kobiety w okresie laktacji są zobowiązane do całkowitego zaprzestania karmienia piersią po podaniu radiofarmaceutyku zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznych.

##### **Osoby poniżej 16 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Procedury nie wykonuje się w tej grupie wiekowej. Jeśli jednak wykonanie procedury jest uzasadnione aktywność podanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanej dorosłym wg załącznika nr 3 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznych.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia.

Kolimator niskoenergetyczny wysokiej rozdzielczości.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

- 1) kwalifikacja na leczenie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać:
  - a) rozpoznanie histopatologiczne,
  - b) stopień zaawansowania choroby,
  - c) dotychczasowy przebieg leczenia i jego skuteczność,
  - d) aktualne wyniki badań laboratoryjnych: morfologia krwi, układ krzepnięcia,
  - e) cel procedury,
  - f) inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury;
- 2) ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niedokładne przygotowanie chorego, błędy w ocenie klinicznej i badań obrazowych;
- 2) nieprawidłowe umieszczenie cewnika w jamie otrzewnej/opłucnej;
- 3) nieszczelność zestawu do podawania radiofarmaceutyku.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Napromienienie szpiku kostnego z obniżeniem liczby leukocytów i płytek krwi jest rzadkie, ale powinno być brane pod uwagę.

Wynikiem kumulacji radiofarmaceutyku w ograniczonym obszarze jamy brzusznej może być zwłóknienie jelit, martwica jelit.

Rzadkim następstwem leczenia jest powstawanie zrostów.

Przy obecności dużej masy guza wewnątrz jamy otrzewnej lub opłucnej zalecane są inne formy terapii. W przypadku ich nieskuteczności w ograniczeniu wysięku można podać próbę terapii radioizotopowej.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Czas trwania procedury wynosi około 60 minut. Należy ocenić sprawność ruchową pacjenta ze względu na konieczność częstej zmiany pozycji ciała w ciągu 24 godzin po infuzji radiofarmaceutyku.

Wychwyty układu oraz wydalanie radioizotopu z kałem i moczem są niewielkie.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Procedurę należy przeprowadzić w warunkach szpitalnych, Należy monitorować występowanie działań niepożądanych (ok. 1-3 dni).

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Bucerius J, Biersack H-J; Radioisotope Therapy of Malignant pleural and peritoneal effusion; Clinical Nuclear Medicine, Springer 2007;
- 2) Yuong RC, Walton LA, Ellenberg SS; Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer; N. Engl. J. Med., 322/ 1990, 1021;
- 3) Wilson MA, Textbook of Nuclear Medicine, Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;
- 4) Królicki L; Medycyna Nuklearna, Fundacja in. L. Rydygiera, Warszawa 1996;
- 5) David B. Gough, John H. Donohue, Alan J. Schutt, Pseudomyxoma Peritonei. Long-Term Patient Survival with an Aggressive Regional Approach; Annals of Surgery; 219 (2)/1994, 112-119;
- 6) Balink H., Sijmons E, Zonnenberg B., Repetitive phosphorus-32 peritoneal instillations in a patient with malignant ascites, Clinical Nuclear Medicine 28 (7)/2003, 545-547;
- 7) Schomas D, Miller R., Donohue J., Intraperitoneal treatment for peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin after operative management long-term follow-up of the Mayo Clinic experience, Ann Surg 249(4)/2009, 588-95;
- 8) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 9) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. po. 1015).

### **Leczenie paliatywne zmian przerzutowych do otrzewnej/opłucnej – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutyk gromadzi się na powierzchni surowicówki jamy otrzewnej bądź opłucnej (w zależności od miejsca podania) oraz częściowo w lokalnych węzłach chłonnych. Niewielka ilość jest wchłaniana do krwi.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Przedstawiono szacunkowe dawki promieniowania dla gruczołu krokowego, opłucnej i otrzewnej dla pacjenta (70kg) po podaniu dawki 740MBq P-32. W porównaniu do dystrybucji w prostaty, dystrybucja fosforu P-32 na powierzchni opłucnej i otrzewnej, nie jest jednorodna. Aby uzyskać szacunkową średnią dawkę, za powierzchnię jamy opłucnej i otrzewnej przyjęto 4000 i 5000 cm<sup>2</sup>. Szacunkowe dawki promieniowania dla przeciętnego pacjenta (70kg) z 90% retencją 740MBq fosforu P 32 równomiernie na tych obszarach są pokazane w tabeli. Przedstawiono uśrednione dawki promieniowania na różnych głębokościach tkanki.

<b>Organ</b>	<b>Opłucna</b>	<b>Otrzewna</b>	<b>Prostata</b>
% retencji	90	90	100
Głębokość w tkance [cm]	Dawka [740 MBq]		

	Gy	Gy	Gy
0,006	178	134	9180
0,018	125	94	
0,03	100	74,9	
0,12	36	26,7	
0,21	15	11,4	
0,3	5,5	4,1	
0,4	1	0,83	

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

PHOSPHOCOL P – 32

#### Izotop:

Fosfor – 32 ( $^{32}\text{P}$ )

#### Preparat:

$^{32}\text{P}$ - koloidalny fosforan chromu [ $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ ]

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją producenta. Preparat dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) ułożenie pacjenta na plecach (bądź w innej pozycji ułatwiającej założenie cewnika);
- 2) umieszczenie cewnika w jamie brzusznej (można wykorzystać cewnik pozostawiony po leczeniu operacyjnym);
- 3) usunięcie większości płynu z jamy otrzewnej i opłucnej (z pozostawieniem 250-500ml wymaganej dla równomiernej dystrybucji radiofarmaceutyku);
- 4) udokumentowanie swobodnej dystrybucji radiofarmaceutyku wewnątrz jamy opłucnej lub otrzewnej poprzez podanie 37 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloidu siarczkowego i rejestrację rozkładu promieniowania za pomocą gammakamery planarnej;
- 5) po upewnieniu się, że radioaktywność rozkłada się równomiernie wewnątrz całej jamy opłucnej lub otrzewnej należy podać  $^{32}\text{P}$  koloidalny fosforan chromu w soli fizjologicznej o objętości do 500ml (dla otrzewnej). Aktywności radiofarmaceutyku dla dorosłych wynoszą: przy podaniu doopłucnowym 370-555 MBq, przy podaniu dootrzewnowym 555-740 MBq. Po podaniu radiofarmaceutyku pacjent powinien często zmieniać pozycję ciała przez 24 godziny celem równomiernej dystrybucji radioizotopu.

### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla systemu przetwarzania obrazów:

- 1) system powinien umożliwić wykonanie scyntygrafii planarnej jamy brzusznej lub klatki piersiowej;

Jakościowo oceniany jest obszar lokalizacji koloidu.

### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Ocena równomierności rozkładu promieniowania po podaniu substancji koloidowej, przed podaniem dawki leczniczej radiofarmaceutyku.

### 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) opis badania powinien zawierać następujące informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) dane administracyjne placówki oraz identyfikacyjne lekarza opisującego badanie,
  - c) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - d) jakościową ocenę rozkładu promieniowania.

### **8. Efekty leczenia.**

Maksymalny efekt terapeutyczny występuje po 3 miesiącach od podania radiofarmaceutyku. Polega na przejściowym ustąpieniu lub zmniejszeniu wysięku i złagodzeniu towarzyszących mu dolegliwości (ból, duszność). Leczenie może być powtarzane w odstępach kilkumiesięcznych.

### **9. Działania niepożądane.**

- 1) martwica jelit, (jako skutek podania radiofarmaceutyku do ograniczonego obszaru);
- 2) zapalenie opłucnej;
- 3) zapalenie otrzewnej;
- 4) depresja szpiku kostnego;
- 5) wymioty;
- 6) bóle brzucha.

## **42. Leczenie raka tarczycy z zastosowaniem <sup>131</sup>I**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Leczenie chorych na raka tarczycy przy użyciu izotopu promieniotwórczego I-131.

### **2. Autorzy.**

lek. med. Joanna Długosińska, prof. dr hab. med. I. Kozłowicz - Gudzińska, mgr P. Ochman, mgr inż. A. Sackiewicz - Słaby, mgr inż. S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) zróżnicowane raki tarczycy:
  - a) leczenie uzupełniające,
  - b) ablacyjne ( radykalizujące),
  - c) paliatywne.
  - d) raki nisko zróżnicowane i rak rdzeniasty (lub z komponentą mieszaną – zróżnicowaną i nisko zróżnicowaną): leczenie ablacyjne – w indywidualnych przypadkach.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Leczenie radioizotopowe przy użyciu izotopu I-131 jest powszechnie stosowaną procedurą na świecie od kilkudziesięciu lat–względnie tanią i bezpieczną dla chorych w porównaniu z innymi formami leczenia onkologicznego. Celem leczenia jest:

- 1) zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym-ablacja tarczycy;

- 2) sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łoży tarczycy i węzłach chłonnych;
- 3) sterylizacja przerzutów odległych.

Po doustnym podaniu radiofarmaceutyku wchłania się on z przewodu pokarmowego do krwi. W ciągu pierwszej godziny wchłonięciu podlega 90% podanej dawki. Radiofarmaceutyk gromadzi się w tarczycy, ogniskach jodochwytnych przerzutowych raka zróżnicowanego tarczycy, a także w nerkach, śliniankach, śluzówce żołądka, splotach naczyniowych i nerkach. 70% jodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych jest ponownie resorbowana w kanalikach nerkowych. Z moczem wydala się do 75% jodu, z kałem 10%, wydalanie jodu z potem można pominąć. Spadek stężenia jodu w organizmie ma charakter dwufazowy - pierwsza składowa o  $T_{1/2}$  wynoszącym 0.43 dnia (40% dawki), druga składowa o  $T_{1/2}$  wynoszącym 7.61 dnia (60% dawki).

W wyniku działania promieniowania jonizującego (głównie beta - w 90%) na komórki jodochwytnie dochodzi do zahamowania podziałów komórkowych, martwicy tkanek i stopniowego włóknienia.

Przed leczeniem konieczna jest stymulacja jodochwytności za pomocą:

- 1) endogennego TSH, co uzyskuje się odstawiając chorym suplementację L-tyroksyną na okres 4-6 tygodni;
- 2) drogą egzogenną, stosując ludzki rekombinowany TSH- rhTSH w iniekcjach domięśniowych bezpośrednio przed leczeniem radioizotopowym. Pozwala to uniknąć powikłań wynikających z indukowanej ciężkiej hipotyreozy, szczególnie u chorych ze schorzeniami kardiologicznymi, autoimmunologicznymi, neurologicznymi, zaawansowaną niewydolnością nerek, niedoczynnością wielogruczołową przysadki.

Leczenie odbywa się w warunkach oddziałów zamkniętych, zapewniających odpowiednie warunki w zakresie ochrony radiologicznej pacjentów i personelu. Po zakończeniu leczenia wykonywana jest scyntygrafia poterapeutyczna - celem monitorowania jakości i efektów terapii. Scyntygrafia wraz z oceną stężenia markerów raka zróżnicowanego tarczycy i innymi badaniami obrazowymi (ultrasonograficznymi i radiologicznymi) stanowi podstawowe narzędzie w monitorowaniu leczenia tej grupy chorych. Leczenie I-131 ma charakter:

- 1) uzupełniający leczenie chirurgiczne;
- 2) ablacyjny (w przypadku nieradykalności pooperacyjnej leczenia chirurgicznego, dotyczy to także pacjentów z rakami rdzeniastymi i niskozróżnicowanymi);
- 3) paliatywny, u chorych nieoperacyjnych z zaawansowaną chorobą nowotworową.

Powszechnie w leczeniu stosowane są dawki 30-150mCi (1110-5550MBq) I-131- w zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu, radykalności leczenia operacyjnego, celu leczenia (uzupełniające, ablacyjne, paliatywne). Podanie takich aktywności wiąże się z koniecznością bezwzględnej izolacji chorych na oddziale terapii radioizotopowej. Prowadzenie leczenia uzupełniającego przy użyciu rhTSH wymaga zwykle większych dawek leczniczych I-131 - zwykle 100mCi (3700mBq). Dawki mniejsze są mniej skuteczne, ale pozwalają na skrócenie czasu izolacji. Metoda podawania małych dawek frakcjonowanych może być zastosowana u chorych, którzy nie mogą ze względów medycznych pozostać w dłuższej - wymaganej izolacji: pacjenci z ciężką niepełnosprawnością intelektualną i fizyczną, dializowani w systemie hemodializ w oddziałach szpitalnych.

Dawka pochłonięta dla całego ciała przy podaniu 30mCi (1110MBq) I-131 wynosi 12cGy, a przy podaniu 150mCi (5550MBq) - 60cGy. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, po okresie obowiązkowej izolacji w warunkach oddziału, pacjenci poinformowani o zasadach ochrony radiobiologicznej pozostają w kontroli ambulatoryjnej. o zasadach ochrony radiobiologicznej pozostają w kontroli ambulatoryjnej.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Wskazania do leczenia muszą być rozpatrywane u każdego chorego indywidualnie, po rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka leczenia.

- 1) przeciwwskazanie bezwzględne - ciąża i okres karmienia piersią;
- 2) chorzy z ciężką niepełnosprawnością intelektualną, którzy nie są w stanie zrozumieć istoty choroby i leczenia i oraz wyrazić zgody na leczenie radioizotopowe - w przypadkach chorych ubezwłasnowolnionych - decyduje osoba reprezentująca pacjenta zgodnie z orzeczeniem sądu;
- 3) chorzy z ciężką nefropatią w okresie przeddializacyjnym;
- 4) chorzy z pancytopenią, u których zastosowanie leczenia radioizotopowego może doprowadzić do znacznego pogorszenia wydolności szpiku.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Każda pacjentka miesiączkująca, a także niemiesiączkująca, ale „potencjalnie” płodna (dotyczy pacjentek z pierwotnym/wtórny brakiem miesiączki) bezwzględnie przed leczeniem musi mieć wykonany test ciążowy, dotyczy to także pacjentek wchodzących w okres menopauzy z acyklicznymi krwawieniami, test można pominąć u pacjentek po udokumentowanej chirurgicznej sterylizacji, (ale nie farmakologicznej, bądź czasowej supresji funkcji jajników, np. po leczeniu onkologicznym - chemioterapii czy radioterapii).

### **Kobiety karmiące piersią:**

Kobiety karmiące piersią - powinny zaprzestać karmienia 3 tygodnie przed planowanym leczeniem. W przypadkach uzasadniających konieczność pilnego leczenia radioizotopowego należy zastosować farmakologiczne zahamowanie laktacji. Po podaniu leczenia nie należy przywracać laktacji.

### **Osoby poniżej 16 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Dzieci poniżej 16 roku życia zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. o bezpiecznym stosowaniu promieniowania jonizującego we wszystkich rodzajach ekspozycji medycznej.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna o dużym polu widzenia, gamma kamera typu SPECT lub SPECT-CT, z kolimatorem wysokoenergetycznym ogólnego stosowania równoległo otworowym.

Do wykonywania badań techniką SPECT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego (wymagania dla pomieszczeń oddziału terapii jodowej i wyposażenia pomocniczego).**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, rozdział 3, § 16, pkt 1-4 dot. medycyny nuklearnej.

Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 12 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego (Dz. U. Nr 140 poz. 994), rozdział 2.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 7 kwietnia 2006r. w sprawie minimalnych wymagań dla jednostek udzielających świadczeń zdrowotnych w zakresie terapii radioizotopowej chorób onkologicznych (Dz. U. Nr 75 poz. 528, paragraf 14):

- 1) jeden lekarz specjalista w dziedzinie medycyny nuklearnej na 500 chorych w danym roku kalendarzowym;
  - 2) technik elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyk medyczny, lub osoba z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
  - 3) pielęgniarka przeszkolona do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.
- Jeden specjalista fizyki medycznej na 1000 chorych w danym roku kalendarzowym,

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na leczenie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radioizotopu I-131 z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Niedokładne przygotowanie chorego, błędy w ocenie klinicznej, ocenie badań laboratoryjnych i obrazowych. Błędy przy ustalaniu dawki terapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Pacjent musi być starannie przygotowany do leczenia. Należy szczególnie wnikliwie ocenić wyniki badań i stan kliniczny chorego. Należy dokładnie ocenić scyntyografię poterapeutyczną.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent powinien otrzymać informacje o przebiegu leczenia i możliwych działaniach niepożądanych. Pacjent powinien otrzymać indywidualną instrukcję o przygotowaniu do leczenia.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury (Możliwe powikłania po zastosowaniu procedury leczniczej).**

W dniu wypisu pacjenci otrzymują karty wypisowe wraz z informacjami o zasadach ochrony radiologicznej i konieczności izolacji, w szczególności od kobiet w ciąży i dzieci - przeciętnie okres ten wynosi około 1-2 tygodni po leczeniu uzupełniającym standardowymi dawkami I-13. Inspektor ochrony radiologicznej przeprowadza także ustny instruktarz o tym, jak zachowywać się w domu po leczeniu, aby uniknąć skażenia.

Chory powinien otrzymać informację o dalszej opiece ambulatoryjnej.

### **17. Wskazania do leczenia I – 131.**

- 1) leczenie uzupełniające dla raków zróżnicowanych:
  - a) chorzy po tyreoidectomii radykalnej bez cech jawnej choroby nowotworowej, tzn. wyjściowo bez przerzutów odległych z wyjściowym zaawansowaniem choroby od pT3-T4N0 oraz u wszystkich w stadium N1, niezależnie od wielkości ogniska pierwotnego. Dane poszczególnych ośrodków leczniczych



wskazują na dobre efekty i rokowanie u chorych leczonych I-131 w stadiach pT1b-T2N0, pomimo braku jednoznacznie udowodnionej skuteczności leczenia w tych stadiach, u tych chorych - w stadiach pT1b-T2N0 można w indywidualnych przypadkach odstąpić od leczenia I-131, o ile leczenie operacyjne było radykalne, a stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH nie są większe niż 1-2 ng/ml;

- 2) leczenie ablacyjne: dla raków zróżnicowanych:
  - a) w przypadkach nieradykalnego leczenia chirurgicznego i braku zgody chorego na ponowne leczenie operacyjne w stadiach jak wyżej (w tym przypadku także dotyczy raków niskozróżnicowanych lub z komponentą mieszaną - zróżnicowaną i niskozróżnicowaną),
  - b) u chorych w stadium pT1aN0M0 leczenie nie jest wskazane, choć bywa stosowane, w celu wykluczenia mikroprzerzutów do węzłów chłonnych i odległych oraz zapewnienia maksymalnej dokładności i czułości badań kontrolnych scyntygraficznych i stężeń tyreoglobuliny w monitorowaniu chorych,
  - c) leczenie u chorych z przerzutami odległymi, u których nie stwierdza się jodochwytności ognisk w scyntygrafii diagnostycznej, przy jednoczesnej znacznej jodochwytności w obrębie szyi, celem zniszczenia resztkowej tarczycy przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów,
  - d) leczenie jodochwytnych przerzutów z intencją radykalnego wyleczenia;
- 3) leczenie paliatywne:
  - a) chorzy z miejscowym stopniem zaawansowania choroby uniemożliwiającym radykalne leczenie operacyjne lub wyjściowo nieoperacyjni, z nieoperacyjną wznową miejscową lub gromadzący jod w ogniskach przerzutowych w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętego promieniowania miała działanie sterylizujące,
  - b) w celu zmniejszenia objętości/masy guza, jako leczenie poprawiające komfort życia (efekt przeciwbólowy).

### **18. Kwalifikacja do leczenia I – 131.**

- 1) chorzy zakwalifikowani na podstawie badania histopatologicznego po tyreoidektomii (optymalny czas - 4 tygodnie po leczeniu operacyjnym, maksymalnie do 3 miesięcy po operacji) i wykonaniu scyntygrafii diagnostycznej I-131 wraz z oceną ultrasonograficzną szyi i stężeń tyreoglobuliny i czynników interferujących (przeciwciała antytyreoglobulinowe) w stymulacji egzogennym/endogennym TSH oraz morfologii krwi obwodowej, stężenia wapnia w surowicy i po badaniu przedmiotowym;
- 2) chorzy z potencjalnym ryzykiem przerzutów powinni mieć wykonane przed leczeniem badania obrazowe radiologiczne - tomografię komputerową z kontrastem (leczenie najwcześniej po 6 tygodniach od podania kontrastu jodowego), rezonans magnetyczny, ewentualnie scyntyografię układu kostnego Tc-99m MDP, PET/CT w wybranych przypadkach,
- 3) 4 tygodnie przed leczeniem zalecana jest dieta niskojodowa;
- 4) chorzy powinni zostać poinformowani o przebiegu leczenia, warunkach jego przeprowadzenia w oddziale terapii izotopowej, otrzymać wytyczne, co do postępowania w trakcie pobytu na oddziale, a także o konieczności odstawienia preparatów L-tyroksyny 4-6 tygodni przed planowanym leczeniem, jeśli zaplanowano stymulację endogennym TSH (przez pierwsze 2-4 tygodnie chorzy mogą otrzymywać trijodotyroninę, w celu zmniejszenia objawów ubocznych długotrwałej hipotyreozy).

U chorych, u których zaplanowano stymulację z zastosowaniem rhTSH nie należy odstawiać tyroksyny.

### **19. Przebieg leczenia izotopowego.**

- 1) w dniu przyjęcia na Oddział Terapii Jodowej chorzy powinni mieć wykonane badania laboratoryjne - morfologię, badania biochemiczne i badanie ogólne moczu, stężenia tyreoglobuliny i przeciwciał antytyreoglobulinowych, pacjentki miesiączkujące i/lub potencjalnie płodne – test ciążyowy, następnie badanie elektrokardiograficzne oraz badanie fizykalne oraz ultrasonograficzne szyi, w razie potrzeby badania radiologiczne, np. rentgen klatki piersiowej, konsultacje specjalistyczne;
- 2) w dniu przyjęcia personel oddziału udziela niezbędnych wskazówek dotyczących postępowania na oddziale po zastosowaniu izolacji, przeprowadza szkolenie w zakresie ochrony radiologicznej, a także demonstrację samodzielnego przyjęcia izotopu promieniotwórczego dla każdego chorego;
- 3) pacjenci leczeni rhTSH otrzymują w ciągu dwóch pierwszych dni pobytu iniekcje domięśniowe – po 1 amp. Thyrogonu i.m. (0,9mg). Dawka lecznicza radiojodu powinna zostać podana po 24 godzinach od ostatniej dawki tyreotropiny na czczo;
- 4) pacjenci, u których prowadzona jest stymulacja endogenna powinni otrzymać radiojod w drugim dniu pobytu, na czczo;
- 5) od momentu podania radiojodu pacjenci pozostają w izolacji w pokojach z osobnym węzłem sanitarnym i odpowiednimi zabezpieczeniami (dokładne wytyczne, co do stanu pomieszczeń, urządzeń sanitarnych, utylizacji odpadów promieniotwórczych i wody radioaktywnej na oddziale regulują odrębne przepisy-dostępne w części dot. wymagań dla oddziału terapii izotopowej-patrz odrębna procedura), kontaktują się z personelem przez system telefonii-intercom, personel oddziału dysponuje podglądem wizyjnym do wszystkich sal, który zapewnia system kamer połączonych z punktem pielęgniarskim;
- 6) po 3 dniach od podania izotopu wykonuje się scyntyografię poterapeutyczną, po starannej kąpieli całego ciała wraz z umyciem głowy w celu eliminacji zanieczyszczeń skóry przed wykonywaną rejestracją scyntygraficzną;
- 7) po zakończonej izolacji i kąpieli pacjenci mają wykonywane pomiary dozymetryczne wielkości emitowanego promieniowania- przez inspektora ochrony radiologicznej, który decyduje o możliwości zakończenia izolacji pacjenta. W przypadku przekroczenia norm emisji promieniowania – tj. powyżej 800 MBq izolacja pacjenta na oddziale zostaje przedłużona aż do uzyskania pożądanych wartości;
- 8) w dniu wypisu pacjenci otrzymują karty wypisowe wraz z informacjami o zasadach ochrony radiologicznej i konieczności izolacji, w szczególności od kobiet w ciąży i dzieci - przeciętnie okres ten wynosi około 1-2 tygodni po leczeniu uzupełniającym standardowymi dawkami I-131. Inspektor ochrony radiologicznej przeprowadza także ustny instruktaż o tym, jak zachowywać się w domu po leczeniu, aby uniknąć skażenia.

### **20. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Diagnostyka i leczenie Raka Tarczycy-zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów do Spraw Nowotworów Endokrynnych, „Konferencja Rak Tarczycy 2010”, Gliwice-Zakopane 04.2009/05.2010;
- 2) L.Królicki, Medycyna Nuklearna, W-wa 1996, str. 353-383;
- 3) Snyder J.Gorman C, Scanlon P „Thyroid remnant ablation:questionable pursuit o fan illdefined goal”. J Nucl Med 1983;24:659-665;

- 4) McDougall IR, "Thyroid disease in clinical practice" Chapman and Hall Medicine, London 1992;
- 5) Clarke SE. "Radionuclide therapy of the thyroid", Eur J Nucl Med 1991;18:984-91;
- 6) Georgi P., Emrich D., Heidenreich P., Moser E., Reiners C., Schicha H. "radiotherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinomas. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Nucl Med 1992;31:151-3;
- 7) Deftos I.J., Stein M.F. "Radioiodine as an adjunct of the medullary thyroid carcinoma." J. Endocrinol Metab 1980; 50:967-8;
- 8) McHenry Ch., Jarosz H., Lawrence AM, Paloyan E., "Selective postoperative radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma" Surgery; 1989; 106:612-622.
- 9) Bitton R., Sachmechi I., Benegalrao Y., Schneider BS. Leukaemia after a small dose of radioiodine for metastatic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77:1423-1426;
- 10) Wong JB, Kaplan MM, Meyers KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic prospective. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 741-760;
- 11) Suhail AR, Doi and Nicolas JY Woodhouse "Ablation of the thyroid remnant and J-131 dose in differentiated thyroid cancer" Clin Endocrinol 2000;52: 765-773;
- 12) Dulgeroff AJ, Hershman JM "Medical Therapy for Differentiated thyroid Carcinoma" Endocrine Reviews 1994 Vol 15 No 4;
- 13) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 14) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie raka tarczycy z zastosowaniem $^{131}\text{I}$** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu doustnym preparat  $\text{Na-}^{131}\text{I}$  jest efektywnie wchłaniany z przewodu pokarmowego do krwioobiegu. Po 60 minutach od połknięcia kapsułki stężenie I-131 we krwi osiąga 98% wartości maksymalnej. Jon  $^{131}\text{I}$  – jest kumulowany w tarczycy dzięki aktywnemu transportowi przez błony komórkowe gruczołu. W gruczole tarczycy jodek jest utleniany do jodu i następnie wbudowywany do reszt tyrozylowych tyreoglobuliny. W warunkach fizjologicznych około 2% krążącego radioaktywnego jodu w ciągu każdej godziny jest wychwytywane przez tarczycę.

Jod radioaktywny jest głównie usuwany z moczem, tylko niewielkie ilości radioaktywności pojawiają się w pocie i kale.

Jodki są kumulowane w niewielkim stopniu również w błonie śluzowej żołądka, splotach naczyniowych, w śliniankach oraz w nerkach. 70% jodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych jest ponownie resorbowana w kanalikach nerkowych.

75% jodu wydalą się z moczem, 10% z kałem, wydalanie jodu jest śladowe  $^{131}\text{I}$  jest również wydzielany do mleka matek.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Po podaniu izotopu  $^{131}\text{I}$  dawka pochłonięta przez tarczycę zależy od jej chwytności, jak podano w ICRP 53: Roczniki ICRP (Annals of the ICRP), Radiation dose to Patients from Radiofarmaceuticals. Vol.18 No.1-4, 1987, p.259-278.

Narząd	Dorośli [mGy/MBq]	Dzieci 15 lat [mGy/MBq]	Dzieci 10 lat [mGy/MBq]	Dzieci 5 lat [mGy/MBq]	Dzieci 1 rok [mGy/MBq]
Nadnercza	0,0037	0,042	0,067	0,110	0,200
Ściany pęcherza	0,61	0,75	1,1	1,80	3,400
Powierzchnia kości	0,032	0,038	0,061	0,097	0,191
Piersi	0,033	0,033	0,052	0,085	0,170
Przewód pokarmowy żołądek	0,034	0,040	0,064	0,100	0,190
jelito cienkie	0,038	0,047	0,075	0,120	0,220
ULI	0,037	0,045	0,70	0,120	0,210
LLI	0,043	0,052	0,082	0,130	0,230
Nerki	0,065	0,080	0,120	0,170	0,310
Wątroba	0,033	0,040	0,065	0,100	0,200
Płuca	0,031	0,038	0,060	0,096	0,190
Jajniki	0,042	0,054	0,084	0,130	0,240
Trzustka	0,035	0,043	0,069	0,110	0,210
Szypik kostny	0,035	0,042	0,065	0,100	0,190
Śledziona	0,034	0,040	0,065	0,100	0,200
Jądra	0,037	0,038	0,075	1,120	0,230
Tarczyca	0,029	0,054	0,063	0,100	0,200
Macica	0,054	0,043	0,110	0,170	0,300
Pozostałe narządy	0,032	0,039	0,062	0,100	0,190
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0,072</b>	<b>0,088</b>	<b>0,140</b>	<b>0,210</b>	<b>0,400</b>
Równoważnik dawki efektywnej w ścianach pęcherza: 50,8%.					

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

<sup>131</sup>I-ŻELATYNOWA KAPSUŁKA JODOWA

#### Izotop:

Jod-131 (<sup>131</sup>I)

#### Preparat:

<sup>131</sup>I-JODEK SODU

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją producenta.

Preparat radiofarmaceutyczny dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) Akwizycja typu całe ciało:
  - **aktywność radiofarmaceutyku:** ok. 3700MBq,
  - **sposób podania:** podanie doustne kapsułki,
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 72 godzinach od podania radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** całe ciało,
  - **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);
- a) Parametry akwizycji:
  - **pik energetyczny:** 364keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
  - **matryca obrazowa: rozmiar** 256×1024 lub 512x1024,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** przesuw max 30cm na minutę;
- 2) Akwizycja typu SPECT:
  - **przeprowadzenie** badania wymaga gamma kamery typu SPECT lub SPECT-CT,
  - **rotacja detektora:** kąt  $360^0$  (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^0$ ),
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta;
- a) Parametry akwizycji:
  - **pik energetyczny:** 364 keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128x128,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na projekcję, przy obrocie głowic co  $3^0$  lub  $6^0$ .

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla systemu przetwarzania obrazów:

system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) ocena wskazań klinicznych, danych z historii choroby, przebiegu leczenia chirurgicznego, ablacyjnego;
- 2) zapoznanie się z wynikami innych badań obrazowych MRI, USG, TK, poprzednich badań scyntygraficznych I -131;
- 3) ocena obrazu łoża pooperacyjnej tarczycy, ocena umiejscowienia obszarów tkanki jodochwytniej w obrębie szyi, ocena wartości procentowej jodochwytności;
- 4) poszukiwanie obszarów ogniskowego, podwyższonego wychwytu radiojodu w obrębie całego ciała;
- 5) obecność ogniskowego wychwytu radiojodu w rzucie klatki piersiowej sugeruje obecność zmian o charakterze przerzutowym najczęściej do płuc lub węzłów chłonnych, w obrębie jamy brzusznej - do wątroby, ogniska patologicznego, podwyższonego wychwytu radiojodu w rzucie kości pokrywy czaszki, żeber, kości

- długich, miednicy i kręgosłupa sugerują obecność zmian przerzutowych w kośćcu;
- 6) podwyższony wychwyty radiojodu w obrębie ślinianek, jamy ustnej, żołądka, jelita cienkiego i grubego oraz pęcherza uznaje się za normalne;
  - 7) zwrócenie uwagi na potencjalne źródła błędów interpretacji obrazów tj.:
    - a) ogniskowy wychwyty w wątrobie u pacjentów ze schorzeniami w obrębie dróg żółciowych,
    - b) aktywność w rzucie przełyku mogąca sugerować zmiany przerzutowe do węzłów śródpiersia,
    - c) kontaminacje, artefakty.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - c) sposób rejestracji obrazów,
  - d) analizę porównawczą wykrytych zmian z danymi uzyskanymi z historii klinicznej i wynikami innych badań obrazowych,
  - e) ocenę jakościową i ilościową ( procentowa wartość wychwyty radiojodu w zakresie szyi) tkanki tarczycowej w obrębie szyi w łożu pooperacyjnej z uwzględnieniem korelacji położenia z wcięciem jarzmowym mostka,
  - f) ocenę scyntygrafii całego ciała pod kątem obecności zmian przerzutowych,
  - g) interpretację charakteru wykrytych zmian,
  - h) uwagi dotyczące czynników ograniczających możliwości diagnostyczne tj.: artefakty, aktywność w przełyku, piersiach, kontaminacje,
  - i) w przypadku wątpliwości interpretacyjnych – zalecenia dotyczące ewentualnej przyszłej dodatkowej diagnostyki,
  - j) opis powinien być zaopatrzony we wnioski;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **43. Leczenie z zastosowaniem <sup>131</sup>I-MIBG**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Leczenie chorych na guzy neuroendokrynne przy użyciu <sup>131</sup>I - MIBG.

### **2. Autorzy.**

lek. med. Małgorzata Czetwertyńska, prof. dr hab. med. I. Kozłowicz - Gudzińska, mgr P. Ochman, mgr inż. A. Sackiewicz - Słaby, mgr inż. S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie:**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) rak rdzeniasty tarczycy;
- 2) złośliwy guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma malignum);
- 3) inne guzy neuroendokrynne (NET) u dorosłych;
- 4) przyzwojak (paraganglioma);

5) guzy neuroendokrynne u dzieci (neuroblastoma).

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Meta-jodobenzylguanidyna jest pochodną guanidyny, podobną strukturalnie do noradrenaliny. Jest ona aktywnie wychwytywana i gromadzona w presynaptycznych zakończeniach współczulnych. MIBG może być znakowana <sup>131</sup>I emitującym promieniowanie gamma i beta. W wyniku działania promieniowania jonizującego (głównie β - w 90%) na komórki wychytujące radioizotop, dochodzi do zahamowania podziałów komórkowych, martwicy i stopniowego włóknienia.

Radiofarmaceutyk po dożylnym podaniu wykazuje silne powinowactwo do komórek chromofilnych (wywodzących się z grzebienia nerwowego), gromadzi się w wątrobie, śledzionie, śliniankach, a także w sercu i dolnych polach płucnych. Ponad 60% podanej dawki w ciągu doby zostaje wydalona z moczem.

W 1984 r. zastosowano <sup>131</sup>I-MIBG do leczenia nowotworów typu pheochromocytoma. Obserwacje kliniczne wskazują na skuteczność leczenia: redukcja objawów klinicznych występuje u 76% chorych, normalizacja parametrów biochemicznych występuje u 45% chorych, redukcja objętości guza występuje u 30% chorych.

Wyniki badań klinicznych II fazy z zastosowaniem wysokich dawek <sup>131</sup>I-MIBG z 2009 r. wykazały, że można osiągnąć redukcję objętości guza u 67% chorych, a 5-letni czas przeżycia obserwuje się u 75% chorych. Do ograniczeń metody należy wysoki odsetek mieloablacji.

Rak rdzeniasty tarczycy sporadyczny i dziedziczny (związany z mutacją genu RET) jest jedną ze składowych zespołu MEN II.

U ponad 50% chorych jest rozpoznawany w chwili wystąpienia przerzutów. Leczenie radioizotopowe ma charakter paliatywny: u 30% chorych uzyskuje się częściową regresję choroby. U 30% chorych- stabilizację choroby.

Leczenie chorych na nowotwór neuroendokrynnny z przerzutami powoduje stabilizację choroby u 80% chorych. poprawę obrazu klinicznego u 70% chorych, normalizację parametrów biochemicznych u 50% chorych. 5 letni czas przeżycia obserwowano u 85% chorych. Poważne działania niepożądane stwierdzono jedynie u 2 chorych.

Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnnych) wskazują na zastosowanie terapii MIBG u chorych z ujemną scyntyografią receptorową i gromadzeniem <sup>131</sup>I MIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma charakter przede wszystkim paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów bólowych w zespole rakowiaka.

U chorych na neuroblastoma w stadium III i IV opornych na chemioterapię, leczenie <sup>131</sup>I MIBG, sama lub w skojarzeniu z chemioterapią, odgrywa istotną rolę. Dzięki niej uzyskano odpowiedź objektywną odpowiednio u 57% i 36% chorych, a u 29% i 36% poprawę objawów. U wszystkich chorych stwierdzano poprawę jakości życia.

**Wymaga szczególnego podkreślenia fakt braku użyteczności tej metody leczenia, jeśli w scyntygrafii poprzedzającej terapię nie stwierdza się ognisk patologicznego gromadzenia radiofarmaceutyku w rzucie zmian chorobowych stwierdzanych w innych badaniach obrazowych np. USG, CT, NMR.**

Leczenie odbywa się w warunkach oddziałów zamkniętych, zapewniających odpowiednią ochronę leczonych i personelu w zakresie ochrony radiologicznej.

Po zakończeniu leczenia wykonywana jest ocena poterapeutyczna - scyntygrafia całego ciała, która ma na celu określenie efektów leczenia.

Leczenie MIBG <sup>131</sup>I ma charakter uzupełniający lub paliatywny.

Najczęściej w leczeniu stosowane są dawki 5500-7400MBq (150-200mCi) podawane jednorazowo, powtarzane co 3-6 miesięcy, w zależności od stopnia wyjściowego zaawansowania nowotworu, radykalności leczenia operacyjnego, celu leczenia (uzupełniająca, paliatywna).

Po okresie obowiązkowej izolacji w warunkach Oddziału, pacjenci poinformowani o zasadach ochrony radiobiologicznej pozostają w kontroli ambulatoryjnej.

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Ciąża i okres karmienia piersią.

Chorzy z ciężką niepełnosprawnością intelektualną, którzy nie są w stanie zrozumieć istoty choroby i leczenia oraz wyrazić zgody na leczenie radioizotopowe. W przypadkach chorych ubezwłasnowolnionych - decyduje osoba reprezentująca pacjenta, zgodnie z orzeczeniem sądu.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Każda pacjentka miesiączkująca, a także niemiesiączkująca, ale „potencjalnie” płodna (dotyczy pacjentek z pierwotnym/wtórny brakiem miesiączki) bezwzględnie przed leczeniem musi mieć wykonany test ciążowy. Dotyczy to także pacjentek wchodzących w okres menopauzy z acyklicznymi krwawieniami. Test można pominąć u pacjentek po udokumentowanej chirurgicznej sterylizacji (ale nie farmakologicznej bądź czasowej supresji funkcji jajników, np. po leczeniu onkologicznym-chemioterapii czy radioterapii).

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Kobiety karmiące piersią - powinny zaprzestać karmienia na okres 3 tygodni przed planowanym leczeniem, w przypadkach uzasadniających konieczność pilnego leczenia radioizotopowego stosowana jest także farmakologiczna próba zahamowanie laktacji . Po podaniu leczenia nie należy powracać do laktacji .

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Dzieci poniżej 10 roku życia - dawki lecznicze radiofarmaceutyku są dobierane indywidualnie, po uwzględnieniu stopnia zaawansowania choroby, radykalności leczenia operacyjnego. Dawkę leczniczą określa się w przeliczeniu na wagę ciała –zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego we wszystkich rodzajach ekspozycji medycznej, załącznik 2B.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem wysokoenergetycznym ogólnego stosowania równoległo otworowym.

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego (wymagania dla pomieszczeń oddziału terapii jodowej i wyposażenia pomocniczego).**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 18 lutego 2011r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej - rozdział 3, § 16, pkt 1-4 dot. medycyny nuklearnej.

Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 12 lipca 2006r. w sprawie szczególnych warunków bezpieczeństwa pracy ze źródłami promieniowania jonizującego (Dz.U. Nr 140, poz. 994).



### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 7 kwietnia 2006r. w sprawie minimalnych wymagań dla jednostek udzielających świadczeń zdrowotnych w zakresie terapii radioizotopowej chorób onkologicznych (Dz. U. Nr 75 poz. 528, paragraf 14):

- 1) jeden lekarz specjalista w dziedzinie medycyny nuklearnej na 500 chorych w danym roku kalendarzowym;
- 2) technik elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyk medyczny, lub osoba z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarka przeszkolona do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

Jeden specjalista fizyki medycznej na 1000 chorych w danym roku kalendarzowym,

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na leczenie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Leki hamujące gromadzenie  $^{131}\text{I}$ -MIBG w tkance chromochłonnej (przed leczeniem należy odstawić je na co najmniej 7–28 dni):

- 1) trójcykliczne leki przeciwdepresyjne: dezypramina, amitryptylina, imipramina, tiorydazyna;
- 2) leki sympatykomimetyczne z grupy fenylpropanoaminy (norefedryny/pseudoefedryny);
- 3) fenylefryny - leków naczynioskurczowych np.; kropli do oczu, do nosa i aerosoli;
- 4) agoniści katecholamin: sympatykomimetyki, amfetamina i in. ;
- 5) dopamina, leki dopaminergiczne;
- 6) leki z grupy butyrofenonu (droperydol, haloperydol, bromperydol);
- 7) pochodne tiotyksenu oraz fenotiazyny (chlorpromazyna, fenactil, levopromazyna, difergan, tiorydazyna);
- 8) rezerpina, klonidyna;
- 9) blokery kanału wapniowego;
- 10) blokery adrenergiczne - labetalol i metoprolol;
- 11) opioidy, tramadol, kokaina.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Niedokładne przygotowanie chorego, błędy w ocenie klinicznej, ocenie badań laboratoryjnych i obrazowych. Błędy przy ustalaniu dawki terapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Pacjent musi być starannie przygotowany do leczenia. Należy szczególnie wnikliwie ocenić wyniki badań i stan kliniczny chorego. Należy dokładnie ocenić scyntyografię poterapeutyczną.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

U chorych z zachowaną tarczycą niezbędne jest zablokowanie jej czynności przez podanie preparatu jodu np. w płynie Lugola w ilości 40mg/d między trzecim dniem przed podaniem radiofarmaceutyku a czwartym dniem po jego podaniu.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury (Możliwe powikłania po zastosowaniu procedury leczniczej).**

Do częstych wczesnych powikłań leczenia należą zapalenie popromienne tkanek miękkich szyi i tarczycy oraz zapalenie ślinianek (ok. 10%). Powikłania te mają przebieg łagodny i przemijający. Leczenie polega na podaniu leków przeciwzapalnych przez kilka dni, nawodnieniu, wymuszeniu produkcji śliny i zapobieganiu kumulacji w gruczołach ślinowych izotopu.

Do innych wczesnych powikłań należą: supresja szpiku kostnego - zwykle łagodna, ciężka mieloablacja, wymagająca przeszczepienia komórek macierzystych szpiku (występuje jedynie po podaniu dużych aktywności radiofarmaceutyku), niedoczynność tarczycy (pomimo wcześniejszego zablokowania jej płynem Lugola).

Do rzadkich późnych powikłań leczenia należy zwłóknienie popromienne płuc. Dotyczy chorych leczonych wielokrotnie dużymi dawkami z powodu choroby przerzutowej, wg niektórych doniesień częstsze u dzieci.

Istnieje możliwość potencjalnej indukcji nowotworów wtórnych - po przekroczeniu dawki kumulacyjnej leczenia – 1000mCi (37GBq), jednak zgodnie z obecnym stanem wiedzy, nie ma podstaw do zaprzestania leczenia powyżej tej dawki, o ile korzyści z terapii będą przeważać nad ryzykiem powikłań.

#### **17. Przebieg leczenia izotopowego.**

W dniu przyjęcia na Oddział Terapii Jodowej należy wykonać badania laboratoryjne: morfologię, badania biochemiczne i badanie ogólne moczu, oznaczenie markerów nowotworowych np.: kalcytoniny i CEA u chorych na raka rdzeniastego tarczycy, chromograniny A u chorych z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego. U pacjentek miesiączkujących i/lub potencjalnie płodnych należy wykonać test ciążowy. Konieczne są również badanie elektrokardiograficzne, badanie fizykalne oraz niezbędne badania obrazowe. Należy zaplanować ewentualne konsultacje specjalistyczne.

- 1) w dniu przyjęcia personel oddziału udziela niezbędnych wskazówek dotyczących postępowania na oddziale po zastosowaniu izolacji, przeprowadza szkolenie w zakresie ochrony radiologicznej, a także demonstrację przyjęcia izotopu promieniotwórczego dla chorego;
- 2) w drugim dniu choremu podawany jest radioizotop w powolnym wlewie dożylnym, pod kontrolą EKG;
- 3) od momentu podania radiofarmaceutyku pacjenci pozostają w izolacji w pokojach z osobnym węzłem sanitarnym i odpowiednimi zabezpieczeniami (dokładne wytyczne co do stanu pomieszczeń, urządzeń sanitarnych, utylizacji odpadów promieniotwórczych i wody radioaktywnej na oddziale regulują odrębne przepisy-dostępne w części dot. wymagań dla oddziału terapii izotopowej), kontaktują się z personelem przez system telefonii-intercom, personel oddziału dysponuje podglądem wizyjnym do wszystkich sal, który zapewnia system kamer połączonych z punktem pielęgniarskim;
- 4) po 3 dniach od podania izotopu wykonuje się scyntyografię poterapeutyczną, po starannej kąpieli całego ciała wraz z umyciem głowy w celu eliminacji zanieczyszczeń skóry przed wykonywaną rejestracją scyntygraficzną;
- 5) po zakończonej izolacji i kąpieli pacjenci mają wykonywane pomiary dozymetryczne wielkości emitowanego promieniowania- przez inspektora ochrony radiologicznej,

który decyduje o możliwości zakończenia izolacji pacjenta, w przypadku przekroczenia norm emisji promieniowania (określonych w odrębnych przepisach, w części dot. wymagań dla oddziału terapii jodowej) izolacja pacjenta na oddziale zostaje przedłużona;

- 6) w dniu wypisu pacjenci otrzymują karty wypisowe wraz z informacjami o ochronie radiologicznej i konieczności izolacji, szczególnie od kobiet w ciąży i dzieci-przeciętnie około 3-4 tygodni po leczeniu, inspektor ochrony radiologicznej przeprowadza także ustny instruktarz o tym, jak zachowywać się w domu po leczeniu aby uniknąć skażenia.

#### **18. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Ćwikła JB. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. Onkologia po dyplomie. Wydanie specjalne. Sierpień 2005;
- 2) Grogan RH, Mitmaker EJ, Quan-Yang Duh. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control* Vol 18, No2, April 2011;
- 3) Mukherjee JJ, Kaltas GA, Islam N, Plomwan PN, Foley R, Hikmat J, Brotton KE, Jenkins PJ, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma. Paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with <sup>131</sup>I meta-iodobenzylguanidine(<sup>131</sup>I-MIBG). *Clin Endocrinol* Vol55, VJuly 2001;
- 4) Voo S, Bucerius J, Mottaghy FM. I-<sup>131</sup>-MIBG therapies. *Nucl Molecular Therapies*, Vol55, Nov 2011;
- 5) Milia ME, Turii L, Beldi D, Deantonio L, Pareschi R, Krenkli M. Multidisciplinary approach in the treatment of malignant paraganglioma of the glomus vagale: a case report. *Tumori*, 97(2)Mar-April.2011;
- 6) Buscombe JR, Ćwikła JB, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of low activity meta-<sup>131</sup>I iodobenzylguanidine therapy in patient with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun*, 26(11), Nov 2005;
- 7) Posterna EJ, McEwan AJ. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treated of neuroendocrine tumors in adults. *Cancer Biother Radiopharm*. 24(5), Oct 2009;
- 8) Divgi C. Targeted systemic radiotherapy of pheochromocytoma and medullary thyroid cancer. *Semin Nucl Med*, 41(5), Sep 2011;
- 9) Rachh SH, Abhyankar S, Basu S. <sup>131</sup>I Metaiodobenzylguanidine therapy in neural crest tumors: varying outcome in different histopathologies. *Nucl Med Commun*. 32(12), Dec2011;
- 10) Rifini V, Castaldi P, Treglia G, Perotti G, Gross MD, Al-Nahhas A, Rebello D. Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 62(3), Mar 2008;
- 11) Castellani MR, Seregini E, Maccauro M, Chiesa C, Aliberti G, Orunesu E, Bombardieri E. MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: is there still a role? *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 52(4) Dec 2008;
- 12) Johnson K, McGlynn B, Saggio J, Baniewicz D, Zhuang H, Maris JM, Mosse YP. Safety and efficacy of tandem(<sup>131</sup>I)-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 15;57(7), Dec 2011;
- 13) Kos-Kudła B, Bolański M, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B, Królicki L, Krzakowski M, Kunikowska J, Nasierowska-Guttmejer A, Nowak A, Rydzewska G, Starzyńska T, Szawłowski A. Zalecenia Diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol Pol* Vol 59(1) 2008;
- 14) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);

15) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Leczenie z zastosowaniem $^{131}\text{I}$ -MIBG** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym MIBG –  $^{131}\text{I}$  fizjologicznie kumuluje się w wątrobie, śledzionie, gruczołach ślinowych. Stwierdza się również aktywność w polu sercowym i dolnych partiach płuc.

Prawidłowe nadnercza bardzo słabo gromadzą MIBG– $^{131}\text{I}$ .

Ponad 60% podanego radiofarmaceutyku zostaje wydalone z moczem po 24 godzinach.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Po podaniu MIBG– $^{131}\text{I}$  można oczekiwać następujących dawek promieniowania pochłoniętych przez organy w zależności od wieku pacjenta: ICRP 53 (Vol.18 - No 1-4,1987) "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals"

<b>NARZĄD</b>	<b>Dorośli [mGy/ MBq]</b>	<b>Dzieci 15 lat [mGy/M Bq]</b>	<b>Dzieci 10 lat [mGy/M Bq]</b>	<b>Dzieci 5 lat [mGy/M Bq]</b>	<b>Dzieci 1 rok [mGy/M Bq]</b>
Piersi	0.069	0.069	0.11	0.18	0.35
Nerki	0.12	0.14	0.21	0.3	0.51
Powierzchnia kości	0.061	0.072	0.11	0.18	0.36
Płuca	0.19	0.28	0.39	0.6	1.2
Jajniki	0.066	0.088	0.14	0.23	0.42
Jądra	0.059	0.07	0.11	0.19	0.36
Szpik kostny	0.067	0.083	0.13	0.19	0.35
Tarczyca	0.05	0.065	0.11	0.1	0.35
Zdrowe nadnercza	0.17	0.23	0.33	0.45	0.69
Ściana pęcherza	0.59	0.73	1.1	1.7	3.3
Wątroba	0.83	1.1	1.6	2.4	4.6
Gruczoły ślinowe	0.23	0.28	0.38	0.51	0.75
Śledziona	0.49	0.69	1.1	1.7	3.2
Macica	0.08	0.1	0.16	0.26	0.48
<b>Dawka skuteczna [mv/MBq]</b>	0.2	0.26	0.4	0.61	1.1

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

$^{131}\text{I}$ -MIBG

##### **Izotop:**

Jod-131 ( $^{131}\text{I}$ )

##### **Preparat:**

Siarczan metajodobenzylguanidyny- $^{131}\text{I}$ -MIBG.

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta.

Preparat radiofarmaceutyczny dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**1) Akwizycja typu całe ciało:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** ok. 5550 MBq,
- **sposób podania:** podanie dożylnie,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 72 godzinach od podania radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** całe ciało,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);

a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 364keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×1024 lub 512×1024,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** przesuw max 30 cm na minutę;

2) Akwizycja typu SPECT lub SPECT-CT:

- przeprowadzenie takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym -  $360^{\circ}$ , (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^{\circ}$ ),
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta;

a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 364keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na obrazek przy obrocie głowic co  $3^{\circ}$  lub  $6^{\circ}$ .

**5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Minimalne wymagania dla system przetwarzania obrazów:

- 1) system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

**6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych .**

- 1) przed oceną uzyskiwanych obrazów diagnostycznych i poterapeutycznych badań scyntygraficznych należy zapoznać się ze wskazaniami klinicznymi, danymi z historii choroby, przebiegiem dotychczasowego leczenia:
  - a) zapoznanie się z wynikami innych badań obrazowych MRI, USG, TK, poprzednich badań scyntygraficznych MIBG I-131,
  - b) poszukiwanie obszarów ogniskowego, zwiększonego wychwytu radiojodu w obrębie całego ciała,

- c) obecność ogniskowego wychwytu radiojodu w rzucie klatki piersiowej sugeruje obecność zmian o charakterze przerzutowym, najczęściej do płuc lub węzłów chłonnych zaś w obrębie jamy brzusznej - do wątroby,
- d) ogniska patologicznego, zwiększonego wychwytu radiojodu w rzucie kości pokrywy czaszki, żeber, kości długich, miednicy i kręgosłupa sugerują obecność zmian przerzutowych w kośćcu,
- e) zwiększony wychwyty radiofarmaceutyku w obrębie ślinianek, jamy ustnej, serca, żołądka, jelita cienkiego i grubego oraz pęcherza uznaje się za normalny,
- f) zwrócenie uwagi na potencjalne źródła błędów interpretacji obrazów tj.:
  - ogniskowy wychwyty w wątrobie u pacjentów ze schorzeniami w obrębie dróg żółciowych,
  - aktywność w rzucie przelyku mogąca sugerować zmiany przerzutowe do węzłów śródpiersia,
  - kontaminacje, artefakty.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - c) sposób rejestracji obrazów,
  - d) analizę porównawczą wykrytych zmian z danymi uzyskanymi z historii klinicznej i wynikami innych badań obrazowych,
  - e) ocenę scyntygrafii diagnostycznej całego ciała pod kątem obecności zmian przerzutowych,
  - f) interpretację charakteru wykrytych zmian,
  - g) uwagi dotyczące czynników ograniczających możliwości diagnostyczne tj.: artefakty, aktywność w przelyku, piersiach, kontaminacje,
  - h) w przypadku wątpliwości interpretacyjnych – zalecenia dotyczące ewentualnej przyszej dodatkowej diagnostyki,
  - i) opis powinien być zaopatrzony we wnioski;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **44. Oznaczanie efektywnego przepływu osocza przez nerki (KLIRENS ERPF)**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: oznaczania efektywnego przepływu osocza przez nerki -ERPF- poprzez pobranie próbek krwi.

### **2. Autorzy.**

dr n. przyr. Marian J. Surma, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) oznaczenie ERPF jest wykonywane, aby uzyskać informację o łącznej wydajności procesów eliminacji przez nerki produktów przemiany materii z osocza;
- 2) w szczególności przydatne jest dla:
  - a) oceny i monitorowania sprawności nerek w przewlekłych chorobach tych narządów,
  - b) wyznaczenia dawki cytostatyku o działaniu nefrotoksycznym w chemioterapii [1],
  - c) monitorowania funkcji nerek u pacjentów przyjmujących leki, które mogą wywoływać uboczne działanie neurotoksyczne,
  - d) oznaczenia funkcji pojedynczej nerki (każdej nerki osobno) w różnych sytuacjach klinicznych (np. zakażeniach dróg moczowych, jedno- lub obustronnym wodonerczu, obecności małej nerki i in.) w zestawieniu z pomiarami względnej funkcji nerek na podstawie statycznej lub dynamicznej scyntygrafii nerek [2],
  - e) oceny funkcji nerek potencjalnego dawcy narządu do przeszczepu,
  - f) detekcji uszkodzeń nerek u pacjentów, u których zmniejszenie funkcji nerki może prowadzić do groźnych następstw (np. w przypadku pojedynczej nerki, choroby naczyń nerkowych i in.).

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Wartości klirensów narządowych są miernikami, które jednoznacznie określają sprawność narządu oczyszczającego krew z produktów przemiany materii. Na ogół wartości klirensów podawane są w  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , a wartość oznaczona informuje w jakiej objętości osocza znajdowała się substancja oddzielona przez narząd w ciągu 1 minuty.

Z tak rozumianego pojęcia klirensu wynika, że jego wartość odnosi się do:

- 1) narządu, który oczyszcza osocze
- 2) produktu przemiany materii albo związku wprowadzonego do osocza, który jest wychwytywany przez narząd.

Klasyczne laboratoryjne metody oznaczania klirensów nerkowych wymagają utrzymania stałego stężenia związku w osoczu na względnie wysokim, oznaczalnym za pomocą metod kolorymetrycznych, poziomie oraz wyznaczenia ilości (masy) związku oddzielonego od osocza podczas badania, co wymaga długotrwałej zbiórki moczu.

Te trudności, związane z klasycznym oznaczaniem klirensów, nie występują przy zastosowaniu wybranych substancji znakowanych izotopami promieniotwórczymi. Zastosowanie ich umożliwiło oznaczanie wartości klirensów nerkowych po jednorazowym wstrzyknięciu radiofarmaceutyku bez konieczności oznaczania ilości substancji wydalonej z moczem. Metody wykorzystujące substancje radioaktywne, różnią się od metod klasycznych nie tylko techniką pomiaru stężenia podanej substancji w osoczu, ale tym, że stężenie radiofarmaceutyku jest zmienne w czasie badania - staje się coraz mniejsze, lecz pozostaje przez długi czas mierzalne.

### **Oczyszczanie osocza przez nerki**

Podstawową jednostką strukturalną nerki jako narządu wydalniczego jest nefron. Eliminacja produktów przemiany materii w nerkach następuje w dwóch miejscach nefronu. Pierwszym z nich jest kłębuszek nerkowy, w którym poprzez proces bierny, nazywany filtracją kłębuszkową, substancje drobnocząsteczkowe oddzielają się od osocza i przechodzą do przestrzeni torebki, a następnie wraz z moczem pierwotnym przepływają do bliższego kanalika krętego nefronu. Z kanalika niektóre substancje zostają wchłonięte z powrotem do

krwiobiegu, inne wraz z moczem wtórnym przepływają do układu kielichowo-miedniczkowego nerki i moczowodem zostają usunięte do pęcherza moczowego. Do substancji, które podlegają filtracji i nie ulegają wchłonięciu zwrotnemu w kanalikach, należy inulina, więc klirens inuliny informuje o sprawności filtracyjnej kłębków i nosi nazwę szybkości filtracji kłębkowej - **GFR** (ang. Glomerular Filtration Rate). Do oznaczania GFR metodami medycyny nuklearnej można wykorzystać radiofarmaceutyk  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (sól sodowa kwasu dietylenotriaminopięciooctowego znakowana  $^{99m}\text{Tc}$ ).

Drugim miejscem, w którym następuje przenoszenie produktów przemiany materii z naczyń krwionośnych do nefronu jest bliższy kanalik kręty. Proces, w wyniku którego produkt jest przeniesiony do światła kanalika, nosi nazwę sekrecji kanalikowej. Wydajność tego aktywnego procesu można poznać wykorzystując związek, który w nerce podlega jedynie sekrecji kanalikowej. Do takich związków należy radiofarmaceutyk – merkaptoacetyloglicyloglicyloglicyna, znakowany  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>). Klirens oznaczany za jego pomocą nazwano – **TER** (ang. Tubular Extraction Rate) - szybkość ekstrakcji kanalikowej [3,4].

Ponadto istnieją związki, które są zarówno filtrowane jak i ulegają sekrecji kanalikowej. Do takich związków należą m.in. pochodne kwasu hipurowego: kwas para-aminohipurowy (PAH) lub kwas orto-jodohipurowy, z tym, że znacznie większe ich części podlegają sekrecji kanalikowej [5]. Klirens oznaczony za pomocą takiego związku odtwarza zdolność wydzielniczą całego nefronu i nazywany jest **efektywnym przepływem osocza przez nerki**, skrótowo zaś – **ERPF** (ang. Effective Renal Plasma Flow). Radiofarmaceutykami podlegającymi zarówno filtracji jak i sekrecji są:  $^{123/131}\text{I}$ -hipuran (sól sodowa kwasu orto-jodohipurowego) [6,7] oraz  $^{99m}\text{Tc}$ -etyleno-l-dicysteina ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC) [8,9,10,11, 12].

### Podstawy teoretyczne oznaczeń klirensów

Podstawę metod oznaczania klirensów stanowi założenie, że proces oczyszczania osocza jest procesem rzędu pierwszego, a zmiany stężenia radiofarmaceutyku  $C(t)$  w osoczu opisuje funkcja ogólnej postaci:

$$C(t) = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t}$$

Gdy wiadomo, że wstrzyknięta do krwiobiegu substancja promieniotwórcza w organizmie nie ulega przemianom metabolicznym, ani nie wiąże się z tkankami i jest wydalana tylko przez badany narząd (nerki), wówczas cała podana aktywność ( $A_p$ ) wydali się z organizmu w czasie od momentu wstrzyknięcia  $t_1 = 0$  do  $t_2 \rightarrow \infty$ , a wzór służący do obliczenia wartości klirensu  $Cl$  przyjmuje postać:

$$Cl = \frac{A_p}{\frac{A_1}{b_1} + \frac{A_2}{b_2}}$$

Wyliczony w ten sposób klirens nosi nazwę **całkowitego klirensu osoczowego**.

Parametry funkcji  $C(t)$ :  $A_1$ ,  $b_1$ ,  $A_2$ ,  $b_2$  wyznaczane są na podstawie pomiaru stężenia radiofarmaceutyku w osoczu w kilku (około 10) momentach czasu, a sposób takiego wyznaczenia klirensu nosi nazwę **metody wielopróbkowej**.

Ze względu na to, że oznaczenie klirensu metodą wielopróbkową jest czasochłonne, opracowano metody przybliżone, wymagające pobrania tylko jednej próbki krwi [13,14].

### Metoda jednopróbkowa

Metoda ta wymaga pobrania tylko jednej próbki krwi, w czasie między 38 a 52 minutą, optymalnie - w 45 minucie po podaniu radiofarmaceutyku. Opiera się na zaobserwowanej



zależności pomiędzy klirensiem danej substancji, a jej względnym, odniesionym do aktywności podanej, stężeniem w osoczu w ustalonym momencie czasu.

Klirens nerkowy ERPF dotyczy obydwu procesów: filtracji kłębuszkowej i sekrecji kanalikowej. Z tego powodu ERPF oznaczany za pomocą PAH lub  $^{123/131}\text{I-OIH}$  jest klirensiem uważanym za bardzo przybliżoną miarę nerkowego przepływu osocza. Jest on rutynowo oznaczany za pomocą związków, które:

- a) z krwi są eliminowane poprzez filtrację kłębuszkową i sekrecję kanalikową,
- b) nie zmieniają czynności nerki,
- c) nie są wydzielane drogą pozanerkową,
- d) nie metabolizują się w organizmie, ani nie wiążą się z innymi tkankami.

Te kryteria muszą być spełnione, gdy ERPF jest wyznaczany z zaniku związku z osocza jako całkowity klirens osoczowy, ponieważ metoda ta została opracowana w oparciu o założenie, że cała substancja jest wydalana przez nerki i układ moczowy. Gdy klirens jest wyznaczany poprzez zbiórkę moczu i zanik związku w osoczu, dwa ostatnie warunki nie muszą być spełnione, a wartość ERPF jest obliczana ze wzoru:

$$Cl = \frac{A_U}{\frac{A_1}{b_1} (1 - e^{-b_1 T}) + \frac{A_2}{b_2} (1 - e^{-b_2 t})}$$

w którym  $A_U$  – aktywność wydalona z moczem od wstrzyknięcia do czasu  $T$  po iniekcji.

Klasyczna metoda oznaczania klirensu PAHu, uznana obecnie za metodę referencyjną oznaczania ERPF, wykorzystuje stały wlew dożylny tej substancji, podczas którego następuje zbiórka moczu. Metoda ta jednakże jest trudna i pracochłonna i z tego powodu niestosowana w badaniach rutynowych.

Dokładne i precyzyjne wyniki wyznaczeń ERPF można uzyskać stosując radiofarmaceutyki  $^{131}\text{I-OIH}$  i  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  [6-12]. Za najdokładniejszą i najbardziej precyzyjną uważana jest metoda wielopróbkowa, jednak niejednokrotnie nie można jej wykorzystać z powodu występujących trudności, m.in. przy pobieraniu wielu próbek krwi. Natomiast metody jednopróbkowe charakteryzują się niską precyzją, szczególnie przy niskich wartościach klirensu ( $\text{ERPF} < 100 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Z tego powodu nie są one polecane do oznaczania ERPF u dzieci. Mogą być wykorzystane do badań osób dorosłych, ale wynik należy uznać za orientacyjny.

Wartości normatywne dla oznaczeń klirensu zależne są od wieku pacjenta.

W przypadku klirensu  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$ , zależność wartości normatywnych od wieku powyżej 20 lat przedstawiają wzory:

Wartości prawidłowe:  $Cl_{EC} [\text{ml/min/1,73m}^2] = -3,086 \cdot \text{wiek} + 472$

dolny limit:  $Cl_{EC} [\text{ml/min/1,73m}^2] = -2,226 \cdot \text{wiek} + 340$ .

## 6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.

Pacjentki w ciąży mogą być poddawane badaniu jedynie w sytuacji, gdy badanie to nie może być odłożone do czasu po rozwiązaniu. W takim przypadku badanie należy wykonać stosując do tego  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  i ograniczyć aktywność radiofarmaceutyku do najmniejszej wartości umożliwiającej badanie.

U pacjentów z powiększoną przestrzenią płynów ustrojowych, m.in. wodobrzuszem, obrzękami lub leczonych poprzez zwiększone nawodnienie płynami podawanymi dożylnie, wartości osoczowego ERPF będą zawyżone, z tego powodu u tych pacjentów należy wykorzystać metody ze zbiórką moczu, pamiętając jednak, że oznaczenia klirensu z wykorzystaniem próbek moczu są systematycznie zaniżone w porównaniu z wartościami ERPF osoczowego.

## 7. Postępowanie z grupami ryzyka.

**Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę.

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu.

Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie), badanie należy wykonać wstrzykując pacjentce  $^{99m}\text{Tc-EC}$  o aktywności obniżonej do wartości, która nie zmniejszy wiarygodności uzyskanych wyników. Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

**Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [26], stosowanie czystego radiochemicznie (brak wolnego nadtechnecjanu) radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc-EC}$  nie wymaga przerywania karmienia piersią.

Dla pewności można zalecić pominięcie jednego karmienia (przerwa 4-godzinna). Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

Ze względu na uwalniający się promieniotwórczy jod, oznaczanie ERPF za pomocą  $^{131}\text{I-OIH}$  u kobiet karmiących nie jest wskazane. Badanie może być ewentualnie wykonane za pomocą  $^{123}\text{I-OIH}$ , wtedy jednak zalecane jest przerwanie karmienia piersią na okres 12 godzin. Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

**Osoby poniżej 16 lat:**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta [30] w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [26] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

**8. Wymagania aparaturowe.**

- 1) aby można dokonać wyznaczenia ERPF potrzebna jest następująca aparatura i sprzęt:
  - a) zestaw pomiarowy ze studzienkowym licznikiem scyntylicyjnym najlepiej automatyczny zmienniczk próbek z procesorem oraz drukarką wyników pomiarów,
  - b) wirówka laboratoryjna z regulowaną częstotliwością obrotów (możliwość uzyskania przyspieszeń do 1000g) i regulowanym ustawianiem czasu wirowania do 10 minut,
  - c) waga do równoważenia koszyków z próbkami,
  - d) komputer, co najmniej klasy AT, wraz z oprogramowaniem kalkulacyjnym (Excel, Quattro-pro, Calc lub równorzędny, Statistica lub Statgraphics albo Math),
  - e) sprzęt laboratoryjny: pipety automatyczne 0,5ml lub 1ml, końcówki do pipet, próbki o pojemności co najmniej 2ml, statyw na próbki, korki do probówek, strzykawki, stoper,

- f) karta rejestracji danych pacjenta i wyników pomiarów;
- 2) jeżeli aktywność podawana pacjentowi wyznaczana jest przez ważenie to:
  - a) automatyczna waga analityczna z wyświetlaniem wyniku ważenia z dokładnością co najmniej czterech cyfr znaczących,
  - b) kolba miarowa o pojemności 500ml lub 1000ml;
- 3) gdy aktywność podawana pacjentowi jest określana poprzez pomiary zewnętrzne to:
  - a) miernik aktywności, albo licznik scyntylicyjny lub kamera gamma,
  - b) zegar podający czas z dokładnością co do minuty.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Badanie mogą wykonywać osoby odpowiednio do tego przygotowane. Wstrzyknięcia dożylnie wykonywać mogą pielęgniarki lub lekarze. Krew mogą pobierać pielęgniarki lub lekarze lub analitycy medyczni. Przygotowanie próbek osocza i pomiary stężenia radiofarmaceutyku dokonują analitycy medyczni, lekarze lub inny personel, który wykazał się umiejętnością posługiwania się sprzętem laboratoryjnym i pomiarowym.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyków wykorzystywanych do wyznaczenia ERPF z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Radioizotopowe procedury wyznaczeń ERPF zostały opracowane w oparciu o założenie, że radiofarmaceutyk w całości został podany dożylnie. Podanie radiofarmaceutyku poza żyłę uniemożliwia wykonanie badania. Z tego powodu przed podaniem radiofarmaceutyku należy sprawdzić czy wenflon jest prawidłowo umieszczony w żyłę, np. podając przez wenflon fizjologiczny roztwór NaCl.

Gdy radiofarmaceutyk był podany przez wenflon, a następnie wenflon nie został dostatecznie przepłukany, wynik oznaczenia będzie zawyżony.

Niejednorodne roztwory radiofarmaceutyku w strzykawce lub w kolbie miarowej (patrz dalej) stają się źródłem błędów niemożliwych do przewidzenia, zarówno co do znaku jak i wartości. Aby uniknąć tych błędów, wykonujący badanie musi dobrze wymieszać te roztwory.

Niezwiązany z ligandem radionuklid zachowuje się w organizmie inaczej niż radiofarmaceutyk wykorzystywany do oznaczeń ERPF. Z tego powodu radiofarmaceutyk,

w którym wydajność znakowania izotopem promieniotwórczym jest mniejsza niż 98%, nie może być stosowany do oznaczeń ERPF.

Przygotowanie zwiększonej aktywności radiofarmaceutyku, np. gdy ERPF jest oznaczany z równoczesnym badaniem renoscyntygraficznym, prowadzi do zwiększonych stężeń próbek roztworu wzorcowego i osocza. Pomiar tych próbek za pomocą licznika scyntylicyjnego może być zakłócony przez czas martwy zestawu pomiarowego. W takim przypadku należy:

- 1) odczekać odpowiednio długo, aby aktywność na skutek rozpadu zmniejszyła się do wartości w zakresie liniowości zliczeń, lub
- 2) pobrać próbki wzorca i osocza o mniejszej objętości, albo
- 3) dodatkowo rozcieńczyć roztwory wzorca.

Brak korekty liczby zliczeń ze względu na rozpad promieniotwórczy powoduje zawyżenie wartości ERPF. Aby zminimalizować ten błąd, w karcie pacjenta należy odnotować godziny, o których wykonano pomiary. Sposób dokonania korekty opisano w dalszej części „przetwarzanie wyników pomiarów”.

W karcie badania należy również zanotować jakie leki pacjent przyjmuje, gdyż niektóre leki powodują zmianę czynności nerek, m.in. diuretyki (np. furosemid) oraz leki obniżające ciśnienie tętnicze (np. kaptopril) [18].

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Pomiar wagi i wzrostu pacjenta należy wykonać w pracowni medycyny nuklearnej, gdyż wartości podawane przez pacjentów mogą być mało dokładne.

Dokładność wykonywania wszystkich procedur laboratoryjnych (m.in. ważenie, pipetowanie) ma istotny wpływ na precyzję oszacowania ERPF.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent, lub osoba prawnie za niego odpowiedzialna, powinien otrzymać wszystkie niezbędne informacje o planowanym badaniu: wymaganym przygotowaniu i przebiegu procedury.

W dniu badania należy przygotować kartę pacjenta z wpisanymi jego szczegółowymi i koniecznymi danymi klinicznymi, uzasadniającymi narażenie pacjenta na promieniowanie. Ponadto w karcie należy wpisać wzrost i masę ciała pacjenta, wartości potrzebne do wyznaczenia pola powierzchni ciała pacjenta [19,20].

Nie zachodzi konieczność używania środków znieczulających (maści, kremu lub spray), jednak jeżeli użyte np. u dzieci, to powinny być zastosowane odpowiednio wcześniej (zgodnie z przepisem) przed iniekcją.

U osób dorosłych środki uspakajające nie są potrzebne. Natomiast u dzieci niejednokrotnie zachodzi konieczność podania takich środków. O podaniu decyduje lekarz, po zapoznaniu się z reakcją dziecka.

Wskazane jest, aby pacjent przed badaniem był odpowiednio nawodniony. W związku z tym zaleca się, aby godzinę przed badaniem pacjent wypił od 250 do 500ml (0,7ml na kilogram masy ciała) płynu (nie są wskazane napoje takie jak kawa, coca-cola, czy gazowana woda mineralna).

Przed podaniem radiofarmaceutyku, pacjent powinien opróżnić pęcherz moczowy.

W dniu badania pacjent może zjeść śniadanie, a jeżeli badanie wypada w porze obiadowej, może spożyć lekki posiłek, np. kanapki.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego, ani pielęgnarskiego, po zastosowaniu procedury.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Calvert A.H., Newell D.R., Grumbrell L.A., O'Reilly S., Burnell M., Boxall F.E., Siddik Z.H., Judson I.R., Gore M.E., Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *Journal of Clinical Oncology*, 1989, 7: 1748-1756;
- 2) La Cova G., Materassi M., Matteini M., Sestini S., Seracini D., Sciagra R., Lavaratti G.C., Pela I. Predictive value of single-kidney clearance of <sup>123</sup>I-hippuran for the evolution of renal damage in acute urinary tract infection (UTI). *Nucl. Med. Comm.* 1998; 19: 491;
- 3) Bubeck B., Brandau W., Eisenhut M., Weidenhammer K., Georgi P. The tubular extraction rate (TER) of <sup>99m</sup>Tc-MAG3: A new quantitative parameter of renal function. *Nuc Compact* 1987; 18: 260-267;
- 4) Bubeck B., Brandau W., Weber E., Kälble T., Parekh N., Georgi P. Pharmacokinetics of technetium-<sup>99m</sup>-MAG3 in humans. *J.Nucl.Med.* 1990a; 31: 1285-1293;
- 5) Smith H.W., Finkelstein N., Alimosa L.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 1945; 24: 388-404;
- 6) Tubis M., Posnick E., Nordyke R.A.: Preparation and use of J-131-labelled sodium iodohippurate in kidney function tests. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960;103: 497-498;
- 7) Rohloff R., Hast B., Leisner B., Heinze H.G.: Bestimmung der <sup>131</sup>I-Hippuran – Clearance in Rahmen der Kamerafunktionsszintigraphie der Nieren nach vereinfachten Modificationen der Methode von Oberhausen. *Nucl.-Med* 1975; XIII: 303;
- 8) Verbruggen A.M., Nosco L.D., Van Nerom C., Bormans G., Adriaens P., DeRoo M. Evaluation of Tc-<sup>99m</sup>-L,L-ethylenedicysteine as a potential alternative to Tc-<sup>99m</sup>-MAG3. *Eur. J. Nucl. Med.* 1990; 16: 429;
- 9) Surma M.J., Wiewióra J., Kapuściński J., Liniecki J.: Ocena przydatności kompleksu N,N'-Etyleno-1-dicysteiny-<sup>99m</sup>Tc (EC-<sup>99m</sup>Tc) do badań nerek. *Probl. Med. Nukl.* 1992; 6: 121-130;
- 10) Surma M.J., Wiewióra J., Liniecki J.: Usefulness of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-N,N'-ethylene-1-dicysteine complex for dynamic kidney investigations. *Nucl. Med. Comm.* 1994; 15: 628-635;
- 11) Surma M.J., Wiewióra J., Szadkowska A., Liniecki J.: Pharmacokinetic characteristics of <sup>99m</sup>Tc-Ethylene-1-dicysteine (<sup>99m</sup>Tc-EC). *Nucl. Med. Rev.* 1999; 2(1): 20-27.
- 12) Yapar A.F., Kabasakal L., Dogruca Z., Cintas E., Onsel C.: Determination of Renal and Extrarenal Clearances of Tc-<sup>99m</sup>-EC. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997; 24(8): 898 (Abstr);
- 13) Tauxe W.N.: Determination of Glomerular Filtration and Effective Renal Plasma Flow Rates. *Nucl. Nephrol.* 1986; 1: 5-14;
- 14) Surma M.J.: Metoda oznaczania klirensu nerkowego Etylenodicysteiny-<sup>99m</sup>Tc (EC-<sup>99m</sup>Tc) z jednej próbki krwi. *Probl. Med. Nukl.* 1992; 6: 131-140;
- 15) Dosage Card (Version 1. 5. 2008): <http://www.eanm.org/committees/dosimetry/dosagecard.pdf>;
- 16) Wilkinson J., Fleming, J.S., Waller, D.G. Effect of food and exercise on the reproducibility of isotopic GFR estimation. *Nuclear Medicine Communications* 1990; 11, 607-700;
- 17) Kachadorian WA, Johnson RG. Renal responses to various rates of exercise. *Journal of Applied Physiology* 1970; 6, 748-752;
- 18) Blathen D., Bullock W., Nuttall C. et al. A study of renal biopsies of light electron and immunofluorescence microscopy. *Clinical Nephrology* 1978; 9: 103-106;

- 19) Haycock, G.B. and Schwarz, G.J. Geometric method for measuring body surface area. A height-weight formula validated in infants. *Journal of Paediatrics* 1978, 93, 62-66;
- 20) DuBois D, DuBois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916, 17, 863-871;
- 21) Kabasakal L.: Technetium-99m ethylene dicysteine: a new renal tubular function agent. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27(3): 351-357;
- 22) Burbank M.K., Tauxe W.N., Maher F.T. Hunt, J. C.: Evaluation of radioiodinated Hippuran for the estimation of renal plasma flow. *Mayo Clin. Proc.* 1961; 36: 372-386;
- 23) Surma M.J., Liniecki J., Białobrzęski J., Młodkowska E. Direct assessment of effective renal plasma flow renoscintigraphy with a gamma camera and on-line computer. *Nucl.-Med.* 1981; 20: 274-278;
- 24) Surma M.J. Metoda oznaczania klirensu nerkowego MAG3-99mTc z jednej próbki krwi. *Prob. Med. Nukl.* 1990; 4: 119-125;
- 25) Sapirstein L.A., Vidt D.C., Mandel M.J., Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *American Journal of Physiology*, 1955, 181: 330-336;
- 26) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 27) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2012 r. poz. 1015).

### **Oznaczanie efektywnego przepływu osocza przez nerki (KLIRENS ERPF) – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutyki stosowane do oznaczeń ERPF po dożylnym podaniu przemieszczają się z krwią w łożu naczyniowym. W krwiobiegu wiążą się one częściowo z białkami osocza:  $^{131}\text{I-OIH}$  ok. 65%,  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  ok. 35% [11,21]. Niezwiązany z białkami radiofarmaceutyk ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych, natomiast radiofarmaceutyk związany, po odszczepieniu, ulega sekrecji kanalikowej.

Radiofarmaceutyk niezwiązany ponadto, przenika z krwiobiegu do przestrzeni pozanaczyniowej, a po osiągnięciu równowagi dynamicznej, przenika powrotnie do przestrzeni naczyniowej, skąd jest wydalany przez nerki do pęcherza moczowego.

Ze względu na wiązanie z białkami, radiofarmaceutyki stosowane do oznaczeń ERPF, w niewielkiej ilości są wychwytywane przez komórki wielościenne wątroby i następnie wydalane z żółcią. Frakcja  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  wychwytywana przez wątrobę jest mniejsza niż frakcja  $^{131}\text{I-OIH}$  [11].

Po ok. 90 minutach od iniekcji ok. 95% podanej  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  jest wydalone z moczem [11]. Nie stanowi to istotnej różnicy z frakcją  $^{131}\text{I-OIH}$  wydaloną z moczem w tym samym czasie.

Zarówno u osób zdrowych jak i u pacjentów klirens osoczowy  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  stanowi ok. 0,75 klirensu osoczowego  $^{131}\text{I-OIH}$  [11,21]. Współzależność obu tych klirensów opisuje równanie:  

$$ERPF_{OIH} = 1,245Cl_{EC} + 51,52$$
 [10,11].

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

a)  $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$  (ICRP publikacja 106):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,095	0,12	0,17	0,22	0,30

Macica	0,011	0,013	0,020	0,024	0,026
Jajniki	0,0049	0,0062	0,0090	0,011	0,012
Dolny odc. jelita grubego	0,0052	0,0063	0,0096	0,011	0,012
Nerki	0,0034	0,0041	0,0059	0,0085	0,0140
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	<b>0,018</b>

b)  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,11	0,14	0,17	0,18	0,32
Macica	0,012	0,014	0,019	0,019	0,031
Jajniki	0,0054	0,0069	0,008	0,0087	0,014
Dolny odc. jelita grubego	0,0057	0,0070	0,0092	0,0087	0,014
Nerki	0,0034	0,0042	0,0059	0,0084	0,0150
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0070</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,022</b>

c)  $^{123}\text{I-OIH}$  (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,20	0,25	0,37	0,55	1,0
Macica	0,017	0,021	0,035	0,053	0,092
Jajniki	0,0073	0,009	0,014	0,021	0,036
Dolny odc. jelita grubego	0,0075	0,0098	0,015	0,022	0,039
Nerki	0,0064	0,0079	0,011	0,016	0,029
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	<b>0,043</b>	<b>0,078</b>

d)  $^{131}\text{I-OIH}$  (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,92	1,2	1,5	1,4	2,7
Macica	0,036	0,043	0,056	0,054	0,091
Nerki	0,031	0,037	0,052	0,077	0,14
Dolny odc. jelita grubego	0,018	0,022	0,027	0,027	0,043
Jajniki	0,016	0,021	0,026	0,025	0,043
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,052</b>	<b>0,067</b>	<b>0,086</b>	<b>0,083</b>	<b>0,16</b>

Udział pęcherza moczowego w dawce efektywnej sięga 88%. Częste opróżnianie pęcherza przyczynia się do znacznego zmniejszenia dawki pochłoniętej przez pęcherz oraz dawki efektywnej.

Uwaga: Radiofarmaceutyki znakowane jodem zazwyczaj zawierają wolne jodki, co powoduje zwiększenie narażenia tarczycy.

Uwaga (dotyczy wszystkich radiofarmaceutyków stosowanych do renoscyntygrafii): Przyjmowanie w dniu badania większej ilości płynów przyspiesza eliminację radiofarmaceutyku z ustroju pacjenta, co może wpłynąć na obniżenie dawek pochłoniętych, zwłaszcza dla pęcherza moczowego.

W przypadku obniżonej wydolności nerek dawka pochłonięta przez nerki może wzrosnąć kilkakrotnie. W uropatii zaporowej narażenie nerki może wzrosnąć o 2 rzędy wielkości, a dawki efektywne o ok. 50% w porównaniu z danymi zawartymi w powyższych tabelach.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

Do oznaczania ERPF dostępne są następujące **radiofarmaceutyki**:

$^{99m}\text{Tc}$ -EC,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3,  $^{123}\text{I}$ -OIH (w Polsce wszystkie w ramach importu docelowego) oraz  $^{131}\text{I}$ -OIH.

#### Izotop:

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) lub

Jod -131 albo Jod-123

#### Preparat:

MAG3 (Mercaptoacetyloglicyloglicyloglicyna-Mercaptoacetylotrójglicyna)

EC (N,N'- Etylenodicysteina)

OIH (orto-jodohipuran)

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania danego radiofarmaceutyku technetem-99m.

$^{131/123}\text{I}$ -OIH jest dostarczany jako preparat gotowy do podania pacjentowi.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, dopuszczonych do obrotu, z zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyki można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei:

*MAG3 – monografia 1372,*

*$^{123}\text{IOH}$  – monografia 0564*

W przypadku hipuranu znakowanego  $^{131}\text{I}$  zalecana jest kontrola zanieczyszczeń radiochemicznych (wolnego  $^{131}\text{I}$ ).

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

#### A. Przygotowanie strzykawki z radiofarmaceutykiem:

Pobierany do strzykawki (strzykawek) roztwór radiofarmaceutyku musi być roztworem jednorodnym, dlatego zaleca się korzystanie z roztworu rozcieńczonego w butelce penicylinowej do potrzebnej objętości i dobrze wymieszanego.

1) wersja jednej strzykawki:

Wersja jednej strzykawki jest preferowana, gdyż zmniejsza ryzyko pomyłek i błędnych oznaczeń.

Należy pobrać do strzykawki radiofarmaceutyk rozcieńczony do 5ml;

2) wersja dwóch strzykawek:

Pobrać ten sam roztwór radiofarmaceutyku do dwóch strzykawek. W jednej strzykawce będzie radiofarmaceutyk przeznaczony dla pacjenta, w drugiej – równoważnik aktywności nazywany „wzorcem”. Wskazane jest odpowiednie oznakowanie strzykawek.

#### B. Pomiar aktywności radiofarmaceutyku:

Aktywność radiofarmaceutyku może być wyznaczona poprzez pomiar „zewnętrzny” lub poprzez „ważenie”.

1) oznaczenie aktywności przez pomiar zewnętrzny:



Zewnętrzne pomiary aktywności wykonywane są za pomocą miernika aktywności, licznika scyntylicyjnego bądź kamery gamma.

Przed pomiarami aktywności radiofarmaceutyku należy wykonać pomiar tła. Całkowity czas pomiaru tła powinien być przynajmniej pięciokrotnie dłuższy niż czas pomiaru aktywności (w celu minimalizacji błędu statystycznego), a następnie przeliczony na czas pomiaru próbek osocza. Wynik pomiaru tła należy zanotować w karcie pacjenta ( $N_{t\text{zew}}$ ).

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w jednej strzykawce, należy ją umieścić zgodnie z instrukcją pomiarową przyrządu. W przypadku wykorzystania kamery gamma, strzykawkę należy umieścić bardzo blisko powierzchni kolimatora.

Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_I$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_I$ ) należy obowiązkowo zanotować w karcie pacjenta.

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w dwóch strzykawkach, należy wykonać oddzielnie pomiary obu strzykawk w dokładnie takich samych warunkach (taka sama objętość roztworów, takie samo położenie strzykawk względem detektora). Przeliczone na jednostkę czasu wyniki pomiarów strzykawk:  $N_I$  – strzykawki przeznaczonej dla pacjenta,  $N_{I_s}$  – strzykawki „wzorca” oraz godzinę pomiarów ( $G_I$ ) należy odnotować w karcie pacjenta;

2) oznaczenie aktywności poprzez ważenie strzykawki z radiofarmaceutykiem:

Określenie aktywności radiofarmaceutyku poprzez ważenie strzykawk jest dużo bardziej dokładne i precyzyjne, dlatego ten sposób jest polecany.

Do ważenie strzykawk należy używać automatycznej wagi analitycznej, podającej wynik z dokładnością co najmniej czterech cyfr znaczących.

Gdy radiofarmaceutyk przygotowano w jednej strzykawce, należy ją zważyć, a wynik ( $W_I$ ) zanotować w karcie pacjenta.

Gdy radiofarmaceutyk jest przygotowywany w dwóch strzykawkach, stężenie radiofarmaceutyku w obu strzykawkach musi być takie samo, nie należy zatem dalej rozcieńczać roztworów pobranych do strzykawk. Po pobraniu należy zważyć obie strzykawki oddzielnie i wyniki ważenia zapisać w karcie pacjenta:  $W_I$  – wynik ważenia strzykawki pacjenta,  $W_{I_s}$  – wynik ważenia strzykawki „wzorca”.

**F. Przygotowanie roztworu wzorca:**

- 1) pomiary próbek osocza są dokonywane za pomocą zestawu ze studzienkowym licznikiem scyntylicyjnym. Aktywność przygotowana dla pacjenta jest tak duża, że pomiar jej, ze względu na czas martwy, takim zestawem jest niemożliwy, dlatego część radiofarmaceutyku należy rozcieńczyć;
- 2) proponowany jest następujący sposób przygotowania roztworu „wzorca”:

- a) kolbę miarową (500ml lub 1000ml) napęlnić wodą destylowaną do około  $\frac{3}{4}$  objętości:

- gdy radiofarmaceutyk przygotowany jest w jednej strzykawce, należy z niej odstrzyknąć do kolby miarowej  $\frac{1}{5}$  –  $\frac{1}{4}$  przygotowanego radiofarmaceutyku,
- gdy roztwór był przygotowany w dwóch strzykawkach, całą zawartość strzykawki „wzorca” wstrzyknąć do kolby miarowej. Jeżeli pomiar aktywności w strzykawce był wykonany poprzez pomiar zewnętrzny, strzykawkę „wzorca” można wypłukać, a roztwór płuczący wstrzyknąć do kolby miarowej. Jeżeli do pomiaru aktywności wybrano sposób przez ważenie, strzykawki „wzorca” nie wolno płukać!

- b) wykonać pomiar aktywności pozostałej w strzykawce:

- gdy pomiar dokonywany jako zewnętrzny, pomiary wykonać tym samym przyrządem, w sposób i w warunkach jak przedstawiono w pkt A.1. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w jednej strzykawce, wykonywany jest pomiar strzykawki z pozostającym w niej związkiem. Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_2$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_2$ ) należy zapisać w karcie pacjenta. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w dwóch strzykawkach, należy dokonać tylko pomiaru opróżnionej strzykawki „wzorca”. Otrzymaną liczbę zliczeń przeliczoną na jednostkę czasu ( $N_{2s}$ ) oraz godzinę pomiaru ( $G_{2s}$ ) należy odnotować w karcie pacjenta,
  - gdy pomiar dokonywany jest poprzez ważenie, należy zważyć strzykawkę. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w jednej strzykawce, ważona jest strzykawka z pozostającym radiofarmaceutykiem. Wynik ważenia ( $W_2$ ) należy zanotować w karcie pacjenta. Jeżeli radiofarmaceutyk był przygotowany w dwóch strzykawkach, ważona jest opróżniona strzykawka „wzorca”. Wynik ważenia ( $W_{2s}$ ) należy zanotować w karcie pacjenta,
- c) dopełnić kolbę miarową wodą destylowaną tak, aby menisk dolny pokrywał się z kreską miarową. Kolbę zamknąć szczelnie korkiem i dobrze wymieszać znajdujący się w niej roztwór. Po wymieszeniu kolbę z roztworem można odstawić za osłonę ołowianą.

#### **G. Wstrzyknięcie pacjentowi:**

Przeznaczony dla pacjenta radiofarmaceutyk musi być w całości wstrzyknięty do strumienia krwi pacjenta (dożylnie). Wstrzyknięcie części radiofarmaceutyku poza żyłę powoduje zafałszowanie wyniku. Dla zminimalizowania ryzyka podania radiofarmaceutyku poza żyłę, zalecana jest iniekcja przez wenflon. Przed podaniem radiofarmaceutyku należy sprawdzić czy wenflon umieszczony jest w żyłę, np. podając przez wenflon fizjologiczny roztwór NaCl. Wstrzyknięcie powinno być wykonane tak szybko, jak tylko możliwe.

Podczas wstrzykiwania radiofarmaceutyku, w momencie, gdy wstrzyknięta jest połowa porcji, należy włączyć stoper.

Po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku, należy wenflon przepłukać przynajmniej 20ml roztworu fizjologicznego NaCl i dopiero wtedy wyjąć wenflon z żyły.

W przypadku podejrzenia o wstrzyknięcie poza żyłę, należy sprawdzić czy radiofarmaceutyk pozostaje w miejscu podania. Można to zrobić posługując się podręcznym radiometrem. Pacjent odsuwa rękę od ciała na odległość możliwie największą, a wykonujący badanie dokonuje pomiaru nad miejscem wstrzyknięcia i nad symetrycznym miejscem na drugiej ręce, następnie porównuje wyniki pomiarów. Jeżeli wyniki są identyczne, należy przyjąć, że radiofarmaceutyk w całości został wstrzyknięty do krwi.

Pusta po wstrzyknięciu strzykawka jest mierzona, aby określić pozostającą w niej aktywność.

Gdy pomiar odbywa się poprzez pomiar zewnętrzny, aktywność pozostającą w strzykawce należy zmierzyć tym samym przyrządem i w takich samych warunkach jak przedstawiono w pkt A.1. Wynik pomiaru przeliczony na jednostkę czasu ( $N_3$ ) oraz godzinę ( $G_3$ ) pomiaru należy zanotować w karcie pacjenta.

Gdy pomiar odbywa się poprzez ważenie, wynik ważenia strzykawki po podaniu pacjentowi należy zanotować w karcie pacjenta jako  $W_3$ .

#### **H. Próbkowanie krwi;**

Aby wyeliminować ryzyko skażeń, próbki krwi nie mogą być pobierane z miejsca wstrzyknięcia, lecz najlepiej z drugiej ręki lub innego miejsca. Gdy to niemożliwe, próbki krwi mogą być pobierane z żyły znajdującej się na nodze.

Ilość i czas pobrania próbek krwi zależy od wybranej metody oznaczania ERPF.

- 1) gdy ERPF oznaczany metodą wielopróbkową, aby wyznaczyć funkcję zaniku stężenia radiofarmaceutyku w osoczu, typowo zaleca się pobranie próbek krwi w następujących momentach po iniekcji: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90 min. Niektórzy autorzy zalecają pobranie jeszcze w 120 i 150 min. po iniekcji;
- 2) gdy ERPF oznaczany jest metodą jednopróbkową, krew należy pobrać między 38 a 52 min., optymalnie - w 45 min. po iniekcji.

Za czas pobrania próbki krwi uważać należy środek przedziału czasowego, w którym następowało pobieranie krwi.

Próbki krwi można pobierać za pomocą zwykłych strzykawek i przenosić krew do probówek przepłukanych roztworem heparyny w soli fizjologicznej. Zaleca się jednakże pobieranie krwi w systemie zamkniętym próżniowym. Strzykawki tego rodzaju zawierają heparynę osadzoną na ściankach i po odłamaniu tłoka stają się probówkami. Objętość każdej pobranej próbki krwi nie powinna przekraczać 4ml. Po pobraniu krwi wenflon, przez który pobierano krew, należy przepłukać roztworem fizjologicznym NaCl. Następną próbką krwi może być pobrana przez ten sam wenflon, po uprzednim odciążeniu pozostającego w nim roztworu.

Pobrane próbki krwi należy odwirować, aby oddzielić osocze od upostaciowanych składników krwi. Próbki są wirowane przez 7 do 10min przy częstości obrotów zapewniającej przyspieszenie odśrodkowe do 1000g. Wirowanie należy wykonać w możliwie najkrótszym czasie po pobraniu. Gdy następuje opóźnienie, zaleca się wstawienie próbek krwi do chłodziarki.

#### **F. Przygotowanie próbek osocza i wzorców:**

W statywie umieścić probówki przeznaczone na osocze o pojemności nie mniejszej niż 2ml. Liczba probówek nie może być mniejsza niż liczba pobranych próbek krwi zwiększona o dodatkowe trzy probówki na roztwór wzorca i o trzy probówki puste jako tło ( $N_{Tpr}$ ). Probówki powinny być oznakowane numerem lub czasem pobrania próbki krwi.

Po odwirowaniu krwi, z każdej probówki odciągnąć za pomocą pipety automatycznej typowo po 1ml osocza i przenieść je do odpowiedniej probówki przeznaczonej dla osocza. Pipetowanie należy wykonywać starannie, aby wszystkie próbki osocza były tej samej objętości oraz aby uniknąć zmieszania osocza z komórkami krwi.

- 1) W przypadku, gdy którakolwiek próbka krwi ma tak małą objętość, że nie można pobrać typowej objętości (1ml) osocza, wówczas:
  - a) należy pobrać wszystkie próbki osocza o zmniejszonej objętości np. 0,5ml, albo
  - b) pobrać mniejszą objętość osocza z tej próbki, przenieść osocze do odpowiedniej probówki i uzupełnić próbkę roztworem fizjologicznym NaCl do objętości pozostałych próbek osocza; fakt ten należy odnotować w karcie pacjenta.

Następnie z kolby miarowej pobrać trzy próbki roztworu „wzorca” i przenieść je do probówek przeznaczonych na ten roztwór. Objętość próbek wzorca musi być taka sama, jak próbek osocza.

#### **G. Pomiar aktywności próbek:**

Do pomiaru radioaktywności próbek zaleca się wykorzystanie automatycznego zmieniaacza próbek wyposażonego w procesor umożliwiający korektę wyniku pomiaru ze względu na tło i rozpad promieniotwórczy podczas procesu pomiaru kolejnych próbek.

Po ustawieniu okna analizatora wysokości impulsów na fotoszczyt promieniowania  $\gamma$  równy 140keV, należy umieszczać w studziencie licznika scyntylacyjnego kolejno probówki osocza, wzorca oraz puste probówki do pomiaru tła.

Gdy pomiar aktywności podanej pacjentowi wykonano poprzez pomiar zewnętrzny, należy zanotować w karcie pacjenta godzinę dnia ( $G_d$ ), o której rozpoczęto pomiar pierwszej próbki.

Jeżeli ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje zmieniaczem próbek, pomiary można wykonać zestawem studzienkowego licznika scyntylicyjnego z analizatorem wysokości impulsów oraz przelicznikiem. Konieczny jest wówczas pomiar czasu, w którym rozpoczyna się pomiar kolejnych próbek, aby było można dokonać korekty na rozpad promieniotwórczy w próbkach osocza i wzorcach następujący w trakcie procesu pomiaru kolejnych próbek. Dla zapewnienia prawidłowego pomiaru, z chwilą rozpoczęcia zliczeń pierwszej próbki należy włączyć stoper i następnie notować czasy rozpoczęcia pomiarów kolejnych próbek osocza ( $\tau_i$ ) dla  $i = 1, 2, \dots, k$  ( $k$  – liczba próbek osocza) i próbek wzorca ( $\tau_{wz}$ ).

Czas pomiaru próbek należy tak dobrać, aby wynik zliczeń był otrzymany z precyzją przynajmniej 1% - praktycznie tak, aby liczba zliczeń każdej próbki była większa niż  $10^4$ .

Jeżeli aktywność  $^{99m}\text{Tc-EC}$  była duża (np. podana do badania renoscyntygraficznego z równoczesnym oznaczeniem ERPF), stężenia radiofarmaceutyku w próbkach osocza mogą być tak duże, że otrzymane liczby zliczeń będą zafałszowane ze względu na czas martwy zestawu pomiarowego. W takiej sytuacji pomiar należy powtórzyć po odczekaniu 24 godz., w ciągu których aktywność próbek zmniejszy się szesnastokrotnie. Dużą liczbę zliczeń próbek „wzorca” można zmniejszyć tworząc roztwór w kolbie o większej pojemności (np. zamiast 500ml użyć kolby 1000ml).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Aby wyliczyć wartość ERPF, otrzymane wyniki pomiarów należy przetworzyć, podstawić do odpowiednich wzorów i obliczyć klirens. Dane można przetwarzać wykorzystując program komputerowy, utworzony celowo do obliczeń klirensu. Danymi wejściowymi do programu są wyniki wszystkich pomiarów; wyjściem – wyznaczona wartość ERPF oraz konieczne i opcjonalne wartości innych wielkości. Ten sposób jest jak najbardziej polecany.

W przypadku, gdy ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje takim programem, powinien wykorzystać dostępne programy statystyczne: Statistica, Statgraphics, ewentualnie kalkulacyjne: Excel, Quattro-pro, Calc.

Obliczenia można wykonywać przedstawionymi etapami. Wymagają one wartości stałej rozpadu  $^{99m}\text{Tc}$ , która wynosi  $\lambda = 0,001919012 \text{ min}^{-1}$ ;  $e^\lambda = 1,001921$ .

### A. Wyznaczenie pola powierzchni ciała:

W piśmiennictwie istnieje kilka wzorów umożliwiających obliczenie pola powierzchni ciała pacjenta, gdy dany jest jego wzrost i masa ciała. Spośród nich zalecany jest wzór Haycocka [19]:

$$S[m^2] = 0,024265 \cdot h^{0,3964} \cdot m^{0,5378}$$

w którym:

$S$  – pole powierzchni ciała w  $m^2$ ,  $h$  – wzrost w cm,  $m$  – masa ciała w kg.

### B. Korekta liczby zliczeń próbek osocza i wzorca ze względu na rozpad:

Podczas pomiaru próbek osocza i próbek wzorca kolejna następną próbka jest mierzona później, gdy nastąpił już w niej częściowy zanik aktywności. Z tego powodu należy dokonać korekty (zwiększenia) otrzymanej liczby zliczeń. Gdy do pomiaru próbek wykorzystany jest zmieniacz próbek z procesorem, korekta na tło i rozpad promieniotwórczy dokonywana jest automatycznie. Gdy do pomiaru wykorzystano zestaw pomiarowy z licznikiem scyntylicyjnym, korekty należy dokonać samemu.

Jeżeli kolejne próbki były mierzone z opóźnieniem względem pierwszej o czas  $\tau_i$ , przy czym  $\tau_1 = 0$ , to korekta zliczeń kolejnych próbek osocza może być wykonana przy użyciu wzoru:

$$N'_{pi} = (N_{pi} - N_{Tpr}) e^{\lambda \tau_i} = 1,0019^{\tau_{wzi}} (N_{pi} - N_{Tpr})$$

dla  $i = 1, 2, \dots, k$ ;  $k$  – liczba próbek osocza,

gdzie  $N'_{pi}$  – zliczenia próbek po korekcji,

$N_{pi}$  – zliczenia próbek osocza,

$N_{Tpr}$  – zliczenia tła ;  
a korekta zliczeń próbek wzorca:

$$N'_{wzi} = (N_{wzi} - N_{Tpr}) e^{\lambda \cdot \tau_{wzi}} \text{ dla } i = 1, 2, 3.$$

gdzie  $N'_{wzi}$  – zliczenia  $i$ -tej próbki wzorca po korekcji,  
 $N_{wzi}$  – zliczenia  $i$ -tej próbki wzorca przed korekcją,  
 $\tau_{wi}$  – opóźnienie czasowe pomiaru  $i$ -tej próbki wzorca względem pierwszej mierzonej próbki osocza.

Po korekcji zliczeń trzech próbek wzorca należy obliczyć wartość średnią:

$$N_{wz} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 N'_{wzi}$$

### C. Obliczenie aktywności podanej pacjentowi $A_p$ .

Każda metoda oznaczania ERPF, niezależnie od liczby pobranych próbek krwi, wymaga wyznaczenia, jak dużą aktywność radiofarmaceutyku podano pacjentowi. Aktywność ta jest wyznaczana w taki sam sposób dla każdej z metod oznaczania ERPF.

#### Dla pomiarów zewnętrznych:

- 1) od wyników pomiarów zewnętrznych odjąć tło  $N_{tlzew}$ :

$$N_1' = N_1 - N_{tlzew}, N_2' = N_2 - N_{tlzew}, N_3' = N_3 - N_{tlzew}$$

$$N_{1s}' = N_{1s} - N_{tlzew}, N_{2s}' = N_{2s} - N_{tlzew};$$

- 2) obliczyć czas w minutach, jaki upłynął od chwili pomiarów strzykawkę do momentu pomiarów próbek w zmieniaczu próbek i skorygować liczby zliczeń na rozpad, jaki nastąpił od momentu pomiarów strzykawkę do momentu rozpoczęcia pomiarów próbek w liczniku scyntylicyjnym:

$$N_1'' = N_1' e^{-(G_4 - G_1)\lambda}; \quad N_2'' = N_2' e^{-(G_4 - G_2)\lambda}; \quad N_3'' = N_3' e^{-(G_4 - G_3)\lambda};$$

$$N_{1s}'' = N_{1s}' e^{-(G_4 - G_1)\lambda}; \quad N_{2s}'' = N_{2s}' e^{-(G_4 - G_2)\lambda};$$

- 3) gdy aktywność wyznaczana w wersji dwóch strzykawkę, aktywność podaną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć za pomocą wzoru:

$$A_p = \frac{N_1'' - N_3''}{N_{1s}'' - N_{2s}''} \cdot V \cdot N_{wz}$$

- 4) Gdy aktywność wyznaczana w wersji jednej strzykawkę, aktywność podaną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć ze wzoru:

$$A_p = \frac{N_1'' - N_2''}{N_2'' - N_3''} \cdot V \cdot N_{wz}$$

We powyższych wzorach:  $V$  – objętość kolby, w której rozcieńczano wzorec.

#### Dla pomiarów na drodze ważenia:

Gdy aktywność wyznaczana poprzez ważenie, aktywność podaną pacjentowi  $A_p$  należy obliczyć:

- w wersji dwóch strzykawkę ze wzoru:

$$A_p = \frac{W_1 - W_3}{W_{1s} - W_{2s}} \cdot V \cdot N_{wz}$$

- w wersji jednej strzykawkę ze wzoru:

$$A_p = \frac{W_2 - W_3}{W_1 - W_2} \cdot V \cdot N_{wz}$$

We obu wzorach symbolem  $W$  z indeksem dolnym oznaczono wyniki ważeń strzykawkę (patrz: Sposoby uzyskiwania danych, C. Przygotowanie roztworu wzorca).

**D. Dopasowanie funkcji dwu-wykładniczej:**

Oznaczanie ERPF metodą wielopróbkową wymaga wyznaczenia funkcji opisującej zanik stężenia radiofarmaceutyku w osoczu, danej wzorem (1).

$$C(t) = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t}$$

Gdy pobrano  $k$  próbek krwi, wyniki pomiarów stanowi zbiór par  $\{t_i, N'_{pi}\}$  dla  $i = 1, 2, \dots, k$ ;  $t_i$  – czasy pobrania próbek krwi. Te pary wyników służą do wyznaczenia funkcji  $C(t)$  dla indywidualnego pacjenta.

Do wyznaczenia wartości parametrów  $A_1, b_1, A_2, b_2$  funkcji  $C(t)$  można skorzystać z istniejących programów (np. Statistica). Gdy ośrodek medycyny nuklearnej nie dysponuje programami statystycznymi, odpowiednie obliczenia można wykonać za pomocą programu Excel lub równorzędnego. Algorytm obliczeń został przedstawiony w publikacjach [23,24].

**F. Obliczenia ERPF:**

Obliczone wartości aktywności podanej pacjentowi  $A_p$ , skorygowane na rozpad promieniotwórczy, tło, wartości stężeń  $^{99m}\text{Tc-EC}$ , wartości parametrów funkcji  $C(t)$  opisującej zmiany stężenia radiofarmaceutyku w osoczu w miarę upływu czasu oraz zmierzone momenty pobrania próbek krwi, pozwalają obliczyć wartość ERPF.

Metoda wielopróbkowa:

Wartość ERPF obliczana jest ze wzoru:

$$ERPF = \frac{A_p}{\frac{A_1}{b_1} + \frac{A_2}{b_2}}$$

do którego należy podstawić wyznaczone wcześniej wartości  $A_p, A_1, b_1, A_2, b_2$ .

Jeżeli zachodzi potrzeba, wykorzystując otrzymane dane można także obliczyć objętości przestrzeni rozcieńczania. W takim przypadku należy skorzystać ze wzorów podanych przez Sapirsteina i wsp. [25].

Metoda jednopróbkowa:

Wyznaczone wartości aktywności podanej pacjentowi  $A_p$  oraz skorygowane na rozpad wartości stężenie  $^{99m}\text{Tc-EC}$  w próbce osocza krwi pobranej w zmierzonym momencie czasu  $T$ , należy podstawić do wzoru:

$$Cl_{EC}[ml/min] = ((-3,337 \cdot 10^{-2} T + 3,746) \cdot 10^{-3} T - 0,1149) V_T^2 + \left( \frac{422,74}{T} - 2,03 \right) V_T - (0,05468 T + 7,3592) T - 236,74$$

dla  $38 \text{ min} \leq T \leq 52 \text{ min}$ . optymalnie  $T = 45 \text{ min}$ ., gdzie

$T$  – czas po iniekcji, w którym pobrano próbkę krwi,

$$V_T = \frac{A_p}{1000 C(T)} \text{ – wirtualna objętość rozcieńczania,}$$

$C(T)$  – stężenie  $^{99m}\text{Tc-EC}$  w 1 ml osocza pobranej próbki krwi.

**6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wyniki pośrednich obliczeń oraz ERPF wykonywane dla każdego pacjenta należy uważnie przeanalizować, aby upewnić się, czy nie popełniono błędów w rachunkach oraz czy wszystkie wartości wynikowe są spójne.

W przypadku oznaczeń wielopróbkowych, pewną kontrolą spójności może być obliczenie wartości ERPF przy wykorzystaniu wzoru jednopróbkowego.

Przy wykorzystaniu metody wielopróbkowej wskazane jest, aby krzywą zaniku stężenia radiofarmaceutyku w osoczu przedstawić w postaci wykresu wraz z naniesionymi punktami

pomiarowymi oraz wartością współczynnika determinacji  $R^2$  (miara dopasowania). Informacja ta pozwoli w dużym stopniu ocenić poprawność wykonania oznaczenia. Inną kontrolą jakości może być porównanie liczby zliczeń trzech próbek wzorca. Przy starannym pipetowaniu, różnice między poszczególnymi liczbami nie powinny przekraczać 2%. Jeżeli różnice są większe, należy pobrać dodatkowe trzy próbki i wykonać ich pomiar. Dodatkową kontrolą jakości może być analiza wartości objętości rozcieńczenia radiofarmaceutyku lub biologicznego półokresu. U dorosłych, objętość rozcieńczenia jest około 8 razy większa niż pole powierzchni ciała wyrażone w  $[m^2]$ , z odchyleniem standardowym do  $\pm 25\%$ .

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) dane administracyjne placówki oraz identyfikacyjne lekarza opisującego badanie,
  - c) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - d) wartość absolutną ERPF pacjenta w  $[ml/min]$  oraz wartość wystandaryzowaną na pole powierzchni ciała w  $[ml/min/1,73m^2]$ ,
  - e) wnioski-komentarz dotyczący interpretacji klinicznej wyniku.

## **45. Renoscyntygrafia mikcyjna**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena czynności nerek u pacjentów w celu wykrycia wstecznego odpływu pęcherzowo-moczowodowego.

### **2. Autorzy.**

dr med. I. Frieske, prof. dr hab. med. J. Kuśmierek, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. J. Kapuściński, dr n. med. M. Bieńkiewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) wykrywanie i monitorowanie refluksu pęcherzowo-moczowodowego u dzieci;
- 2) ocena wpływu napelnionego i opróżnionego pęcherza moczowego na odpływ z poszerzonych górnych dróg moczowych [1].

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Główną przyczyną refluksu pęcherzowo-moczowodowego (VUR) jest wrodzona niewydolność mechanizmu zastawkowego połączenia moczowodowo-pęcherzowego. Poza tym tworzeniu odpływu pęcherzowo-moczowodowego może sprzyjać przeszkoda podpęcherzowa anatomiczna lub czynnościowa, bądź dysfunkcja mikcyjna pęcherza moczowego.

W rozpoznawaniu VUR największe zastosowanie ma radiologiczna cystoureterografia mikcyjna (VCUG), która jest "złotym standardem" diagnostycznym odpływu [2]. Na podstawie VCUG dokonuje się oceny nasilenia odpływu w oparciu o pięciostopniową klasyfikację według International Reflux Study Committee [3].

Wadą tej metody jest napromienianie gonad oraz konieczność cewnikowania/nakłucia pęcherza moczowego i możliwe zakażenie układu moczowego, które występuje częściej u chorych z wadami układu moczowego powodującymi zastój moczu.

Bezpośrednia cystografia izotopowa jest podobnie czuła w wykrywaniu VUR [4-9], a wiąże się z mniejszym napromienieniem pacjenta [4]. Niemniej, również w tej metodzie istnieje konieczność cewnikowania pęcherza. Badanie to nie pozwala jednak na rozpoznanie wad anatomicznych (np. zastawki cewki tylnej, moczowodu podwójnego, ureterocele).

Renoscyntygrafia mikcyjna (pośrednia cystografia radioizotopowa) - nie wymaga cewnikowania pęcherza oraz pozwala na zbadanie mikcji w warunkach fizjologicznych [10-12]. Test ten przeprowadza się w końcowej części konwencjonalnej renoscyntygrafii, nie dostarcza jednak informacji o funkcji nerek.

Ocenę VUR dokonuje się w oparciu o scyntygraficzny obraz nerek przed i po mikcji oraz porównanie przebiegu krzywej renograficznej przed, w trakcie i po mikcji. Istnieją doniesienia, które wskazują na ścisłą korelację wykrywania odpływów pęcherzowo-moczowodowych metodami bezpośredniej i pośredniej cystografii mikcyjnej [13,14].

Wadą tej metody w porównaniu z cystografią bezpośrednią jest mniejsza czułość w wykrywaniu VUR [13-21] ze względu na:

- 1) możliwość niedostatecznego wypełnienia pęcherza moczowego w trakcie badania;
- 2) ocenę VUR jedynie w fazie mikcji (brak możliwości wykrycia refluksu, który pojawia się u dzieci w fazie napełnienia pęcherza w cystografii bezpośredniej);
- 3) trudności w wykrywaniu VUR, jeżeli istnieją zaburzenia odpływu moczu z nerki.

W związku z powyższym wartość diagnostyczną metody pośredniej uznaje się jedynie w przypadku wykrycia odpływu pęcherzowo-moczowodowego. Wynik ujemny nie pozwala na wykluczenie VUR.

Ponadto renoscyntygrafia mikcyjna jest możliwa do wykonania jedynie u dzieci, które posiadają kontrolę nad mikcją (metoda nie może być więc stosowana u małych dzieci, w wieku poniżej 3 lat).

W przypadku stwierdzenia moczowodu olbrzymiego w innych badaniach obrazowych, renoscyntygrafia mikcyjna nie jest właściwa dla oceny VUR.

Renoscyntygrafia mikcyjna jest przydatna w ocenie czynności nerek, odpływu z górnych dróg moczowych oraz opróżniania pęcherza w warunkach fizjologicznych.

Zwraca się uwagę na przydatność tego badania szczególnie u:

- 1) starszych dziewcząt z nawracającymi infekcjami układu moczowego – mimo prawidłowych wyników innych badań obrazowych – badanie może ujawnić nieprawidłowe opróżnianie pęcherza, bądź nietrzymanie moczu,
- 2) dzieci ze stwierdzoną patologią w zakresie pęcherza, z możliwym odpływem pęcherzowo-moczowodowym - daje możliwość oceny całego układu moczowego [22].

W renoscyntygrafii mikcyjnej wykorzystuje się radiofarmaceutyki, które ulegają głównie sekrecji kanalikowej:  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltryglycyna ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3),  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethylenedicysteina ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC),  $^{123,131}\text{I}$  – Hipuran.

Nie zaleca się używania  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ze względu na stosunkowo długą fazę wydzielniczą (radiofarmaceutyk ten ulega jedynie filtracji kłębuszkowej) [1].

## 6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych, poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.



Procedura nie może być wykonywana u dzieci bez nawyku korzystania z toalety.

### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

#### **Kobiety w ciąży:**

Nie dotyczy – badanie wykonywane jest tylko u dzieci.

#### **Kobiety karmiące piersią:**

Nie dotyczy – badanie wykonywane jest tylko u dzieci.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [29] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym równoległo otworowym ogólnego stosowania LEGP. Nie zaleca się stosowania kolimatorów wysokorozdzielczych ze względu na to, że obniżają one czułość gamma kamer, co może wymagać podawania pacjentom wyższych aktywności radiofarmaceutyków, a tym samym zwiększać ich narażenie na promieniowanie.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

**12. Możliwe interakcje lekowe.**

W przypadku związków znakowanych  $^{99m}\text{Tc}$  -nie stwierdzono.

**13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niewystarczające nawodnienie pacjenta może uniemożliwić prawidłową interpretację badania;
- 2) podanie radiofarmaceutyku poza żyłę zmienia przebieg krzywych i może uniemożliwić ocenę badania;
- 3) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłowe wyznaczenie zarysów nerek na scyntygrafie i zafałszować wynik badania;
- 4) u małych dzieci problemem może być brak kontroli nad mikcją.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Dzieci starsze powinny mieć stworzone warunki do pozostawania nieruchomo w trakcie badania (technik i pielęgniarka odpowiednio wyszkolony w wykonywaniu procedur u dzieci, zaangażowanie rodziców w czasie wykonywania badania, ewentualnie delikatna sedacja).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) przed przybyciem do placówki wykonującej badanie dorosły pacjent lub rodzice i dziecko powinni otrzymać informacje o procedurze badania, o czasie oczekiwania między iniekcją a badaniem oraz o przybliżonym czasie trwania właściwej procedury badania;
- 2) doustne nawodnienie pacjenta. U większości pacjentów dożylnie podawanie płynów jest zbędne;
- 3) bezpośrednio przed badaniem pacjenci muszą opróżnić pęcherz moczowy;
- 4) dziecko powinno być dokładnie informowane kiedy, po podstawowym badaniu renoscyntygraficznym, ma nastąpić mikcja.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

W celu szybszej eliminacji radiofarmaceutyku z organizmu zaleca się przyjmowanie większej ilości płynów i częste opróżnianie pęcherza moczowego w dniu badania.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Gordon I, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Hahn K, Kabasakal L, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Porn U, Sixt R, van Velzen J; Guidelines for indirect radionuclide cystography. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med. 2001;28:16-20;
- 2) Jequier S, Jequier JC. Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux. Am J Roentgenol 1989; 153: 807 – 810;
- 3) Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. Pediatrics. 1981.;67:392-400;
- 4) Rothwell DL, Constable AR, Albrecht M. Radionuclide cystography in the investigation of vesico-ureteric reflux in children. Lancet 1977; 1: 1072-1075;

- 5) Maizels M, Weiss S, Conway JJ, Firlit CF. The cystometric nuclear cystogram. *J Urol.* 1979 Feb; 121(2): 203-5;
- 6) Nasrallah PF, Conway JJ, King LR, Belman AB, Weiss S. The quantitative nuclear cystogram: an aid in determining the spontaneous resolution of vesicoureteral reflux. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1978; 70:52-5;
- 7) Canivet E, Wampach H, Brandt B, Toupance O, Lavaud S, Lardennois B, Liehn JC, Chanard J Assessment of radioisotopic micturating cystography for the diagnosis of vesicoureteric reflux in renal transplant recipients with acute pyelonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Jan; 12(1): 67-70;
- 8) Kuzmanovska D, Tasic V, Sahpazova E. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography. *Srp Arh Celok Lek.* 1996; 124 Suppl 1: 78-81;
- 9) Saraga M, Stanicic A, Markovic V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol.* 1996 Oct; 30(5): 367-71;
- 10) Treves ST, Zurakowski D, Bauer SB, Mitchell KD, Nichols DP. Functional bladder capacity measured during radionuclide cystography in children. *Radiology.* 1996 Jan; 198(1): 269-72;
- 11) Godley ML, Ransley PG, Parkhouse HF, Gordon I, Evans K, Peters AM. Quantitation of vesico-ureteral reflux by radionuclide cystography and urodynamics. *Pediatr Nephrol.* 1990 Sep; 4(5): 485-90;
- 12) van der Vis Melsen MJE, Baert RJM, Rajnherc JR. 1989 Scintigraphic assessment of lower urinary tract function in children with and without outflow obstruction. *Br J Urol* 64: 263-269;
- 13) Gordon I. Indirect radionuclide cystography - the coming of age. *Nucl Med Commun.* 1989 Jul; 10(7): 457-8;
- 14) Merrick MV, Uttley WS, Wild R. A comparison of two techniques of detecting vesico-ureteric reflux. *Br JRadiol.* 1979 Oct; 52(622): 792-5;
- 15) Dugal B, Nerdrum HJ. Vesicoureteric reflux at the end of renography. *Clin Nucl Med.* 1991 May; 16(5): 364;
- 16) Gordon I, Peters AM, Morony S. Indirect radionuclide cystography: a sensitive technique for the detection of vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 1990 Nov; 4(6): 604-6;
- 17) Peters AM, Morony S, Gordon I. Indirect radionuclide cystography demonstrates reflux under physiological conditions. *Clin Radiol.* 1990 Jan; 41(1): 44-7;
- 18) Piepsz A, Ham HR. Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 2006;36:16-35;
- 19) Willi U, Treves S. Radionuclide voiding cystography. *Urol Radiol.* 1983; 5(3): 161-73, 175;
- 20) De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med.* 1994; 21(3): 223-7;
- 21) Majd M, Kass EJ, Belman AB Radionuclide cystography in children: comparison of direct (retrograde) and indirect (intravenous) techniques. *Ann Radiol Paris.* 1985; 28(3-4): 322-8;
- 22) Majd M, Belman AB. Nuclear cystography in infants and children. *Urol Clin North Am.* 1979; 6(2): 395-407;
- 23) Guidelines for indirect radionuclide cystography; EANM 2000;
- 24) Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Radionuclide Cystography in Children ; 2003. version 3.0;
- 25) ACR–SPR–SNM Practice Guideline for the Performance of Adult and Pediatric Radionuclide Cystography;

- 26) British Nuclear Medicine Society: Dynamic renal radionuclide studies, 2011a;
- 27) Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, Granerus G, Fine, EJ, Itoh K, Peters M, Piepsz A, Rehling M, Rutland M, Taylor A. Consensus report on quality control of quantitative measurement of renal function obtained from the renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. Seminars in Nuclear Medicine, Vol. XXIX, No 2, 1999: 146-159;
- 28) ustawa z dnia 29 listopada – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 29) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 30) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015);
- 31) Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998;
- 32) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009.

### **Renoscyntygrafia mikcyjna** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

<sup>99m</sup>Tc-EC- po dożylnym podaniu wydzielany jest w 30% przez kłębki nerkowe a ok. 70% przez kanaliki proksymalne Preparat jest wydalany z organizmu: ok. 70% po ok. 40 min. oraz ok. 95% po 1,5 godz. od podania dożylnego.

<sup>99m</sup>Tc-MAG3- wydzielany jest w 90% przez kanaliki proksymalne nefronów, w niewielkim stopniu w kłębkach nerkowych (do 10%). Po 30 min. 70%, a po 3 godzinach ok. 95% radiofarmaceutyku jest eliminowane z ustroju, około 2% pozostaje w puli krwi, a pozostałe 2-3% pozostaje w wątrobie i drogach żółciowych.

<sup>123</sup>I-OIH- po dożylnym podaniu OIH wydzielany jest w 20% przez kłębki nerkowe, a około 80% przez kanaliki proksymalne. Około 2/3 związku wiąże się odwracalnie z białkami osocza. 50-75% związku ulega eliminacji w ciągu 25 min., a 90-95% w ciągu 8 godzin.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci.

a) <sup>99m</sup>Tc-EC (ICRP publikacja 106):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,095	0,12	0,17	0,22	0,30
Macica	0,011	0,013	0,020	0,024	0,026
Jajniki	0,0049	0,0062	0,0090	0,011	0,012
Dolny odc. jelita grubego	0,0052	0,0063	0,0096	0,011	0,012
Nerki	0,0034	0,0041	0,0059	0,0085	0,0140
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	<b>0,018</b>

b) <sup>99m</sup>Tc-MAG3 (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,11	0,14	0,17	0,18	0,32

Macica	0,012	0,014	0,019	0,019	0,031
Jajniki	0,0054	0,0069	0,0087	0,0087	0,014
Dolny odc. jelita grubego	0,0057	0,0070	0,0092	0,0087	0,014
Nerki	0,0034	0,0042	0,0059	0,0084	0,0150
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0070</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,022</b>

c)  $^{123}\text{I}$ -OIH (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherz moczowy	0,20	0,25	0,37	0,55	1,0
Macica	0,017	0,021	0,035	0,053	0,092
Jajniki	0,0073	0,009	0,014	0,021	0,036
Dolny odc. jelita grubego	0,0075	0,0098	0,015	0,022	0,039
Nerki	0,0064	0,0079	0,011	0,016	0,029
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	<b>0,043</b>	<b>0,078</b>

Uwaga: Radiofarmaceutyki znakowane jodem zazwyczaj zawierają wolne jodki, co powoduje zwiększenie narażenia tarczycy.

Uwaga: (dotyczy wszystkich radiofarmaceutyków stosowanych do renoscyntygrafii):

W przypadku obniżonej wydolności nerek dawka pochłonięta przez nerki może wzrosnąć kilkakrotnie.

W uropatii zaporowej narażenie nerki może wzrosnąć o dwa rzędy wielkości, a dawki efektywne o ok. 50% w porównaniu z danymi zawartymi w powyższych tabelach.

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyki:

Dostępne są (w ramach importu docelowego) trzy radiofarmaceutyki podlegające sekrecji kanalikowej:

$^{123}\text{I}$ -Hipuran,

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltrójglicyna ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Etylenodicysteina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC)

#### Izotopy:

Technet-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) tylko dla Hipuranu).

#### Preparaty:

MAG3 (Mercaptoacetyloglicyloglicyloglicyna - Mercaptoacetyltrójglicyna)

EC (N,N'- Etyleno-1-dicysteina)

OIH (orto-jodohipuran)

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawu do znakowania danego radiofarmaceutyku (EC, MAG3) technetem-99m.

$^{123}\text{I}$ -Hipuran jest dostarczany jako preparat gotowy do podania pacjentowi.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, dopuszczonych do obrotu, z zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyki można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów do znakowania – powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei:

- *MAG3* – monografia 1372,
- <sup>123</sup>*IOH* – monografia 0564.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

1) renoscyntyografię przeprowadzamy jak w protokóle renograficznym:

a) **aktywność radiofarmaceutyku:**

- <sup>99m</sup>Tc-EC- 90 -120 MBq(p.ref. 100 MBq [29, zał. 3A]),
- <sup>99m</sup>Tc-MAG3- 70 -185 MBq (p.ref. 100 MBq [29, zał. 3A]),
- <sup>123</sup>I-OIH (hipuran) - 20 - 75 MBq (p.ref. 20 MBq [29, zał. 3A]).

Przedstawione wartości poziomów referencyjnych aktywności dotyczą podania dla standardowego dorosłego pacjenta. Aktywności stosowane u dla dzieci powinny być zredukowane stosownie do wieku (wzór Dubois Webstera) lub masy ciała (zgodnie z zał. 3B rozporządzenia. Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [29]),

- b) **sposób podania:** podanie dożylnie (w postaci bolusa) radiofarmaceutyku w roztworze 0,9% NaCl,
- c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** w momencie podania,
- d) **pozycja pacjenta:** leżąca, na wznak, zapewniająca maksymalne zrównanie głębokości położenia nerek. Jeżeli rozdzielcza funkcja nerek ma być wyznaczona metodą Patlaka-Rutlanda, w polu widzenia detektora, poza nerkami, powinno się także znaleźć serce,
- e) **zakres obrazowania:** okolice nerek,
- f) **projekcje:** tylna (PA).

W przypadku nerki położonej w miednicy, wskazane jest wykonanie akwizycji przy użyciu kamery dwugłowicowej, dającej możliwość jednoczesowej rejestracji obrazów w projekcji przedniej (AP) i tylnej (PA);

g) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128 lub 64×64,
- **zoom:** 1 – 1,5 w zależności od rozmiarów ciała pacjenta,
- **czas rejestracji obrazów:** 20 sekund - obrazy rejestrowane przez 20 min.

W przypadku zlecenia przez lekarza podania furosemidu, po zakończeniu badania podstawowego, dodatkowo rejestruje się obrazy przez około 10 minut.

Po zakończeniu podstawowej renoscyntygrafii, dziecko z towarzyszącą mu osobą, przechodzi do pokoju dla pacjentów, gdzie ma wypić możliwie dużą ilość napojów.

Ponowna akwizycja rozpocznie się dopiero, gdy dziecko poczuje parcie na pęcherz i jego opiekun powiadomi o tym technika. Dziecko sadzane jest na specjalnym taboreciez nocnikiem, jak najbliższej głowicy kamery, ustawionej w pozycji pionowej. Uruchomiona zostaje akwizycja obrazów, a po chwili dziecko oddaje mocz.

Jeżeli widoczna jest zbyt duża aktywność pozostała w nerkach po badaniu podstawowym lub mikcja nie była pełna, procedurę rejestracji obrazów należy powtórzyć, po ponownym zgłoszeniu przez dziecko parcia na pęcherz.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Opracowanie renoscyntygrafii przebiega podobnie jak w standardowym protokóle renoscyntygraficznym.

Przed przystąpieniem do opracowania badania należy wyświetlić obrazy w postaci „kina” i przeanalizować je pod kątem ewentualnego poruszenia się pacjenta. Jeżeli rzeczywiście pacjent się poruszył, a oprogramowanie wyposażone jest w możliwość korekcji ruchu, należy zastosować procedurę korekcji, a następnie sprawdzić, czy efekt jest zadowalający.

Jeżeli program nie skorygował prawidłowo ruchu pacjenta, bądź dostępne oprogramowanie nie przewiduje takiej korekty, należy dokładnie obejrzeć badanie pod kątem możliwości jego opracowania (np. wykreślić odpowiednio większe obszary zainteresowania, tak aby mimo poruszenia się obejmowały całe nerki). Jeżeli znaczny ruch pacjenta uniemożliwia uzyskanie wiarygodnych krzywych, należy rozważyć powtórzenie badania.

1) krzywe:

Uzyskanie krzywych renograficznych wymaga wyznaczenia odpowiednich obszarów zainteresowania, znad obu nerek i tła pozanerkowego:

- a) obszary zainteresowania znad nerek powinny być wykreślone w oparciu o obraz sumacyjny z fazy wychwytu radiofarmaceutyku (60-120 sekund). Obszary te powinny obejmować całe nerki, łącznie z miedniczkami (UKM),
- b) obszar tła pozanerkowego może mieć kształt prostokątny, eliptyczny lub może stanowić cienki pasek otaczający nerkę w odległości ok. 2 pikseli (w celu wyeliminowania promieniowania rozproszonego z nerki),
- c) jeżeli rozdzielcza funkcja nerek ma być określona metodą Patlaka-Rutlanda należy wyznaczyć także obszar zainteresowania znad serca.

Następnie dla wszystkich obszarów zainteresowania generuje się krzywe zmiany aktywności w czasie trwania całego badania.

Ocenie podlegają krzywe nerkowe skorygowane, po odjęciu zliczeń pochodzących z tła pozanerkowego (wymaga to normalizacji zliczeń z tła do wielkości obszarów nerkowych);

2) ilościowa ocena rozdzielczej funkcji nerek:

- a) metoda całkowita – jako miarę udziału nerki przyjmuje się stosunek pola pod odpowiadającą jej krzywą w fazie wychwytu radiofarmaceutyku (w czasie od ok. 60 do ok. 120 sekund) do sumy pól dla obydwu nerek,
- b) metoda Rutlanda-Patlaka – umożliwia eliminację pozostałej aktywności pochodzącej z ukrwienia nerki. Jako miarę rozdzielczej funkcji nerki przyjmuje się średnie nachylenie rosnącej części skorygowanej (po odjęciu zliczeń z tła pozanerkowego) krzywej nerkowej, podzielonej przez wartości całki oznaczonej, liczonej od wstrzyknięcia radiofarmaceutyku do danego momentu, z krzywej obrazującej wzrost aktywności we krwi (wyznaczonej znad serca).

Metoda całkowita zalecana jest dla radiofarmaceutyków o wysokim współczynniku ekstrakcji z krwi ( $^{99m}\text{Tc-EC}$ ,  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ ,  $^{123}\text{I-OIH}$ ), ze względu na swą prostotę oraz wystarczającą dokładność, chociaż metoda Rutlanda-Patlaka może także być stosowana;

3) opracowanie obrazów badania renoscyntygraficznego:

Należy utworzyć obraz fazy wychwytu radiofarmaceutyku pomiędzy 60 i 120 sekundą badania. Obraz ten przedstawia regionalną funkcję miąższu nerek i może ujawnić nieprawidłowości jego czynności. Ponadto, należy wizualnie ocenić udział każdej z nerek w ich globalnej funkcji, a następnie porównać wyniki z oceną ilościową;

4) opracowanie obrazów w trakcie fikcji:

Obejrzeć w trybie „kina” wszystkie obrazy, porównując je do aktywności w nerkach na początku badania tj. przed rozpoczęciem mikcji. Obrysować obszary wokół pęcherza i nerek i wygenerować krzywe zmiany aktywności w czasie dla tych obszarów zainteresowania.

Dodatkowy pomiar objętości wydalonego moczu pozwala na przeliczenie jego aktywności (różnica zliczeń przed i po mikcji) na jednostkę objętości (mililitry),

umożliwiając następnie oszacowanie zarówno objętości moczu zalegającego w pęcherzu, jak i objętości refluksu [10].

#### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Podstawową renoscyntyografię ocenia się zgodnie ze standardowym protokołem renoscyntygraficznym.

Diagnostyka refluksu pęcherzowo-moczowodowego opiera się na obserwacji wzrostu aktywności w układzie kielichowo-miedniczkowym nerek (UKM). W przypadkach refluksu na kolejnych obrazach renoscyntygraficznych (zwykle 5-sekundowych) widoczny jest wzrost aktywności w UKM nerki/nerek w trakcie mikcji (zwłaszcza w jej początkowej fazie). Krzywe nerkowe mogą również ujawnić wzrost aktywności w obszarach zainteresowania znad nerek.

Typową manifestacją obecności wysokiego refluksu jest obecność radiofarmaceutyku w UKM nerki/nerek w początkowej fazie mikcji, przy braku jego zalegania w nerkach w końcowej fazie renoscyntygrafii.

Uwaga: W trakcie badania można również zaobserwować kłopoty z opróżnianiem pęcherza, mimo występującego parcia. Prawidłowa krzywa znad pęcherza powinna być stroma, wskazująca na gwałtowny spadek aktywności (praktycznie do zera).

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) dane administracyjne placówki oraz identyfikacyjne lekarza opisującego badanie,
  - c) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - d) wizualną i ilościową ocenę czynności wychwytywowej i transportowej nerek,
  - e) ocenę ewentualnego refluksu,
  - f) dodatkowo, objętość refluksu i objętość zalegającą w pęcherzu moczowym, jeżeli były mierzone,
  - g) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

### **46. Scyntygrafia całego ciała (rak tarczycy)**

Część ogólna

#### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie zmian nowotworowych w raku tarczycy z użyciem <sup>131</sup>I.

#### **2. Autorzy.**

lek. med. Anna Garszel, dr n. med. Grażyna Łapińska, mgr Paweł Ochman, mgr inż. Agata Sackiewicz – Słaby, prof. dr hab. med. Izabella Kozłowicz - Gudzińska, mgr inż. Sławomir Budrewicz,

#### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

#### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) diagnostyka raka zróżnicowanego tarczycy:
  - a) ocena stopnia zaawansowania nowotworu - staging (N, M),



- b) poszukiwanie i ocena pozostałości aktywnej tkanki jodochwytniej w obrębie szyi po operacyjnym usunięciu tarczycy lub ablacji radioizotopowej z określeniem jodochwytności,
- c) poszukiwanie przerzutów raka tarczycy (głównie raka zróżnicowanego).
- d) planowanie dalszego postępowania terapeutycznego (operacja, leczenie  $^{131}\text{I}$  +/- radioterapia),
- e) monitorowanie dotychczasowego leczenia.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Scyntygrafia diagnostyczna całego ciała z użyciem  $^{131}\text{I}$  jest istotną częścią postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka tarczycy.

Jodek sodu ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ) podawany doustnie w postaci kapsułki, na drodze aktywnego transportu przez błonę komórkową wychwytywany jest z surowicy krwi i gromadzony w gruczołe tarczowym. Wewnątrz komórki utleniany jest do jodu a następnie wbudowywany do reszty tyrozynowej tyreoglobuliny. Stężenie radioaktywnego jodu w tarczycy zależy przede wszystkim od jej zdolności do wiązania jodu. Komórki zróżnicowanego raka tarczycy oraz ognisk przerzutowych zwykle charakteryzują się wysoką jodochwytnością, dzięki czemu możliwe jest ich obrazowanie przy użyciu  $^{131}\text{I}$ .

Scyntygrafia diagnostyczna z radiojodem stosowana jest przede wszystkim w celu wykrycia pozostałej po leczeniu chirurgicznym i/lub ablacyjnym jodochwytniej tkanki tarczycowej w obrębie szyi oraz poszukiwania przerzutów odległych raka tarczycy [1,2].

Po doustnym podaniu kapsułki zawierającej  $\text{Na}^{131}\text{I}$  w dawce 37-185 MBq (1-5m Ci), po 24h wykonuje się scyntygraficzną rejestrację obrazów z oznaczeniem jodochwytności w obrębie szyi, a następnie po 48 h rejestrację obrazu całego ciała (proces diagnostyczny trwa 3 dni).

Badanie scyntygraficzne wykonywane jest zazwyczaj metodą planarną. Zastosowanie obrazowania techniką SPECT i SPECT/CT znacznie poprawia czułość badania, zwiększając wykrywalność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych, a co za tym idzie zmieniając stopień zaawansowania choroby po zabiegu operacyjnym u 21% chorych. Uzyskane dzięki temu informacje mają istotny wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne i ustalenie właściwej dawki radiojodu zastosowanej do leczenia [3,4].

Scyntyografię diagnostyczną szyi i całego ciała z równoczesnym oznaczeniem tyreoglobuliny wykonuje się 6 miesięcy po leczeniu izotopowym i powtarzane jest co 12 miesięcy u chorych z grupy wysokiego ryzyka oraz w rzadszych odstępach u chorych z grupy niskiego ryzyka nawrotu choroby [5].

U chorych w pełnej remisji kolejne badanie wykonywane jest po dwóch latach, a potem w odstępach pięcioletnich. W celu oceny trwałości remisji badanie należy wykonać w trakcie stymulacji tyreotropiną (wymagane stężenie TSH co najmniej 30 mU/l), osiąganą przez egzogenny TSH (tyreotropina *alfa* - ludzka rekombinowana tyreotropina) lub endogenny TSH, po 4-6 tygodniowej przerwie w stosowaniu L-tyroksyny [6].

Obecnie zaleca się stosowanie tyreotropiny alfa u chorych, u których nie można osiągnąć wystarczającego wzrostu TSH endogennego, lub u chorych, u których przerwa w leczeniu L-tyroksyną i związane z tym objawy niedoczynności tarczycy zagrażają progresją raka lub poważnymi objawami ubocznymi [7,8]. Badanie diagnostyczne wykonywane jest również u chorych, u których stwierdza się wzrost stężenia tyreoglobuliny bez cech nawrotu raka w innych badaniach obrazowych (USG, CT, MR).

Scyntygrafia całego ciała wykonywana jest również po leczeniu radiojodem w warunkach oddziały jodowego zamkniętego (tzw. scyntygrafia poterapeutyczna całego ciała). Badanie wykonuje się 5-7 dni po podaniu terapeutycznej dawki radioaktywnego jodu.

Użycie wyższych, leczniczych dawek  $^{131}\text{I}$  pozwala na dokładniejsze obrazowanie resztek tkanki tarczycowej w obrębie szyi oraz przerzutów odległych. W badaniu uwidaczniane są nowe ogniska przerzutowe niewidoczne na scyntygramie diagnostycznym nawet u 25% pacjentów [9], co może zmienić kliniczny staging u 8-10% chorych [10,11].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) ciąża;
- 2) karmienie piersią;
- 3) nadwrażliwość na  $^{131}\text{I}$ ;
- 4) leczenie preparatami hamującymi wychwyty jodu przez tarczycę lub suplementacja hormonalna;
- 5) dieta wysokojodowa;
- 6) w wywiadzie niedawna diagnostyka lub leczenie z użyciem  $^{131}\text{I}$ ;
- 7) nie należy podawać dzieciom poniżej 10 roku życia.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

### **Kobiety karmiące piersią:**

Nie należy podawać  $^{131}\text{I}$ .

W przypadku konieczności podania  $^{131}\text{I}$  pacjentce karmiącej piersią należy zaprzestać karmienia 3 tyg. przed planowanym podaniem radiojodu. Karmienie może zostać wznowione, gdy dawka promieniowania, jaką dziecko mogłoby otrzymać podczas karmienia i kontaktu z matką będzie się mieścić w wyznaczonych prawnie normach.

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej postępować tak, aby efektywna dla dziecka dawka promieniowania (na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki) nie przekraczała 1mSv (ICR Publ.106).

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Nie powinno się podawać  $^{131}\text{I}$  dzieciom poniżej 10 roku życia. (przeciwwskazanie względne). W przypadku uzasadnionej konieczności podania  $^{131}\text{I}$  osobom małoletnim należy rozpatrzyć relację podania radioizotopu do jego wartości diagnostycznej.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o małym polu widzenia do badań tarczycy (z kolimatorem wysokoenergetycznym lub kolimatorem typu „pinhole”). Do oceny jodochwytności można stosować sondę.

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem wysokoenergetycznym ogólnego stosowania równoległootworowym.

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

- 1) wychwyty radiojodu przez tarczycę może zostać obniżony przez:
  - a) nadmierną podaż jodu w diecie ( np. preparaty wielowitaminowe),
  - b) stosowanie jodowych środków cieniujących (badania radiologiczne),
  - c) hormony sterydowe, hormony tarczycy, bromki, azotany, nadchlorany, tiocyjanki, jodki (płyn Lugola), sulfonamidy, pochodne tiomocznika (propylotiouracyl, metylotiouracyl), pochodne imidazolu, amiodaron.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) miejscowe kontaminacje ( skóra, ubranie);
- 2) aktywność w przełyku;
- 3) asymetryczny wychwyty radiojodu w obrębie ślinianek;
- 4) wychwyty radiojodu w obrębie piersi;
- 5) wychwyty radiojodu w grasicy.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) pacjent powinien być na czczo;
- 2) kapsułkę z <sup>131</sup>I należy połknąć w całości bez rozgryzania;
- 3) możliwe wystąpienie wymiotów.

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Uzyskanie optymalnego dla wykrycia przerzutów raka tarczycy stężenia TSH (minimum 30mIU/L lub wyższego) [12]. Pożądane stężenie TSH uzyskuje się przez:

- 1) odstawienie suplementacji hormonalnej (4-6 tyg. przed badaniem) oraz leków modulujących aktywność tarczycy, lub

- 2) podanie rekombinowanego ludzkiego TSH–rhTSH (Thyrogen) w dwóch iniekcjach po 0,9mg domięśniowo w ciągu 2 dni poprzedzających podanie dawki diagnostycznej  $^{131}\text{I}$  [1].

1-3 dni przed badaniem należy oznaczyć poziomy tyreoglobuliny i anty- tyreoglobuliny.

W dniu badania pacjent powinien pozostawać na diecie lekkostrawnej a 4h bezpośrednio przed połknięciem kapsułki  $^{131}\text{I}$  i 1h po nie powinien nic jeść.

Dieta niskojodowa 7-14 dni przed badaniem i 1 dzień po badaniu.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

- 1) pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury;
- 2) zalecenia postępowania dla pacjenta po zastosowaniu procedury:
  - a) unikanie kontaktu z osobami do lat 18 i z kobietami w ciąży przez pierwszy tydzień po badaniu,
  - b) zachowanie zgodne z zasadami ochrony radiologicznej dla  $^{131}\text{I}$  (pacjent otrzymuje wytyczne na piśmie) tj. zachowanie odległości od domowników, picie dużej ilości płynów, osobne pranie ubrania itp.,
  - c) wskazana jest skuteczna antykoncepcja przez 6 miesięcy po diagnostyce  $^{131}\text{I}$ , (zabezpieczenie dotyczy obu płci).

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Silberstein E.B., Alavi A., Balon H.R. i wsp. , Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Scintigraphy for Differentiated Papillary and Follicular Thyroid Cancer, SNM, 2006, strona internetowa [www.snm.org](http://www.snm.org) ;
- 2) ACR-SNM-SPR Practice Guideline for the Performance of Thyroid Scintigraphy and Uptake Measurements. 2009, strona internetowa [www.acr.org](http://www.acr.org)
- 3) Wong KK., Sisson JC., Koral KF., i wsp. Staging of Differentiated Thyroid Carcinoma Using Diagnostic  $^{131}\text{I}$  SPECT/CT. American Journal of Roentgenology, 195(3)/2010, s. 730-736 ;
- 4) Luster M., Clarke S.E., Dietlein M., i wsp. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35/2008, s. 1941-1959 ;
- 5) Diagnostyka i leczenie raka tarczycy Rekomendacje Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Medycyna Praktyczna 11/2006, s. 133-157 ;
- 6) Bombardieri E., Buscombe J., Lucignani G., Schober O. Diagnosis and Therapy. Informa healthcare, London, 2007;
- 7) Assessment Report for Thyrogen. London 2010, strona internetowa [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu);
- 8) Shackett P. Nuclear Medicine Technology Procedures and Quick Reference, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia USA 2000, Thyroid: Whole- Body I131 Cancer Study And rTSH Augmentation, r. 56 (s.317 – 322) ;
- 9) Biersack H.J., Freeman LM. Clinical Nuclear Medicine. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007 ;
- 10) Donahue K.P., Shah N.P., Lee S.L. et al., Initial Staging of Differentiated Thyroid Carcinoma: Continued Utility of Posttherapy  $^{131}\text{I}$  Whole-Body Scintigraphy, Radiology, 246(3)/2008, 887-94 ;
- 11) Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, i wsp. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? Clin Nucl Med. 29(12)/2004, s. 795-8 ;

- 12) L. Królicki, Medycyna Nuklearna, W-Wa 1996, str. 353-383;  
 13) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);  
 14) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia całego ciała (rak tarczycy)** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu doustnym preparat  $\text{Na}^{131}\text{I}$  jest efektywnie wchłaniany z przewodu pokarmowego do krwioobiegu. Po 60 minutach od połknięcia kapsułki stężenie  $^{131}\text{I}$  we krwi osiąga 98% wartości maksymalnej. Jon  $^{131}\text{I}$  jest kumulowany w tarczycy dzięki aktywnemu transportowi przez błony komórkowe gruczołu. W gruczole tarczycy jodek jest utleniany do jodu i następnie wbudowywany do reszt tyrozyłowych tyreoglobuliny. Około 2% krążącego radioaktywnego jodu w ciągu każdej godziny jest wychwytywane przez tarczycę w warunkach normalnych.

Jod radioaktywny jest głównie usuwany z moczem, ale niewielkie ilości radioaktywności pojawiają się w pocie i kale.

Jodki są kumulowane w niewielkim stopniu również w błonie śluzowej żołądka, splotach naczyniowych, w śliniankach oraz w nerkach. 70% jodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych jest ponownie resorbowana w kanalikach nerkowych.

75% jodu wydala się z moczem, 10% z kałem, śladowo z potem.  $^{131}\text{I}$  jest również wydzielany do mleka matki.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Po podaniu izotopu jodu  $^{131}\text{I}$  dawka pochłonięta przez tarczycę zależy od jej chwytności, jak podano w ICRP 53: Roczniki ICRP (Annals of the ICRP), Radiation dose to Patients from Radiofarmaceuticals. Vol.18 No.1-4, 1987, p.259-278.

Narząd	Dorośli	Dzieci	Dzieci	Dzieci	Dzieci
	[mGy/ MBq]	15 lat [mGy/M Bq]	10 lat [mGy/M Bq]	5 lat [mGy/M Bq]	1 rok [mGy/M Bq]
Nadnercza	0,0037	0,042	0,067	0,110	0,200
Ściany pęcherza	0,61	0,75	1,1	1,80	3,400
Powierzchnia kości	0,032	0,038	0,061	0,097	0,191
Piersi	0,033	0,033	0,052	0,085	0,170
Przewód pokarmowy:					
żołądek	0,034	0,040	0,064	0,100	0,190
jelito cienkie	0,038	0,047	0,075	0,120	0,220
ULI	0,037	0,045	0,70	0,120	0,210
LLI	0,043	0,052	0,082	0,10	0,230
Nerki	0,065	0,080	0,120	0,170	0,310
Wątroba	0,033	0,040	0,065	0,100	0,200
Płuca	0,031	0,038	0,060	0,096	0,190
Jajniki	0,042	0,054	0,084	0,130	0,240
Trzustka	0,035	0,043	0,069	0,110	0,210
Szpik kostny	0,035	0,042	0,065	0,10	0,190

Śledziona	0,034	0,040	0,065	0,100	0,200
Jądra	0,037	0,038	0,075	1,120	0,230
Tarczycza	0,029	0,054	0,063	0,100	0,200
Macica	0,054	0,043	0,110	0,170	0,300
Pozostałe narządy	0,032	0,039	0,062	0,100	0,190
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0,072</b>	<b>0,088</b>	<b>0,140</b>	<b>0,210</b>	<b>0,400</b>
Równoważnik dawki efektywnej w ścianach pęcherza: 50,8%.					

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

<sup>131</sup>I-ŻELATYNOWA KAPSUŁKA JODOWA

#### Izotop:

Jod-131 (<sup>131</sup>I)

#### Preparat:

<sup>131</sup>I-JODEK SOD

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją producenta.

Preparat radiofarmaceutyczny dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

#### 1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 74MBq,
- **sposób podania:** podanie doustne kapsułki,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 24 godzinach od podania radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała, zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolice szyi,
- **projekcje:** przednia (AP);

#### a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 364keV,
- **okno energetyczne:** ± 10% dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 128x128 lub 256x256 w zależności od systemu obrazującego,
- **zoom:** 1≤ w zależności od systemu obrazującego,
- **czas rejestracji obrazów:** w zależności od systemu obrazującego: 600 sek. na obrazek lub min. 500 000 zliczeń.

**W zależności od systemu obrazującego tryb akwizycji powinien być zgodny z programem uwzględniającym obliczenie wychwyty jodu.**

#### 2) Akwizycja typu całe ciało:

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 48 godzinach od podania radiofarmaceutyku,

- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** całe ciało,
  - **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);
- a) Parametry akwizycji:
- **pik energetyczny:** 364keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pików energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 256×1024 lub 512×1024,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** – przesuw max 15cm na minutę;
- 3) Akwizycja typu SPECT:
- przeprowadzenie takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym -  $360^0$ ,  
(w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^0$ ),
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta;
- a) Parametry akwizycji:
- **pik energetyczny:** 364keV;
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pików energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na obrazek przy obrocie głowic co  $3^0$  lub  $6^0$ .

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

- 1) minimalne wymagania dla system przetwarzania obrazów:
- a) system powinien posiadać oprogramowanie umożliwiające wykonanie obliczenia wychwyty jodu,
  - b) system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) ocena wskazań klinicznych, danych z historii choroby, przebiegu leczenia chirurgicznego, ablacyjnego;
- 2) zapoznanie się z wynikami innych badań obrazowych MRI, USG, TK, poprzednich badań scyntygraficznych  $^{131}\text{I}$ ;
- 3) ocena obrazu łoża pooperacyjnej tarczycy i umiejscowienia obszarów tkanki jodochwytniej w obrębie szyi oraz wartości procentowej jodochwytności;
- 4) poszukiwanie obszarów ogniskowego, podwyższonego wychwyty radiojodu w obrębie całego ciała;
- 5) obecność ogniskowego wychwyty radiojodu w rzucie klatki piersiowej sugeruje obecność zmian o charakterze przerzutowym najczęściej do płuc lub węzłów chłonnych zaś w obrębie jamy brzusznej - do wątroby;
- 6) ogniska patologicznego, podwyższonego wychwyty radiojodu w rzucie kości pokrywy czaszki, żeber, kości długich, miednicy i kręgosłupa sugerują obecność zmian przerzutowych w kośćcu;
- 7) podwyższony wychwyty radiojodu w obrębie ślinianek, jamy ustnej, żołądka, jelita cienkiego i grubego oraz pęcherza uznaje się za normalny;

- 8) zwrócenie uwagi na potencjalne źródła błędów interpretacji obrazów takie jak:
  - a) ogniskowy wychwyty w wątrobie u pacjentów ze schorzeniami w obrębie dróg żółciowych,
  - b) aktywność w rzucie przełyku mogąca sugerować zmiany przerzutowe do węzłów śródpiersia,
  - c) kontaminacje, artefakty.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - c) sposób rejestracji obrazów,
  - d) analizę porównawczą wykrytych zmian z danymi uzyskanymi z historii, klinicznej i wynikami innych badań obrazowych,
  - e) ocenę jakościową i ilościową (procentowa wartość wychwyty radiojodu w zakresie szyi) tkanki tarczycowej w łożu pooperacyjnej z uwzględnieniem korelacji położenia z wcięciem jarzmowym mostka,
  - f) ocenę scyntygrafii diagnostycznej całego ciała pod kątem obecności zmian przerzutowych,
  - g) interpretację charakteru wykrytych zmian,
  - h) uwagi dotyczące czynników ograniczających możliwości diagnostyczne takie jak: artefakty, aktywność w przełyku, piersiach, kontaminacje,
  - i) w przypadku wątpliwości interpretacyjnych – zalecenia dotyczące ewentualnej przyszłej dodatkowej diagnostyki,
  - j) opis powinien być zaopatrzone we wnioski;
- 2) do wyniku dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **47. Scyntygrafia motoryki przełyku**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena pasażu przełykowego (motoryki przełyku) po jednorazowym połknięciu treści płynnej.

### **2. Autorzy.**

dr med. J. Dąbrowski, prof. dr hab. med. J. Kuśmierek, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) achalazja przełyku;
- 2) choroby spastyczne przełyku (rozłany kurcz przełyku, wzmożone ciśnienie dolnego zwieracza przełyku, tzw. przełyk „dziadka do orzechów”);
- 3) choroby ogólnoustrojowe i metaboliczne przebiegające z zajęciem przełyku (choroby tkanki łącznej, cukrzyca, amyloidozą);
- 4) inne czynnościowe choroby przełyku.



## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Badanie scyntygraficzne pasażu przełykowego jest nieinwazyjną i powtarzalną metodą oceny motoryki przełyku; stanowi cenne uzupełnienie badań radiologicznych i manometrycznych. Do badań wykorzystywany jest znakowany  $^{99m}\text{Tc}$  koloid siarczkowy. Można zastosować inne radiofarmaceutyki, które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego np. DTPA, czy drobnocząsteczkowe koloidy albuminowe [1- 5].

Brak jest powszechnie przyjętej standaryzacji przeprowadzania i oceny badania scyntygraficznego. Najczęściej wykonuje się je w pozycji leżącej na plecach, po jednorazowym połknięciu niewielkiej (ok. 10ml) ilości płynu zawierającego radiofarmaceutyk [1,6]. Opracowano też kilka modyfikacji badania polegających na jego wykonywaniu w pozycji pionowej, podawaniu treści półpłynnej lub stałej, czy wielokrotnego połykania radiofarmaceutyku w krótkich odstępach czasu. Każda z tych metod ma pewne ograniczenia, stąd nie zyskały one powszechnej akceptacji [7-9]. Badanie w pozycji pionowej odtwarza wprawdzie fizjologiczne warunki procesu połykania, jednakże charakteryzuje się niższą czułością (ze względu na wpływ grawitacji). Czułość badania po podaniu treści półpłynnej jest większa, ponieważ jej prawidłowy pasaż wymaga silniejszej fali perystaltycznej w porównaniu z treścią płynną, jednakże brak jest konsensusu odnośnie standaryzacji stosowanego pokarmu-jego lepkości, konsystencji czy objętości. Ponadto połykanie półpłynnej treści w pozycji leżącej może sprawiać trudności nawet osobom zdrowym [6, 9, 10,11].

Wielokrotne połknięcia radiofarmaceutyku zwiększają prawdopodobieństwo wykrycia zaburzeń motoryki przełyku, ale badanie musi być przeprowadzone w sposób bardzo dokładny, z zachowaniem odpowiednich przerw pomiędzy poszczególnymi połknięciami. Zbyt szybkie połykanie kolejnych porcji radiofarmaceutyku może zahamować powstawanie lub zatrzymać przewodzenie fali perystaltycznej w mięśniach przełyku i generować wyniki fałszywie dodatnie [12].

Akwizycji badania można dokonywać zarówno w projekcji przedniej jak i tylnej. W projekcji tylnej w porównaniu z przednią, pochłanianie promieniowanie jest większe, ale bardziej równomierne wzdłuż całego przełyku. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie kamer dwugłowicowych, umożliwiających uzyskanie obrazu z dwóch detektorów (combine mean geometric image) [13].

Scyntygramy oceniane są jakościowo i ilościowo. Na podstawie oceny jakościowej krzywej zmian aktywności radiofarmaceutyku oraz jego przemieszczania się w przełyku, określany jest charakter zaburzeń pasażu – pasaż nieskoordynowany lub adynamiczny [11].

Z krzywej zmian aktywności radiofarmaceutyku w przełyku obliczane są parametry ilościowe w postaci zależności czasowych (całkowity czas przejścia przez przełyk i jego poszczególne segmenty, czas upływający do momentu pojawienia się radiofarmaceutyku w żołądku) oraz wskaźnik retencji [2-5,13-14].

Skuteczność diagnostyczna badania zależy głównie od rodzaju schorzenia. W pozycji leżącej pasaż przełykowy płynnej treści zależy głównie od obecności fali perystaltycznej i nie ma istotnego związku z jej kształtem i amplitudą. Stąd czułość badania jest duża w organicznych chorobach przełyku – w achalazji czy w chorobach tkanki łącznej, natomiast mniejsza w chorobach spastycznych, w których zaburzenia motoryki występują okresowo (spastyczny kurcz przełyku), lub są spowodowane generowaniem nieprawidłowej fali perystaltycznej („tzw. przełyk dziadka do orzechów”). Wyniki fałszywie dodatnie mogą być efektem błędnej interpretacji obecności refluksu żołądkowo-przełykowego, przepukliny rozworu przełykowego, uchyłków lub zwężenia przełyku. Należy również pamiętać że u części osób

zdrowych akt połknięcia może sporadycznie nie generować fali perystaltycznej, zwłaszcza w sytuacjach stresowych lub stanach pobudzenia emocjonalnego. [10,11,16,17 ]

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (poprzez podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [25], stosowanie <sup>99m</sup>Tc w formie podawanych doustnie preparatów, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [25] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z równoległootworowym kolimatorem niskoenergetycznym (ogólnego stosowania LEGP lub wysokorozdzielczy LEHR).

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Okno energetyczne: 140 keV ± 10%.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) nieprawidłowe połknięcie radiofarmaceutyku przez pacjenta;
- 2) niewłaściwe wyznaczenie ROI dla przelyku (objęcie żołądka).

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Przed badaniem można wykonać próbę połykania przez rurkę w pozycji leżącej – stosując wodę bez radiofarmaceutyku.

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Co najmniej 3 godziny przed badaniem pacjent nie powinien spożywać posiłków oraz napojów zawierających alkohol i kofeinę oraz palić tytoniu [1,17].

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Mariani G, Boni G, Barecca M i wsp. Radionuclide gastro-esophageal motor studies. J Nucl Med. 2004; 45: 1004-1028;
- 2) Russel COH, Hill LD, Holmes III ER i wsp. Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. Gastroenterology. 1981; 80: 887-891;

- 3) Blackwell JM, Hannan WJ, Heading RC. Radionuclide transit studies in the detection of esophageal dysmotility. *Gut*. 1983; 24: 421-426;
- 4) Cowan RJ. Radionuclide evaluation of the esophagus in patients with dysphagia. *Diagnosis and treatment*. New York, NY: Igaku-Shoin. 1989:127-158;
- 5) Brand- Mainz K, von Malek D, Potgen C. Parametric esophageal multiple swallow scintigraphy for validation of dysphageal symptoms during external beam irradiation of mediastinal tumours. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 313-319;
- 6) Tatsch K, Vorderholzer WA, Waiss MJ i wsp. Re-appraisal of quantitative esophageal scintigraphy by optimizing results with ROC analyses. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1799-1805;
- 7) Tatsch K. Multiple swallow test for quantitative and qualitative evaluation of esophageal motility disorders. *J Nucl Med*. 1991;32: 1365- 1370;
- 8) Bartlett RJV. Reproducibility of esophageal transit studies: several single swallows must be performed. *Nucl Med Commun*. 1987; 8: 317–326;
- 9) Lamki L. Radionuclide esophageal transit study: the effect of body posture. *Clin Nucl Med*.1985; 10: 108-110;
- 10) Buthpityja AG, Stroud D, Russell CO. Pharyngeal pump and esophageal transit. *Dig Dis Sci*. 1987; 32: 1244-1248;
- 11) Mughal MM, Marples M, Bancewicz J. Scintigraphic assessment of oesophageal motility: what does it show and how reliable is it? *Gut*. 1986; 27: 946-953;
- 12) Vanek AW, Dominant NE. Responses of human esophagus to paired swallows. *Gastroenterology*. 1987; 92: 643-650;
- 13) Klein HA. The effect of projection in esophageal transit scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1990; 3: 157-162;
- 14) Tolin RD, Malmud LS, Reilley J i wsp. Esophageal scintigraphy to quantitative esophageal transit (quantitation of esophageal transit). *Gastroenterology*. 1979; 76: 1402-1408;
- 15) Drane WE, Karvelis K, Johnson DA i wsp. Progressive systemic sclerosis: radionuclide esophageal scintigraphy and manometry. *Radiology*. 1986; 160: 73-76;
- 16) Klein HA, Wald A. Normal variation in radionuclide esophageal transit studies. *Eur J Nucl Med*. 1987; 13: 115-120;
- 17) Exposito PM, Camoes OM, Koch HA. Dynamic esophageal scintigraphy parameters to analyze in single liquid bolus swallow *Alasbimn Journal*. 2006; 8: 33-48;
- 18) Zolle I. <sup>99m</sup>Tc labeled colloids. In: *Technetium – <sup>99m</sup>Tc pharmaceuticals. Preparations and quality control in nuclear medicine*. 2007; 201-230;
- 19) Richter JE, Blackwell JN, Wu WC i wsp. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J Lab Clin Med*. 1987; 109: 217-224;
- 20) Stacey B, Patel P. Oesophageal scintigraphy for the investigation of dysphagia: in and out of favour – and underused when available. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 1216-1220;
- 21) Iascone C, Giulio ED, Maffi C i wsp. Use of radioisotopic esophageal transit in the patients with symptoms of reflux and non-specific esophageal motor disorders. *Dis Esophagus*. 2004; 17: 218-222;
- 22) Cozzi F, Zucchetta P, Durigon N i wsp. Esophageal dysmotility in sclerodermia patients with different forms of disease and ANA patterns: scintigraphic study in 100 cases. *Reumatismo* 2003; 55: 86-92;
- 23) ACR-SNM-SPR Practice Guideline for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy. Revised 2010;
- 24) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. ,poz. 264 i 908);

- 25) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 26) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia motoryki przeluku** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutyk po doustnym podaniu nie wchłania się z przewodu pokarmowego i zostaje wydalony ze stolcem [18].

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy dla podawanych doustnie (treść płynna) preparatów znakowanych technetem-99m, niewchłaniających się ze śluzówki przewodu pokarmowego oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

<b>Narząd</b>	<b>Osoba dorosła</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
Okreźnica	0,1	0,13	0,22	0,35	0,66
Jelito cienkie	0,06	0,076	0,12	0,19	0,35
Żołądek	0,022	0,029	0,041	0,066	0,12
Jajniki	0,025	0,032	0,048	0,068	0,11
Macica	0,016	0,02	0,031	0,047	0,076
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,019</b>	<b>0,025</b>	<b>0,039</b>	<b>0,062</b>	<b>0,11</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Do badań stosuje się doustnie radiofarmaceutyki znakowane technetem-99m, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego np. DTPA, koloid siarczkowy, koloidy i zawiesiny albuminowe.

##### **Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

##### **Preparat:**

W Polsce dostępne są preparaty krajowe w formie zestawów do znakowania technetem-99m:

- 1) DTPA (sól sodowa kwasu dietylenotriaminopentaoctowego);
- 2) Koloid siarczkowy;

oraz zestawy z importu (import docelowy):

- 3) nanokoloid albuminowy.

Agregaty albuminy ludzkiej – Macrosalb (nieregularne, nierozpuszczalne agregaty albuminy ludzkiej otrzymywane w przez denaturację w roztworach wodnych, o średnicy 10-100µm) i mikrosfery albuminowe (agregaty albuminy ludzkiej, denaturowanej do formy sferycznych nierozpuszczalnych cząstek o średnicy 10-50µm).

##### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy odpowiedniego zestawu do znakowania technetem-99m.

##### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy wybranego zestawu do znakowania – dla preparatów farmakopealnych powinna być ona zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej:

- 1) koloid cynowy - monografia 0689 (colloidal tin injection);
- 2) DTPA – monografia 0642 (technetium pentetate injection);
- 3) Macrosalb – monografia 0296 (technetium macrosalb injection);
- 4) Mikrosfery – monografia 0570 (technetium microspheres injection), lub
- 5) inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

##### 1) Akwizycja dynamiczna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 7.4 do 37MBq (0.2-1.0mCi) w 10-20ml wody.  
Zalecany w zał. 3A rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011r. [25] poziom referencyjny dla tej procedury wynosi 40MBq,
- **sposób podania:** podanie doustne przez rurkę – połknięcie w jednej porcji na komendę,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio przed połknięciem radiofarmaceutyku;  
Przed rozpoczęciem akwizycji badania należy zaznaczyć markerem położenie chrząstki tarczowatej - miejsce to powinno być widoczne na pierwszym obrazie sekwencyjnym. Przykładowa kolejność czynności:
  - 1 – położenie markera w okolicy chrząstki tarczowatej,
  - 2 – włączenie akwizycji,
  - 3 – usunięcie markera,
  - 4 – wydanie polecenia połknięcia płynu,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** klatka piersiowa, w polu widzenia detektora powinna znajdować się zarówno jama ustna jak i dno żołądka;

##### a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128 (lub 64×64),
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazów:** sekwencja obrazów po 0.5 sek. rejestrowanych przez 2 minuty.

Po zakończeniu części dynamicznej, gdy na obrazach nie uwidoczniło się dno żołądka, zalecane jest zarejestrowanie obrazu wyżej opisanego regionu w pozycji pionowej.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Wzrokowej ocenie podlegają zarejestrowane obrazy sekwencyjne oraz krzywe zmian aktywności radiofarmaceutyku w całym przełyku i jego poszczególnych segmentach.

Dla uzyskania danych ilościowych wykreślane są regiony zainteresowania (ROI) - dla obszaru znad dolnej części gardła, całego przełyku oraz jego górnej, środkowej i dolnej

części. Niektórzy autorzy zalecają wyznaczenie dodatkowego regionu w rzucie dna żołądka [1-6].

Następnie wykreślane są krzywe zmiany aktywności w czasie, dla krzywych w rzucie przełyku wyznaczany jest średni czas przejścia.

#### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Dla oceny poprawności wykonania badania scyntygraficznego (prawidłowego połknięcia radiofarmaceutyku) analizowana jest krzywa znad dolnej części gardła (bolus) [17].

Na podstawie kształtu krzywej zmian aktywności radiofarmaceutyku w przełyku oceniany jest jakościowo charakter pasażu:

- 1) pasaż skoordynowany, gdy krzywa ma tylko jeden szczyt;
- 2) pasaż nieskoordynowany, gdy szczytów jest więcej; na obrazach sekwencyjnych oraz na obrazie z nałożonych na siebie krzywych z poszczególnych segmentów przełyku, można uwidocznić chaotyczne przemieszczenie się treści pokarmowej w obu kierunkach [11];
- 3) pasaż adynamiczny charakteryzuje się powolnym przemieszczeniem znakowanej treści w kierunku fizjologicznym nawet z możliwością jej całkowitego zatrzymania się.

Wzrokowa ocena obrazów scyntygraficznych przełyku ogranicza się do określenia miejsca oraz charakteru pasażu- rozlana lub zlokalizowana. W achalazji przełyku, w odróżnieniu od innych jednostek chorobowych, radioaktywność w rzucie przełyku utrzymuje się w pozycji pionowej i po wypiciu szklanki wody [1, 22].

Ocena ilościowa opiera się na oznaczeniu całkowitego czasu przejścia radiofarmaceutyku przez przełyk definiowanego jako czas upływający pomiędzy pojawieniem się radiofarmaceutyku w przełyku, a momentem, w którym jego aktywność spadnie do 10% wartości maksymalnej. Brak jest konsensusu odnośnie ustalenia górnego zakresu normy dla wartości prawidłowych. Według różnych autorów wynosi on od 9,5 sek. do 17 sek. [3,4,11,13,19].

Ilościowo wyznaczane są również: czasy przejścia radiofarmaceutyku przez poszczególne odcinki przełyku (analogicznie jak dla całego przełyku), czas upływający pomiędzy pojawieniem się radiofarmaceutyku w przełyku i w żołądku, procentowy wskaźnik retencji znacznika w przełyku definiowany jako stosunek liczby zliczeń w określonym momencie czasu do maksymalnej liczby zliczeń w przełyku [3,4,11,20,21].

#### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

### **48. Scyntygrafia opróżniania żołądka**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena opróżniania żołądka po spożyciu standardowego posiłku (treść stała).

### **2. Autorzy.**

dr med. J. Dąbrowski, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bienkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) nasilona dyspepsja nieznanego pochodzenia;
- 2) neuropatia układu autonomicznego w przebiegu cukrzycy;
- 3) ocena motoryki żołądka po zabiegach chirurgicznych (wagotomii i pyloroplastyce).

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Badanie scyntygraficzne jest nieinwazyjną, ilościową metodą stosowaną do oceny zaburzeń czynności opróżniania żołądka u chorych z objawami dyspepsji, wykorzystywaną jako złoty standard w celu rozpoznania tych zaburzeń oraz monitorowania skuteczności ich leczenia. Do badań stosowane są znakowane technetem związki koloidowe - nie wchłaniające się z błony śluzowej przewodu pokarmowego [1]. Radiofarmaceutyk podawany jest doustnie w formie standardowego posiłku przygotowywanego bezpośrednio przed badaniem według określonej receptury. Oprócz wyznakowanych składników posiłek zawiera również nieznanowane, odpowiednio kaloryczne komponenty, niezbędne do aktywacji procesu trawienia [2]. Szybkość pasaży treści pokarmowej zależy od jej fizycznych i odżywczych właściwości (konsystencji, składu, kaloryczności itp.), a także wielu innych czynników takich jak: wiek, płeć, pora dnia, itp. [3-6]. Opróżnianie żołądka po spożyciu treści stałej ma charakter fazowy. Początkowo pokarm jest trawiony w żołądku i bardzo wolno lub nawet wcale nie przemieszcza się do dwunastnicy – odzwierciedla to faza spowolnionego pasaży krzywej opróżniania (lag phase). Gdy średnica rozdrobnionych cząstek osiągnie 1-2mm żołądek zaczyna opróżniać się szybko i jednostajnie - odpowiada to fazie liniowego spadku krzywej. W trzeciej fazie pasaż treści pokarmowej zwalnia [3-7].

W odróżnieniu od treści stałej obojętne, izoosmotyczne i pozbawione składników odżywczych płyny usuwane są z żołądka bez fazy spowolnionego pasaży. Ich objętość, przemieszczająca się do dwunastnicy w jednostce czasu, jest stałą frakcją objętości pozostającej w żołądku (eksponencjalna krzywa opróżniania). Dodanie składników odżywczych sprawia, że opróżnianie ma charakter bardziej liniowy lub nawet składa się z dwóch faz, początkowej szybkiej i późniejszej wolnej [8-12].

Ze względu na wyższą skuteczność diagnostyczną, badanie scyntygraficzne wykonywane jest po podaniu pokarmu stałego. Ocena opróżniania żołądka po podaniu treści płynnej wykonywana jest jedynie u małych dzieci, często razem z badaniem refleksu żołądkowo-przełykowego [12-13].

Posiłek należy spożyć w ciągu 10 minut, bezpośrednio przed rozpoczęciem badania.

Badanie można wykonać zarówno w pozycji leżącej na plecach, jak również w pozycji pionowej. Ze względu na nierównomierne pochłanianie promieniowania, związane z położeniem poszczególnych części żołądka na różnej głębokości, zalecana jest akwizycja badania przy zastosowaniu kamer scyntylicyjnych z dwoma detektorami



i wykorzystywanie do obliczeń średniej geometrycznej z dwóch projekcji – przedniej i tylnej.

Badanie można wykonać w dwojaki sposób. Preferowana jest dwugodzinna rejestracja minutowych obrazów sekwencyjnych, która zapobiega błędom wynikającym z możliwości nakładania się aktywności radiofarmaceutyku z jelit na żołądek lub przesuwania się zawartości żołądka poza wyznaczony region zainteresowania w trakcie ruchów pacjenta.

Drugi sposób polega na akwizycji kilku obrazów statycznych - bezpośrednio po spożyciu posiłku oraz po 1, 2 i 4 godzinach [14,15].

Podstawowym sposobem oceny badania jest prosty pomiar retencji radiofarmaceutyku w żołądku. Więcej informacji może dostarczyć matematyczna analiza przebiegu krzywej opróżniania. Metoda nie jest jednak powszechnie stosowana (wymaga odpowiedniego oprogramowania, a ponadto brak jest standaryzacji otrzymanywnych wyników).

Opóźnione opróżnianie żołądka stwierdzono w przebiegu takich schorzeń jak cukrzyca, choroba Parkinsona, refluks żołądkowo-przełykowy, choroby tkanki łącznej [16 -18].

Przyśpieszenie opróżniania obserwowano u chorych po pyloroplastyce i chirurgicznym leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego [19-20].

Badanie opróżniania może być uzupełnione oceną motoryki części odźwiernikowej żołądka (antrum). Po zakończeniu badania podstawowego przez kilka minut rejestruje się sekwencję 1-2sek. obrazów z nad żołądka. Z krzywych zmian aktywności radiofarmaceutyku w antrum obliczana jest częstość i amplituda jego skurczów.

Wysokość amplitudy skurczów zmienia się w różnych stanach chorobowych. Jej wzrost obserwowano w czynnościowej dyspepsji, natomiast obniżenie u chorych z cukrzycą i po operacjach chirurgicznych (gastrektomii i wagotomii). Wadą badania jest brak jego odpowiedniej standaryzacji, skomplikowany sposób opracowania i niesatysfakcjonująca powtarzalność wynikająca z trudności w zdefiniowaniu regionów zainteresowania [21-23].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (poprzez podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [30], stosowanie  $^{99m}\text{Tc}$  w formie podawanych doustnie (w posiłku) preparatów koloidalnych znakowanych technetem-99m wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin. Pokarm odciążnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [30] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym (ogólnego stosowania - LEGP lub wysokorozdzielczy - LEHR) równoległootworowym.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Okno energetyczne:  $140\text{keV} \pm 10\%$ .

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niestandardowy lub źle wyznakowany posiłek;
- 2) zbyt wolne spożywanie posiłku i/lub niezjedzenie całej porcji;
- 3) wymiotowanie posiłku;
- 4) czynniki zewnętrzne (oświetlenie, temperatura, hałas w miejscu spożywania posiłku lub oczekiwania na badanie) lub emocjonalne (lęk, zdenerwowanie lub zniecierpliwienie zbyt długo trwającą procedurą badania);
- 5) refluks;
- 6) niezastosowanie korekty na rozpad radiofarmaceutyku – w czasie analizy krzywych zmiany aktywności w czasie;
- 7) nałożenie się aktywności w jelicie cienkim na analizowany obszar żołądka.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) niektórzy pacjenci mogą być uczuleni na składniki posiłku;
- 2) u cukrzyków zbyt długie pozostawanie bez posiłku przed badaniem, może prowadzić do hipoglikemii;
- 3) jeżeli między kolejnymi akwizycjami pacjent wstawał z leżanki, to przy opracowywaniu badania, położenie ROI dla obszaru żołądka powinno być modyfikowane stosownie do nowego ułożenia.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie za niego odpowiedzialna, powinien otrzymać wszystkie niezbędne informacje o planowanym badaniu: wymaganym przygotowaniu i przebiegu procedury;

- 1) co najmniej 8 godzin przed badaniem pacjent nie powinien spożywać posiłków, ani napojów. Badanie najlepiej jest wykonać rano, gdy pacjent nie spożywa nic od północy. W ciągu 24 godzin poprzedzających badanie, pacjent nie powinien pić alkoholu oraz palić tytoniu;
- 2) u kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na wpływ progesteronu na opróżnianie żołądka, badanie powinno być wykonane w pierwszych 10 dniach cyklu miesięcznego;
- 3) dwa dni przed badaniem należy odstawić wszystkie leki mogące potencjalnie wpływać na motorykę żołądka (metoklopramid, gasprid, leki antycholinergiczne, inhibitory pompy protonowej, antycydy, spazmolityki, narkotyczne leki przeciwbólowe, pochodne benzodiazepiny, fentolamina, progesteron, oktreotyd, blokery kanału wapniowego, erytromycyna, metyloksantyny);
- 4) pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną powinni mieć poziom glukozy poniżej 200 mg/dl [24,25].

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarstwa po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Knight LC. Radiopharmacy - aspects of gastrointestinal imaging. In: Henkin RE, Boles MA, Dillehay GL et al. eds. Nuclear Medicine vol 2. St. Louis, MO: Mosby. 1996: 922–932;
- 2) Stanghellini V, Tosetti C, Corinaldesi R. Standards for non-invasive methods for gastrointestinal motility: scintigraphy - a position statement from the Gruppo Italiano

- di Studio Motilità Apparato Digerente (GISMSAD). *Digest Liver Dis.* 2000; 32: 447-452;
- 3) Moore JG, Christian PE, Colmena RE. Gastric emptying of varying meal weight and composition in man: evaluation by dual liquid, solid phase isotopic method. *Dig Dis Sci.* 1981; 26:16-22;
  - 4) Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ et al. Gastric emptying in normal subjects: a reproducible technique using a single scintillation camera and a computer system. *Gut.* 1983; 24: 1117-1125;
  - 5) Knight LC, Parkman HP, Brown KL et al. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal pre-menopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 967-975;
  - 6) Tougas J, Chen Y, Coates G et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterology.* 2000; 95: 78-86;
  - 7) Siegel JA, Urbain JL, Adler LP et al. Biphasic nature of gastric emptying? *Gut.* 1989; 29: 85-89;
  - 8) Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying In: Yamada T, Hasler WL, Alpers DH et al eds. *Textbook of Gastroenterology.* 2nd ed. Philadelphia PA: Lippincott. 1995:181–206;
  - 9) Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ et al. Gastric emptying in normal subjects a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut.* 1983; 24: 1117-1125;
  - 10) Smith JL, Jiang CL, Hunt JN. Intrinsic emptying pattern of the human stomach. *Am J Physiol.* 1984; 24: 959-962;
  - 11) McHugh PP, Moran TH. Calories and gastric emptying: a regulatory capacity with implications for feeding *Am J Physiol.* 1979; 236: R254-260;
  - 12) Loo FD, Palmer DW, Soergel KH. et al. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1984; 86: 485-494;
  - 13) Elbi B, Birkenfeld B, Walecka A et al. Upper gastrointestinal tract scintigraphy and ultrasonography in diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Pol. J Radiol.* 2011; 76: 63-67;
  - 14) Maurer AH, Knight LC, Charkes ND et al. Comparison of left anterior oblique and geometric mean gastric emptying. *J Nucl Med.* 1991; 32: 2176-2180;
  - 15) Meyer JH, VanDeventer G, Graham LS et al. Error and corrections with scintigraphic measurement of gastric emptying of solid foods. *J Nucl Med.* 1989; 24: 197-203;
  - 16) Talley NJ. Diabetic gastropathy and prokinetics. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 264-271;
  - 17) Shih WJ, DeLand FH, Domstad PA et al. Scintigraphic findings in primary amyloidosis of heart and stomach. *Clin Nucl Med.* 1985; 10: 466-467;
  - 18) Horowitz M, McNeil JD, Maddern GJ et al. Abnormalities of gastric and esophageal emptying in polymyositis and dermatomyositis. *Gastroenterology.* 1986; 90: 434-439;
  - 19) Viljakka M, Saali K, Koskinen M et al. Antireflux surgery enhances gastric emptying. *Arch Surg.* 1999; 134:18-21;
  - 20) Jian R, Lemann M, Flourie B. Clinical relevance of scintigraphic measurement of gastric emptying of a solid-liquid meal in the dumping syndrome. *Hepatogastroenterology.* 1992; 39: 17-21;
  - 21) Urbain JLC, Vekemans MC, Bouillon R et al. Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using the scintigraphic technique. *J Nucl Med.* 1993; 34: 576-581;

- 22) Ham HR, Muls V, Cadiere GB et al. Radionuclide study of regional gastric motility. Nucl Med Commun. 1995; 16: 827-833;
- 23) Fich A, Neri M, Camilleri M. Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients. J Clin.Gastroenterol. 1990; 12: 505-512;
- 24) Donohoe KJ, Maurer AH, Harvey A et al. Procedure guideline for adult. Solid Meal Gastric-Emptying; Study 3.0.;
- 25) Mariani G, Boni G, Barecca M et al. Radionuclide gastro-esophageal motor studies. J Nucl Med. 2004; 45: 1004-1028;
- 26) Zolle I. 99mTc labeled colloids. In: Technetium – 99m pharmaceuticals. Preparations and quality control in nuclear medicine. 2007; 201-230;
- 27) Elashoff JD, Reedy TJ, Meyer JH. Analysis of gastric emptying date. Gastroenterology. 1982; 83: 306-1312;
- 28) SNM Procedure Guideline for Gastric Emptying and Motility. 2004; version 2.0.;
- 29) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Parwo atomowe (Dz.U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 30) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 31) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015);
- 32) ACR-SNM-SPR: Practice Guideline for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy; Revised 2010.

### **Scyntygrafia opróżniania żołądka** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutyk po doustnym podaniu nie wchłania się z przewodu pokarmowego i zostaje wydalony ze stolcem [26].

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy dla podawanych doustnie (treść stała) preparatów znakowanych technetem-99m, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Okreźnica	0,1	0,13	0,22	0,35	0,66
Jelito cienkie	0,061	0,077	0,13	0,2	0,36
Żołądek	0,059	0,077	0,11	0,17	0,33
Jajniki	0,026	0,032	0,048	0,069	0,11
Macica	0,016	0,02	0,032	0,049	0,078
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,024</b>	<b>0,031</b>	<b>0,048</b>	<b>0,076</b>	<b>0,14</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Do badań stosuje się podawane doustnie (w posiłku) preparaty koloidalne znakowane technetem-99m.

##### **Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

##### **Preparat:**

W Polsce dostępny jest obecnie jeden preparat w formie zestawów do znakowania technetem-99m:

- Koloid cynowy (chlorek cyny II) – nazwa handlowa <sup>99m</sup>Tc-Koloid.

Stosować można również niedostępny aktualnie w Polsce koloid siarkowy (preparat farmakopealny).

#### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy odpowiedniego zestawu do znakowania technetem-99m.

#### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy wybranego zestawu do znakowania – dla preparatów farmakopealnych powinna być ona zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej:

- 1) Koloid cynowy - monografia 0689 (technetium <sup>99m</sup>Tc-colloidal tin injection), lub
- 2) Koloid siarkowy - monografia nr 0131 (technetium 99mTc-colloidal sulfur injection), lub
- 3) inną zwalidowaną metodą, pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) badanie statyczne planarne (1 minutowe akwizycje powtarzane do 3-4 godzin po zjedzeniu posiłku):

- a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 18.5 do 37MBq (0.5–1.0mCi) [28].

Zalecany w zał. 3A rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., [30] poziom referencyjny dla tej procedury (dla standardowego dorosłego pacjenta) to 40MBq.

W przypadku pacjentów do 16 roku życia, aktywność podawanego radiofarmaceutyku powinna uwzględniać masę ciała, zgodnie z wytycznymi załącznika nr 3B tego rozporządzenia [30].

- b) **sposób podania:** w posiłku spożytym przez pacjenta.

Przepis na wystandaryzowany posiłek:

Składniki:

- 118ml płynnego białka kurzych jaj,
- 2 kromki białego chleba tostowego,
- 30g dżemu lub galaretki,
- 120ml wody

Przygotowanie:

- wymieszać 18.5–37MBq (0.5–1mCi) <sup>99m</sup>Tc-koloidu cynowego z białkami,
- ugotować jajka w kuchence mikrofalowej lub na nieprzywierającej patelni do konsystencji omletu (mieszając 1-2 razy w trakcie przygotowywania),
- piec chleb w tosterze i posmarować dżemem.

Posiłek można spożywać w formie kanapki, aby przyspieszyć proces jedzenia, lub oddzielnie - omlet i pieczywo.

- c) **czas rozpoczęcia akwizycji:** 10 minut od rozpoczęcia spożywania posiłku z radiofarmaceutykiem lub w innym czasie bezpośrednio po posiłku – z odnotowaniem w karcie badania czasu od rozpoczęcia jedzenia posiłku,

- d) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak (lub inna, ale zachowana we wszystkich projekcjach),
- e) **zakres obrazowania:** jama brzuszna,
- f) **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);

Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** 128×128 (lub 64×64),
- **zoom:** 1.0,
- **czas/obraz:** 60 sek.,
- **czas rejestracji obrazów:** przez pierwsze 2 godziny po posiłku 1-minutowe akwizycje wykonywane w sposób ciągły lub co 10 lub 15 minut.

Następnie podgląd w trzeciej i ewentualnie czwartej godzinie po posiłku.

Minimalna liczba rejestrowanych obrazów jest zależna od wymagań programu przetwarzającego, generującego krzywe zmiany aktywności (w obszarze żołądka) w czasie oraz dopasowującego do niej odpowiednią funkcję, w celu wyznaczenia czasu połówkowego opróżniania żołądka  $T_{1/2}$ .

### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Dla uzyskania danych ilościowych wykreślane są regiony zainteresowań (ROI) dla obszaru żołądka - na kolejno rejestrowanych obrazach (jeżeli kolejne ROI generowane są automatycznie, należy je ręcznie korygować na ewentualną zmianę ułożenia pacjenta między poszczególnymi akwizycjami).

Na podstawie liczby zliczeń w ROI żołądka w kolejnych akwizycjach, po skorygowaniu na rozpad radiofarmaceutyku, określany jest wskaźnik retencji w poszczególnych punktach czasowych i wykreślana jest krzywa zmiany aktywności w czasie. Dla dopasowanej do krzywej metodą najmniejszych kwadratów funkcji (najczęściej funkcja eksponencjalna) wyznaczany jest czas połówkowego opróżniania  $T_{1/2}$  względem maksimum zliczeń w żołądku. W zależności od oprogramowania, analizowane są dwie krzywe oddzielnie z przedniej i tylnej projekcji lub jedna otrzymana ze średniej geometrycznej liczby zliczeń z obszarów znad żołądka, z obu projekcji.

### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Brak jest powszechnie przyjętych wartości normatywnych badania scyntygraficznego przede wszystkim z powodu różnic w składzie stosowanego posiłku testowego.

Zasadniczo opróżnianie żołądka oceniane jest przy użyciu, wyrażanego w procentach, wskaźnika retencji radiofarmaceutyku w żołądku, definiowanego jako stosunek gromadzenia radiofarmaceutyku w żołądku w określonym czasie od spożycia posiłku testowego do jego gromadzenia na początku badania. Przyspieszone opróżnianie rozpoznaje się na podstawie pomiarów wykonanych w pierwszej godzinie badania, natomiast do rozpoznania jego opóźnienia wykorzystywane są pomiary w 2, 3 czy nawet w 4 godz. [24].

Na podstawie analizy funkcji odzwierciedlającej przebieg krzywej opróżniania można też obliczyć: szybkość opróżniania żołądka (w procentach na minutę), parametr określający kształt krzywej (eksponencjalna, fazowa) oraz zależności czasowe: czas, po którym aktywność radiofarmaceutyku w żołądku spadnie do połowy  $T_{1/2}$  oraz czas trwania fazy spowolnionego pasażu. [27].

W tabeli przedstawiono górny i dolny zakres normy wskaźnika retencji radiofarmaceutyku w żołądku dla opisanego procedury (nie dotyczą one chorych, u których wykonano resekcję żołądka).

Tabela 2: Zakresy wartości prawidłowych wskaźnika retencji radiofarmaceutyku w żołądku [24] za Am. J Gastroenterology. 2007; 102: 1-11.

<b>Czas w godz.</b>	<b>Dolny zakres normy *</b>	<b>Górny zakres normy</b>
0,5	70%	
1	30%	90%
2		60%
3		30%
4		10%

\*wartości niższe wskazują na przyspieszony pasaż

W przypadku zastosowania innego, niż opisany w procedurze, składu posiłku testowego, należy ściśle przestrzegać odrębnej metodyki oraz przyjąć przedstawione w niej wartości normatywne.

Ocena motoryki części odźwiernikowej, ze względu na brak odpowiedniej standaryzacji nie należy do rutynowego protokołu badania opróżniania żołądka.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku powinny być dołączane wybrane obrazy scyntygraficzne (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **49. Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie regionalnego ukrwienia i funkcjonalnej integralności błon komórkowych i mitochondrialnych kardiomiocytów.

### **2. Autorzy.**

dr hab. n. med. Anna Teresińska, dr hab. n. med. Magdalena Kostkiewicz,  
prof. dr hab. n. med. Jacek Kuśmierk

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) podejrzenie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) – badanie może być wykonane tylko w warunkach spoczynku. Badanie jest zalecane jeśli: w EKG nie występują charakterystyczne zmiany niedokrwienne, lub występuje LBBB, lub rytm ze stymulatora, a stężenie troponiny w surowicy jest prawidłowe (Hendel 2009);
- 2) podejrzenie choroby niedokrwiennej serca lub stwierdzona choroba niedokrwienności serca:
  - a) rozpoznanie istotnej choroby niedokrwiennej,



- b) ocena rokowania;
- 3) obserwacja odległa pacjentów ze stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca:
  - a) ocena ryzyka po rewaskularyzacji serca,
  - b) ocena ryzyka po OZW;
- 4) ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związanego z planowanymi operacjami nie-kardiologicznymi;
- 5) niewydolność serca:
  - a) wykrywanie niedokrwiennej przyczyny kardiomiopatii,
  - b) ocena żywotności mięśnia sercowego w celu kwalifikacji chorych do rewaskularyzacji;

Badanie składa się z **części spoczynkowej i wysiłkowej** (por. część szczegółowa procedury). Można zrezygnować z badania w warunkach spoczynkowych, jeśli uprzednio wykonane badanie w warunkach testu wysiłkowego nie uwidocznilo zaburzeń w ukrwieniu serca. Zaleca się wykonanie badania techniką bramkowaną (Gated SPECT, GSPECT), w celu dodatkowej oceny funkcji lewej komory (Hendel 2009).

Jeśli celem badania jest tylko określenie żywotności mięśnia sercowego, procedurę można ograniczyć do badania wyłącznie w warunkach spoczynkowych: - przyjmuje się, że wychwyty MIBI powyżej 50% wychwyty maksymalnego w segmentach dysfunkcyjnych wskazuje na zachowanie przez nie żywotności.

**Ocena perfuzji mięśnia serca służy:**

- a) **diagnostyce niedokrwienia mięśnia sercowego:**
  - stwierdzenie obecności choroby niedokrwiennej,
  - lokalizacja zaburzeń ukrwienia (i przybliżone powiązanie z obszarami unaczynienia przez główne tętnice wieńcowe),
  - ocena stopnia zaawansowania choroby niedokrwiennej,
  - ocena żywotności mięśnia sercowego w obszarach o zaburzonej kurczliwości;
- b) **stratyfikacji ryzyka** (określenie prawdopodobieństwa wystąpienia śmierci sercowej lub zawału mięśnia serca),
- c) **kwalifikowaniu do różnych metod leczenia.**

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Badanie scyntygraficzne przepływu krwi w mięśniu sercowym wykonuje się po dożylnym podaniu metoksy-izobutylo-izonitrylu (MIBI) znakowanego Tc-99m. Badanie wykonuje się w warunkach spoczynkowych i w trakcie testu wysiłkowego lub farmakologicznego, dzięki czemu możliwe jest określenie tzw. rezerwy przepływowej.

Gromadzenie Tc-99m-MIBI w kardiomiocytach związane jest z jego właściwościami lipofilnymi oraz z wielkością potencjału błonowego: MIBI dyfunduje przez błony komórkowe i mitochondrialne, a następnie jest gromadzony głównie wewnątrz mitochondriów (ok. 90%). Dyfuzja zwrotna radiofarmaceutyku jest ograniczona przez wysoki ujemny potencjał elektryczny wewnętrznej błony mitochondrialnej. Radiofarmaceutyk nie gromadzi się w obszarach miokardium objętych martwicą.

MIBI gromadzi się w mięśniu sercowym proporcjonalnie do wielkości regionalnego przepływu krwi w zakresie fizjologicznych wartości przepływu (jeśli przepływ krwi jest większy niż 2,4 ml/min/g gromadzenie MIBI jest zaniżone z powodu mniejszej ekstrakcji, a przy małych wartościach przepływu, gromadzenie jest zawyżone z powodu zwiększonej ekstrakcji radiofarmaceutyku). Ekstrakcja Tc-99m-MIBI w mięśniu sercowym w trakcie pierwszego przejścia wynosi ok. 40%.

Upośledzone gromadzenie MIBI w warunkach testu wysiłkowego i prawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku w warunkach spoczynkowych („ubytok przejściowy”), odpowiada niedokrwieniu indukowanemu obciążeniem i wiąże się ze znaczącym hemodynamicznie zwężeniem naczynia zaopatrującego w krew dany region miokardium. Zmniejszone gromadzenie MIBI zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i testu wysiłkowego/farmakologicznego świadczy o głębokim niedokrwieniu lub bliżnie pozawałowej.

Czułość badania SPECT z zastosowaniem MIBI w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca wynosi – 87%, natomiast swoistość – 73% (Underwood 2004). Ujemna i dodatnia wartość predykcyjna w ocenie żywotności mięśnia sercowego wynoszą odpowiednio 71% i 72% (Schinkel 2007).

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Przeciwwskazania medyczne obejmują ograniczenia wynikające z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym oraz przeciwwskazania do wykonywania testów wysiłkowych lub obciążeniowych testów farmakologicznych.

- 1) test wysiłkowy – przeciwwskazania:
  - a) niestabilna dusznica bolesna,
  - b) niewyrównana niewydolność serca,
  - c) świeży zawał serca udokumentowany w okresie krótszym niż 5 dni przed planowanym wysiłkiem,
  - d) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 220 mmHg, rozkurczowe > 120 mmHg),
  - e) nadciśnienie płucne,
  - f) groźne dla życia zaburzenia rytmu serca,
  - g) zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy (bez rozrusznika),
  - h) ostre zapalenie mięśnia serca, ostre zapalenie osierdzia,
  - i) ciężkie zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej,
  - j) ciężka kardiomiopatia przerostowa,
  - k) ostre choroby układowe.

Względny przeciwwskazaniem do próby wysiłkowej są sytuacje, które mogą zaburzać wykonanie testu wysiłkowego: choroby neurologiczne, ortopedyczne, reumatologiczne lub choroby naczyń obwodowych. Przeciwwskazaniem jest również brak współpracy z pacjentem.

- 2) obciążeniowe testy farmakologiczne:
  - a) przeciwwskazania do wykonywania testów z użyciem wazodylatorów (adenozyna, dipyridamol):
    - wywiad w kierunku skurczu oskrzeli, choroby płuc (astma oskrzelowa lub nadciśnienie płucne), wcześniejsza intubacja z powodu choroby płuc,
    - systemowe niedociśnienie (< 90 mmHg),
    - ciężka wada zastawki mitralnej,
    - stwierdzona wcześniej nadwrażliwość na dipyridamol lub adenozyne,
    - leczenie pochodnymi metyloksantyny z powodu skurczu oskrzeli.

U tych pacjentów mogą być zastosowane preparaty inotropowe (dobutamina).

Pacjenci, u których występowały incydenty skurczu oskrzeli niewielkiego lub miernego stopnia w wywiadzie mogą być poddani próbie z użyciem wazodylatorów po wcześniejszym podaniu wziewnym pochodnych albuterolu.

Pacjenci z zawansowanym (II lub III stopnia) blokiem przedsionkowo-komorowym lub zespołem chorej zatoki (*sick sinus syndrom*) nie powinni być poddawani próbie z użyciem wazodylatorów ze względu na ich ujemne działanie chronotropowe.

Przeciwwskazaniem jest również ciężka kardiomiopatia przerostowa i niedociśnienie ortostatyczne.

Zastosowanie wazodylatorów nie jest wskazane u ciężarnych (jeżeli wykonanie badania radioizotopowego zostanie uznane za konieczne) i kobiet karmiących.

b) przeciwwskazania do wykonywania testów z użyciem związków inotropowych (dobutamina, ew. dobutamina z atropiną):

– komorowe zaburzenia rytmu.

Testy te powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, przerostową kardiomiopatią oraz w krótkim czasie po przebytym zawale mięśnia sercowego.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (wartość uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko wynikające z ekspozycji pacjentki i płodu na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie radiofarmaceutyku Tc-99m-MIBI nie wymaga przerywania karmienia piersią pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu).

Dla pewności, nie należy podawać dziecku pierwszej porcji pokarmu uzyskanej po podaniu Tc-99m-MIBI.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt)**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gammakamera rotacyjna typu SPECT, lub typu SPECT/CT, z kolimatorami niskoenergetycznymi wysokorozdzielczymi równoległotworowymi (Low Energy High Resolution), lub kamera dedykowana do badań kardiologicznych.

Kamera musi współpracować z komputerowym systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Zalecane jest wykonywanie akwizycji SPECT techniką bramkowaną (ang. Gated SPECT, GSPECT), co wymaga zsynchronizowania rejestracji obrazów perfuzji z sygnałem EKG pacjenta w systemie komputerowym sprzężonym z gamma kamerą. Bramkowaną akwizycję obrazów perfuzji prowadzi się w 8-16 przedziałach czasowych każdego cyklu serca.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **Wyposażenie dodatkowe:**

Pracownia, w której przeprowadza się testy wysiłkowe jest wyposażona w bieżnię ruchomą lub ergometr rowerowy. Pracownia, w której przeprowadza się obciążeniowe testy farmakologiczne jest wyposażona w stół do badań z łatwym dostępem do chorego z obu stron. Pracownia, w której przeprowadza się testy wysiłkowe i/lub farmakologiczne testy obciążeniowe musi być wyposażona w sprzęt reanimacyjny oraz w zestaw odpowiednich leków doraźnej pomocy. Testy należy przeprowadzać pod kontrolą EKG i ciśnienia tętniczego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

Testy wysiłkowe i farmakologiczne testy obciążeniowe mogą być wykonywane tylko przez wyszkolony personel, pod nadzorem lekarza.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku Tc-99m-MIBI z innymi lekami.

Istnieją jednak rozpoznane interakcje lekowe pomiędzy niektórymi lekami a wynikiem testu wysiłkowego lub wynikami obciążeniowych testów farmakologicznych (por. Przygotowanie pacjenta do badania).

### 13. Możliwe źródła błędów.

#### 1) proceduralne:

- a) nieprawidłowe przygotowanie pacjenta do badania (nie odstawienie niektórych leków, o ile to było możliwe, może skutkować obniżoną czułością badania; niezastosowanie diety wpływa na wychwyty radioznacznika w sercu i narządach sąsiednich i może wpływać na dokładność badania),
- b) niewystarczający poziom wysiłku: Brak uzyskania podczas testu wysiłkowego co najmniej 85% określonej przez wiek i płeć maksymalnej akcji serca zmniejsza czułość badania w wykrywaniu choroby niedokrwiennej. U takich pacjentów zalecane jest wykonanie próby farmakologicznej;

#### 2) techniczne:

- a) nieprawidłowe podanie radiofarmaceutyku (podanie radiofarmaceutyku poza żyłę),
- b) ruch pacjenta w trakcie akwizycji, świadomy lub nieświadomy ruch pacjenta w czasie akwizycji obrazów może być przyczyną artefaktów imitujących obecność regionalnych zaburzeń perfuzji. Konieczne jest zapewnienie pacjentowi wygodnej i stabilnej pozycji w trakcie badania. Niewielkie artefakty mogą być korygowane poprzez użycie dedykowanych programów firmowych (*motion correction*). Każde badanie powinno być ocenione pod kątem możliwości powstania tego typu artefaktów przed zwolnieniem pacjenta,
- c) nieprawidłowe opracowanie uzyskanych obrazów, nieprawidłowo dobrany filtr rekonstrukcyjny (przy rekonstrukcji tomograficznej wykonywanej metodą filtrowanej wstecznej projekcji) może spowodować znaczne obniżenie jakości uzyskanych obrazów. Filtry zbyt gładzące prowadzą do zmniejszenia kontrastu i obniżenia czułości wykrywania zmian, filtry niskogładzące utrudniają ocenę z powodu wysokiego poziomu szumu obrazie,
- d) artefakty spowodowane przez zjawisko pochłaniania promieniowania, pochłanianie promieniowania przez tkanki miękkie (klatka piersiowa, gruczoł piersiowy, przepona, tkanka tłuszczowa) może być przyczyną artefaktów - fałszywie dodatnich ubytków perfuzji. Użycie protokołu korekcji pochłaniania może zapobiegać nieprawidłowej interpretacji obrazów,
- e) wysoka aktywność pozasercowa w narządach położonych blisko serca (wątroba, pętla jelit). Ze względu na ograniczoną rozdzielczość przestrzenną gammakamer, aktywność zgromadzona w tych narządach może być dodana do aktywności w ścianie dolnej lub dolno-bocznej lewej komory serca prowadząc do wyników fałszywie ujemnych lub do nieprawidłowego znormalizowania wychwyty w całym mięśniu sercowym i braku możliwości oceny badania,
- f) niedopasowanie przekrojów tomograficznych z badania wysiłkowego i spoczynkowego. Porównywane przekroje powinny być maksymalnie dopasowane (odpowiadające sobie). Niespełnienie tego warunku skutkuje zmniejszeniem dokładności badania,
- g) nieprawidłowe wyznaczenie konturu *endocardium* przy opracowywaniu badania GSPECT. Automatyczny kontur *endocardium* może okazać się błędny, co wprowadza błędy, w ocenie objętości lewej komory oraz frakcji wyrzutowej.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W sporadycznych przypadkach wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się niewielkie nawodnienie pacjenta.

Zaleca się, aby pacjent wstrzymał się od posiłków co najmniej 4 godziny przed każdą częścią badania.

**1) badanie wysiłkowe:**

- a) u pacjentów z cukrzycą, dieta i dawkowanie insuliny w dniu badania powinno być zoptymalizowane, w celu uniknięcia hipoglikemii,
- b) przed testem wysiłkowym pacjent powinien mieć założony wenflon w celu bezpiecznego podania radiofarmaceutyku na szczycie obciążenia,
- c) jeżeli jest to możliwe, wskazane jest odstawienie leków kardiologicznych (beta blokerów, nitratów, blokerów kanału wapniowego), ponieważ wpływają one na częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze. Decyzja o przerwaniu podawania leków powinna być podjęta przez lekarza kierującego na badanie. Przerwa powinna optymalnie wynosić 5 półokresów biologicznego trwania leków,
- d) dwanaście godzin przed badaniem pacjent powinien wstrzymać się od napojów (kawa, herbata, cola), pokarmów (czekolada) i leków zawierających kofeinę oraz od leków zawierających metyloksantynę, które są antagonistami adenozyliny – żeby w razie potrzeby mieć możliwość zastąpienia testu wysiłkowego obciążeniowym testem farmakologicznym;

**2) obciążeniowe testy farmakologiczne****a) wazodylatatory:**

- dwanaście godzin przed badaniem pacjent powinien wstrzymać się od napojów (kawa, herbata, cola), pokarmów (czekolada) i leków zawierających kofeinę.
- leki zawierające metyloksantynę powinny być odstawione co najmniej 12 godzin przed badaniem (a w przypadku leków długodziałających – 36 godzin),

**b) preparaty adrenergiczne (dobutamina):**

- leki, które mogą wpłynąć na chronotropową odpowiedź serca na stymulację adrenergiczną (np. beta blokery) należy, o ile jest to możliwe, przestać zażywać przed badaniem.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego bezpośrednio po zastosowaniu procedury.

Wyniki badania mają bardzo szeroko udokumentowaną wartość prognostyczną: Prawidłowy wynik badania perfuzji mięśnia sercowego w spoczynku i w wysiłku identyfikuje pacjentów

niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego (śmierć sercowa lub zawał dotyczy <1% pacjentów), czyli praktycznie wyklucza chorobę niedokrwinną serca. Nieprawidłowy wynik badania w wysiłku lub w spoczynku i w wysiłku identyfikuje pacjentów zwiększonego ryzyka i powinien skłonić lekarza prowadzącego, w zależności od występujących objawów klinicznych, do wdrożenia bądź modyfikacji leczenia farmakologicznego lub do skierowania na badania inwazyjne pod kątem ew. rewaskularyzacji mięśnia sercowego.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Annals of the ICRP. Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1988;
- 2) Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998;
- 3) Annals of the ICRP. Publication 106. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Elsevier Ltd 2009;
- 4) Boyne TS, Koplán BA, Parsons WJ, i wsp. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 270-4;
- 5) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, i wsp. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002, 105: 539-42;
- 6) Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, i wsp. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 201–12;
- 7) Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, i wsp. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation* 1999; 100: 2140-5;
- 8) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-40;
- 9) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, i wsp. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998; 97: 535-43;
- 10) Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, i wsp. CF/ ASNC/ ACR/ AHA/ ASE/ SCCT/ SCMR/ SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *Circulation* 2009; 119: e561-87;
- 11) Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, i wsp. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 855–97;
- 12) Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hansen CL, i wsp. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Stress protocols and tracers (2009). [www.asnc.org](http://www.asnc.org) ;
- 13) Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, i wsp. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 941–73;
- 14) Kiat H, Van Train KF, Maddahi J, i wsp. Development and prospective application of quantitative 2-day stress-rest Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile SPECT for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 1990; 120: 1255-66;

- 15) Maes AF, Borgers M, Flameng W, i wsp.. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 62-8;
- 16) Marzullo P, Sambucetti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. J Nucl Med 1992; 33: 1925-30;
- 17) Miller DD, Younis LT, Chaitman BR, Stratmann H. Diagnostic accuracy of dipyridamole technetium-99m-labeled sestamibi myocardial tomography for detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1997; 4: 18-24;
- 18) Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, i wsp. . Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. Curr Probl Cardiol 2007; 32: 375-410;
- 19) Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1999; 6: 252-6;
- 20) Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, i wsp. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. Circulation 1994; 89: 615-22;
- 21) Tilkemeier PL, Cooke CD, Grossman GB, I wsp. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Standardized reporting of radionuclide myocardial perfusion and function (2009). www.asnc.org ;
- 22) Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, i wsp. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 261-91;
- 23) Van Train KF, Garcia EV, Maddahi J, i wsp. Multicenter trial validation for quantitative analysis of same-day rest-stress technetium-sestamibi myocardial tomograms. J Nucl Med 1994; 35: 609-18;
- 24) Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, i wsp. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1989; 30: 301-11;
- 25) Wijns W, Kolh P, Danchin N, I wsp. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31: 2501-55;
- 26) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 27) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutykiem stosowanym do oceny perfuzji mięśnia sercowego – w Europie najczęściej, a w Polsce prawie wyłącznie – jest Tc-99m-MIBI. Po dożylnym podaniu, MIBI dyfunduje do komórek i gromadzi się w mitochondriach:

- 1) maksymalny wychwyt znacznika w mięśniu sercowym występuje w 10-15 min. od podania znacznika;
- 2) godzinę po iniekcji w warunkach spoczynkowych, wychwyt w sercu wynosi ok. 1% podanej dawki; godzinę po iniekcji w warunkach wysiłkowych, wychwyt w sercu wynosi ok. 1,4% podanej dawki;
- 3) związek podlega jedynie nieznacznej redystrybucji w mięśniu sercowym (po 2 godz. od podania znacznika redystrybucja Tc-99m-MIBI jest ok. 3-krotnie mniejsza niż redystrybucja talu-201).



Farmakokinetyka i farmakodynamika Tc-99m-MIBI w organizmie ludzkim jest następująca:

- 1) stężenie Tc-99m-MIBI we krwi szybko maleje: czas półtrwania wynosi 4,3 minuty w spoczynku i 1,6 minuty po wysiłku;
- 2) po podaniu w spoczynku, początkowy wychwyty znacznika w wątrobie jest wyższy niż w mięśniu sercowym przez ok. 100 min; po podaniu w czasie wysiłku, wychwyty znacznika w mięśniu sercowym zawsze przewyższa wychwyty w wątrobie;
- 3) zarówno po podaniu w spoczynku jak i w wysiłku, wychwyty w płucach jest zawsze 2-2,5-krotnie niższy niż w sercu;
- 4) radiofarmaceutyk wydalany jest z organizmu głównie przez wątrobę (z żółcią) do jelit.

Duże gromadzenie radiofarmaceutyku w wątrobie może być przyczyną artefaktów w badaniu SPECT mięśnia serca. W celu przyspieszenia wydzielenia znacznika przez wątrobę i drogi żółciowe należy polecić badanemu spożycie tłustego posiłku przed przystąpieniem do wykonania scyntygrafii (po podaniu radiofarmaceutyku). Podanie płynów przyspiesza pasaż jelitowy radiofarmaceutyku.

## 2. Dane dozymetryczne.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [na podst. Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998].

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Nerki	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Jelito grube	0,024	0,031	0,05	0,079	
Jelito cienkie	0,015	0,018	0,029	0,045	0,08
Ślinianki	0,014	0,017	0,022		
Wątroba	0,011	0,014	0,021	0,03	0,052
Pęcherz moczowy	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>	<b>0,028</b>	<b>0,053</b>

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

Tc-99m-MIBI

W badaniach perfuzji mięśnia sercowego stosuje się chlorek talu Tl-201 lub znaczniki znakowane technetem Tc-99m: Tc-99m-metoksyizobutyloizonitryl i Tc-99m-tetrofosmina).

W Polsce aktualnie stosowany jest preparat Tc-99m-MIBI.

### Izotop:

Technet Tc-99m

### Preparat:

MIBI (metoksyizobutyloizonitryl)

### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów MIBI do znakowania technetem-99m.

### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora molibdenowo-technetowego, nie wymaga rutynowej analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

Okresowo można, a w przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku należy, wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy zestawów MIBI (która powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej) - lub zastosować inną uznaną metodę pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną radiofarmaceutyku.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

Dla odróżnienia przejściowego niedokrwienia wywołanego wysiłkiem od trwałych ubytków perfuzji, wymagane są dwa oddzielne podania radiofarmaceutyku: w warunkach testu wysiłkowego lub farmakologicznego i w warunkach spoczynkowych. Uwzględniając 6-godzinny okres fizycznego czasu półtrwania Tc-99m, odstęp czasowy pomiędzy badaniami powinien wynosić 24-48 godzin. Dwudniowy protokół badania może być zastąpiony protokołem 1 dniowym. Wartość diagnostyczna protokołu jedno-dniowego jest taka sama.

##### **1) Testy Obciążeniowe Towarzyszące Badaniu:**

Przed rozpoczęciem testu wysiłkowego lub farmakologicznego testu obciążeniowego, musi być przeprowadzony wywiad dotyczący aktualnego stanu klinicznego pacjenta oraz musi być wykonany wyjściowy zapis EKG i pomiar ciśnienia tętniczego. Stan kliniczny, ciśnienie tętnicze krwi oraz EKG (ocenywane zwłaszcza pod kątem istotnych zmian w ST i wystąpienia arytmii), muszą być kontrolowane przez cały czas trwania testu oraz po jego zakończeniu. Obserwacje te kończy się po uzyskaniu powrotu do stanu wyjściowego (nie wcześniej niż przed upływem 5 min).

##### **a) test wysiłkowy:**

test wykonywany jest na ergometrze rowerowym ze stopniowanym co 3 min obciążeniem wzrastającym o 25 lub 50 W, lub na bieżni wg jednego z dostępnych protokołów (protokół Bruce'a, zmodyfikowany protokół Bruce'a, protokół Naughtona). Pożądanym jest osiągnięcie 85% przewidzianego wiekiem limitu tętna. Należy ściśle przestrzegać wskazań Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących zakończenia lub wcześniejszego przerwania testu,

##### **b) test z dipyridamolem:**

- 0,14mg/kg/min podawane w ciągu 4 min (całkowita dawka: 0,56mg/kg) w infuzji lub stopniowanej iniekcji dożylniej,
- 2-4min po zakończeniu podania dipyridamolu – podanie Tc-99m-MIBI;

Uwaga: w trakcie wykonywania testu z dipyridamolem musi być dostępna aminofilina, Podaje się ją w przypadkach wystąpienia silnych objawów ubocznych po podaniu dipyridamolu (zwłaszcza bóle stenokardialne) i po iniekcji radiofarmaceutyku. Dawka: 100-12 mg (1-2mg/kg); ewentualnie można powtórzyć tę dawkę po 3 min,

##### **c) test z adenozyną:**

- 0,14mg/kg – podanie w infuzji dożylniej przez 6 min (3 min przed iniekcją radiofarmaceutyku i 3 min po),

Najistotniejsze powody wcześniejszego zakończenia infuzji: istotny spadek ciśnienia (<90mmHg), wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub trzeciego stopnia, zawroty głowy, silny ból w klatce piersiowej z towarzyszącymi zmianami niedokrwienymi w EKG ( $\geq 2$  mm obniżenie ST),

##### **d) test z dobutaminą:**

- podawanie w infuzji dożylniej,

- można zastosować jeden z opublikowanych protokółów – polecany protokół polega na stopniowanej infuzji zwiększających dawek dobutaminy: test rozpoczyna się od podawania 5-10µg/kg/min, następnie co 3 min dawka jest zwiększana o 5-10µg/kg/min, maksymalna dawka wynosi 40µg /kg/min.

Pożądane jest osiągnięcie 85% przewidzianego wiekiem limitu tętna. Powody wcześniejszego zakończenia testu – jak w teście wysiłkowym.

Uwaga: u niektórych pacjentów może wystąpić konieczność zastosowania atropiny w celu zwiększenia odpowiedzi chronotropowej (częstości serca) na dobutaminę – u chorych tych atropinę podaje się w iniekcji dożylniej, w dawce 0,25-1mg.

## 2) **Podawana Radioaktywność i Sposób Podania**

Stosowane są dwa protokoły badania: dwu-dniowy lub jedno-dniowy:

- a) w protokole 2-dniowym: jednego dnia wykonuje się rejestrację obrazów po podaniu radiofarmaceutyku w warunkach spoczynkowych, a innego dnia wykonuje się rejestrację obrazów po podaniu kolejnej dawki radiofarmaceutyku podczas testu wysiłkowego lub farmakologicznego. W protokole 2-dniowym, dawka radiofarmaceutyku dla standardowego pacjenta wynosi do 800MBq na iniekcję [aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia MZ z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej],
- b) w protokole 1-dniowym, pacjentowi podaje się dawkę Tc-99m-MIBI o radioaktywności około 400MBq w trakcie testu wysiłkowego lub farmakologicznego, a następnie wykonuje się badanie SPECT. Po ok. 3-4 godz., od zakończenia testu wysiłkowego/farmakologicznego podaje się 3-krotnie większą dawkę Tc-99m-MIBI w warunkach spoczynku i wykonuje się drugie badanie SPECT. W celu uzyskania łącznej dawki zbliżonej do protokołu 2-dniowego, pierwsza dawka radiofarmaceutyku dla standardowego pacjenta nie powinna przekroczyć 400MBq (wówczas druga nie przekracza 1200MBq);

### Uwagi:

- *iniekcja w warunkach testu wysiłkowego* - zawsze przez wcześniej założony wenflon,
- *iniekcja w warunkach spoczynkowych* - w protokole 1-dniowym: przez wenflon założony na początku badania,
- *iniekcja w warunkach spoczynkowych* - może być poprzedzona podaniem nitrogliceryny, szczególnie w badaniach wykonywanych w celu określenia żywotności mięśnia sercowego;

## 3) **Akwizycja Danych Scyntygraficznych.**

- a) **odstęp czasowy** między podaniem radiofarmaceutyków znakowanych Tc-99m a początkiem rejestracji:
  - w *teście spoczynkowym*: 30-60 minut,
  - w *teście wysiłkowym*: 15-60 minut,

Uwaga: badanie może być wykonane później, jeśli radioaktywność w rzucie wątroby jest duża i może być przyczyną artefaktów.

- b) **ułożenie pacjenta:** na plecach, lewa ręka lub obie ręce za głowę; bez odzieży zawierającej metalowe elementy w polu widzenia gammakamery; kobiety – bez bielizny wpływającej na ułożenie piersi,  
Gamma-kamera: SPECT lub SPECT-CT,
- c) **kolimator:** niskoenergetyczny (140keV): wysokiej rozdzielczości (preferowany) lub ogólnego stosowania,

- d) **preferowany kąt obrotu 1- lub 2-głowicowej kamery SPECT:** 180° (RAO-45° - LPO-135°). **Liczba projekcji** (dla kąta obrotu 180°): 60-64 - preferowana lub 30-32,
  - e) **rozmiar matrycy obrazowej i zoom/rozmiar piksela:** 64x64; zoom możliwie duży, ale przy pewności, że obraz całego serca zmieści się w każdej projekcji w polu widzenia gammakamery,
  - f) **czas rejestracji jednej projekcji:** ok. 20-25 sek. (może być też wyznaczany indywidualnie dla danego pacjenta po uprzednim zbadaniu statystyki zliczeń; może być skrócony w przypadku drugiej rejestracji w protokóle 1-dniowym), ogólna zasada: maksymalny czas rejestracji nie powinien przekroczyć 30 min ze względu na możliwość poruszenia się pacjenta,
  - g) **inne parametry akwizycji:** jeśli system komputerowy umożliwia wykonywanie akwizycji bramkowanej sygnałem EKG, należy ją wykonywać u pacjentów, u których nie występuje nasilona arytmia (akwizycja w 8-16 przedziałach czasowych w czasie cyklu serca).
- 4) **Rekonstrukcja Danych Tomograficznych.**  
Aktualnie dostępne są 2 główne kategorie metod rekonstrukcji tomograficznej: analityczne (filtrowana wsteczna projekcja, ang. FBP) i iteracyjne (IM).
- a) FBP jest metodą szybką, jednakże nie uwzględniającą korekcji pochłaniania i rozproszenia promieniowania podczas rekonstrukcji. W przypadku stosowania FBP, firmowe pakiety rekonstrukcji są wyposażone w filtry zoptymalizowane dla określonego badania serca u typowego pacjenta; filtr rekonstrukcyjny może być dalej optymalizowany dla danego systemu, protokołu i pacjenta na drodze odpowiednich badań fantomowych zweryfikowanych klinicznie,
  - b) IM umożliwiają korekcję efektów fizycznych: zjawiska pochłaniania i, rozproszenia, czy odpowiedzi kolimatora. Jednakże, w IM nie jest zdefiniowana liczba iteracji, po których uzyskany obraz należy uznać za końcowy (najczęściej przyjmuje się, że w metodzie iteracyjnej MLEM stosuje się 10-15 iteracji, a w metodzie OSEM – 2 iteracje);
- W przypadku dostępności obu metod, wybór należy dopasować do firmowych pakietów obliczeniowych zainstalowanych w systemie komputerowym dla badań serca SPECT/GSPECT. (wynik badania danego pacjenta musi być uzyskany tą samą metodą rekonstrukcji, jaka była zastosowana przy tworzeniu bazy wyników prawidłowych dostarczonych w pakiecie).
- 5) **Korekcja Pochłaniania Promieniowania.**  
Stosowanie korekcji pochłaniania promieniowania wymaga sprawdzenia map współczynników osłabiania promieniowania. W przypadku stwierdzenia artefaktów należy zrezygnować ze stosowania korekty pochłaniania promieniowania.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

### 1) **Reorientacja Przestrzenna:**

Zrekonstruowane warstwy klatki piersiowej, za pomocą gotowych algorytmów geometrycznych (rzadko wymagających manualnej korekcji) należy zrotować tak, aby obraz mięśnia lewej komory (LK) prezentowany był w postaci warstw poprzecznych do długiej osi LK; Ułatwia to interpretację wyniku badania. Po uzyskaniu przekrojów poprzecznych do długiej osi LK (od koniuszka do podstawy lewej komory), standardowo tworzy się prostopadłe do nich przekroje pionowe LK, uwidaczniające wychwyty radiofarmaceutyku w ścianie przedniej, koniuszku i ścianie dolnej oraz przekroje poziome, uwidaczniające wychwyty w przegrodzie, koniuszku i ścianie bocznej;

## 2) Ocena Perfuzji:

### a) ocena jakościowa:

przed przystąpieniem do interpretacji obrazów, należy zidentyfikować artefakty w obrazach serca, które mogą być wynikiem:

- poruszenia się pacjenta w czasie badania,
- osłabienia promieniowania imitującym ubytek perfuzji (zwłaszcza przez sutek gruczoł piersiowy u kobiet i przeponę u mężczyzn),
- wysokiej aktywności w strukturach pozasercowych sumującej się z aktywnością w sercu.

Podstawowym typem analizy obrazów SPECT jest jakościowa ocena mięśnia LK, oparta na wizualnej analizie wszystkich przekrojów. Porównywane przekroje tomograficzne z badania wysiłkowego i spoczynkowego powinny być maksymalnie dopasowane (odpowiadające sobie). Jeżeli stosowano korekcję zjawiska pochłaniania ocenione powinny być zarówno obrazy bez korekcji jak i z korekcją

W celu ułatwienia oceny jakościowej - dla zintegrowania informacji uzyskiwanej w poszczególnych przekrojach - dodatkowo stosuje się prezentację perfuzji mięśnia LK w postaci dwóch zbiorczych map *bull's-eye* (mapy uzyskanej w warunkach spoczynkowych i w warunkach testu wysiłkowego).

Zaleca się przeprowadzanie oceny perfuzji w modelu segmentarnym, stosując podział mięśnia LK na standardowych 17 segmentów i posługiwanie się standardowym nazewnictwem segmentów (Cerqueira, Circulation 2002).

Parametry perfuzji oceniane w badaniu:

- lokalizacja i rozległość obszaru(ów) o upośledzonym wychwycie znacznika,
- nasilenie upośledzenia wychwyty w tych obszarach (łagodnie obniżony, umiarkowanie obniżony, znacznie obniżony, brak wychwyty),
- rodzaj upośledzenia wychwyty (ubytki całkowicie przejściowe, częściowo przejściowe, trwałe).

Jeżeli rekonstrukcja obrazów uwzględniała korektę zjawiska pochłaniania promieniowania, należy ocenić scyntygrafy z korekcją i bez korekcji zjawiska pochłaniania.

Uwaga: Rutynowa ocena obrazów uwzględniających korektę osłabiania promieniowania wymaga doświadczenia w tym zakresie.

### b) ocena ilościowa (ocena dodatkowa, jeśli dostępna):

w SPECT niemożliwe jest przeprowadzenie prawdziwie ilościowej (bezwzględnej) oceny stężenia radioznacznika w tkance. Ograniczenia te wynikają ze zjawisk fizycznych zaburzających proces akwizycji danych

(zjawiska pochłaniania i rozproszenia promieniowania, rozdzielczości kolimatorów).

Mapy *bull's-eyes* umożliwiają dokonywanie 'ilościowej' (normatywnej) oceny badań poprzez ich cyfrowe porównanie z mapami uzyskanymi u osób zdrowych: wielkość obszaru ubytku to liczba pikseli mapy (wyrażona procentowo) o wychwycie poniżej dolnego progu normy. Mapy prawidłowe można utworzyć samodzielnie z uśrednienia map *'bull's-eye'* uzyskanych dla osób z małym prawdopodobieństwem CHNS.

Zalecana ocena perfuzji w modelu segmentarnym (podział mięśnia LK na 17 segmentów) umożliwia dokonywanie „półilościowej” oceny badań poprzez zastosowanie 5-stopniowej skali wychwyty w segmencie (0-prawidłowy, 1-łagodnie obniżony, 2-umiarkowanie obniżony, 3-znacznie obniżony, 4-brak gromadzenia );

## 3) Dane z Badania *GSPECT*

Zaleca się korzystanie z dostępnych, komercyjnych pakietów analizujących badania GSPECT. Pakiety te pozwalają na ocenę objętości (ESV, EDV) i frakcji wyrzutowej (EF) lewej komory oraz ocenę regionalnej kurczliwości i grubienia mięśnia lewej komory. Wyniki te uzyskiwane są w oparciu o algorytmy automatycznego określania konturów *endocardium* i *epicardium*. Każdy wynik uzyskany w oparciu o algorytmy automatyczne wymaga kontroli.

wzrokowej na wszystkich przekrojach lewej komory w fazie skurczu i rozkurczu. Nieprawidłowy kontur należy skorygować manualnie, o ile to możliwe, lub odstąpić od obliczania parametrów hemodynamicznych.

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Należy podkreślić, że podstawą interpretacji wyników badań jest jakościowa (wizualna) ocena wychwytu radiofarmaceutyku w poszczególnych przekrojach mięśnia lewej komory serca i ew. na zbiorczych mapach perfuzji typu *bull's-eye*.

### **1) wykładniki niedokrwienia:**

upośledzone gromadzenie MIBI w warunkach testu wysiłkowego/farmakologicznego przy prawidłowym gromadzeniu w warunkach spoczynkowych („ubytek przejściowy”), odpowiada niedokrwieniu indukowanemu obciążeniem i wiąże się ze zwężeniem naczynia zaopatrującego w krew dany region miokardium. Nieprawidłowe (ale większe niż w fazie wysiłkowej) gromadzenie radiofarmaceutyku w warunkach spoczynkowych („ubytek częściowo przejściowy”), świadczy o krytycznym zwężeniu naczynia, upośledzającym również przepływ spoczynkowy, i/lub z obecnością martwych kardiomiocytów w danym regionie.

W europejskich wytycznych dotyczących rewaskularyzacji, wskazaniem klasy I B jest udokumentowany duży obszar niedokrwienia (>10% LK) [Wijns 2010]; wskazanie to oparto głównie na ocenie niedokrwienia za pomocą półilościowej analizy badań SPECT.

Sumaryczny wskaźnik niedokrwienia (Summary Stress Score, SSS) ma istotne znaczenie prognostyczne: im większe upośledzenie perfuzji w fazie wysiłkowej, tym większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.  $SSS \leq 3$  (5% mięśnia LK) identyfikuje pacjentów niskiego ryzyka (śmiertelność sercowa <1% rocznie).

### **2) wykładniki żywotności:**

podstawowym kryterium oceny żywotności mięśnia sercowego jest ocena gromadzenia radiofarmaceutyku w fazie spoczynkowej i teście wysiłkowym: obecność całkowicie przejściowych ubytków w gromadzeniu radiofarmaceutyku oznacza całkowicie zachowaną żywotność kardiomiocytów; ubytek częściowo przejściowy wskazuje, że przynajmniej część tkanki w regionie ma zachowaną żywotność. Obszar zmniejszonego wychwytu znacznika o takim samym nasileniu w warunkach testu wysiłkowego, jak i w warunkach spoczynkowych („ubytek trwały”) odpowiada bliźnie. Nie należy jednak jednoznacznie wiązać obszarów trwałego upośledzonego gromadzenia MIBI o małym-średnim nasileniu z nieodwracalnym uszkodzeniem miocytów w danym regionie. Doświadczalnie wykazano, że obszary takie mogą mieć zachowaną żywotność, wykazując poprawę kurczliwości po rewaskularyzacji serca.

Jeżeli na potrzeby oceny żywotności diagnostyka została uproszczona do badania wyłącznie spoczynkowego (ew. po podaniu nitrogliceryny), należy zastosować progową metodę oceny. Przyjmuje się, że w dysfunkcyjnych segmentach gromadzenie radiofarmaceutyku powyżej 50-60% maksymalnego gromadzenia wskazuje na zachowaną żywotność miokardium.

### **3) ocena badań wykonanych techniką GSPECT:**

GSPECT zapewnia uzyskanie liczbowych wartości objętości i frakcji wyrzutowej lewej komory oraz ocenę regionalnej kurczliwości lewej komory; wartości te mają szeroko zweryfikowaną wartość prognostyczną

Łączna ocena wyników perfuzji i funkcji:

- a) ułatwia identyfikowanie artefaktów spowodowanych osłabieniem promieniowania i zwiększa swoistość badań SPECT (wykazanie zachowanej kurczliwości/grubienia *myocardium* w obszarze trwałego upośledzenia perfuzji wskazuje na osłabienie promieniowania przez gruczoł piersiowy lub przeponę a nie na bliźnię niepełnościenną),
- b) poprzez identyfikację zaburzeń kurczliwości/grubienia, zwiększa o 50% czułość metody w rozpoznawaniu nieprawidłowych segmentów u pacjentów z chorobą trzech naczyń, wykazujących dość równomierną perfuzję w obszarze LK,
- c) zwiększa swoistość badania SPECT w ocenie żywotności mięśnia sercowego.

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:

- a) dane personalne pacjenta,
- b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
- c) sposób rejestracji obrazów (SPECT/GSPECT),
- d) dane o przebiegu badania (zastosowane testy wysiłkowe/farmakologiczne\*),
- e) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku oraz ew. ocenę kurczliwości lewej komory\*\*,
- f) porównanie z wynikami badań poprzednich,
- g) wnioski\*\*\*;

2) **dane z przebiegu testu wysiłkowego:**

opis testu wysiłkowego powinien zawierać nazwę protokołu wysiłkowego, czas trwania wysiłku, osiągnięte (procentowo) tętno w stosunku do limitu tętna ocenionego na podstawie wieku osiągnięte maksymalne obciążenie, powód zakończenia/przerwania wysiłku.

Opis powinien zawierać interpretację próby wysiłkowej:

- a) przebieg kliniczny (ból i inne objawy - np. duszność, zawroty głowy, spadek lub inna nieprawidłowa reakcja ciśnienia na wysiłek, tolerancja wysiłku),
- b) wynik elektrokardiograficzny (ew. obniżenie odcinka ST w czasie wysiłku i po jego zakończeniu, zaburzenia rytmu i przewodzenia);

3) **dane z przebiegu obciążeniowego testu farmakologicznego:** dawka i sposób podania farmaceutyków, reakcja tętna i ciśnienia tętniczego, inne objawy kliniczne (ból, duszność, zaczerwienienie skóry, wzmożona potliwość), informacja o powodach przerwania podawania farmaceutyku, o ew. dawce aminofiliny/teofiliny, ew. zaburzeniach rytmu i przewodzenia;

\*\* Informacje dotyczące rozkładu znacznika w sercu powinny zawierać opis miejsca ubytku (ściana i segment/ty lewej komory), stopnia nasilenia ubytku, rodzaju ubytku (całkowicie przejściowy, częściowo przejściowy, trwały). Jeżeli badanie zostało wykonane techniką bramkowaną (GSPECT), należy podać wartość frakcji wyrzutowej lewej komory, wielkość EDV i ESV oraz ew. ocenić regionalną kurczliwość i związek pomiędzy regionalną kurczliwością mięśnia i zaburzeniami perfuzji.

\*\*\* Informacje uzyskane z badania powinny być połączone z danymi klinicznymi w celu przedstawienia ostatecznej interpretacji wyników. Jeżeli ze strony lekarza kierującego oczekiwane jest odniesienie się do funkcjonalnej istotności zmian w naczyniach wieńcowych, można skomentować możliwość powiązania ew. zmian perfuzji z typowymi obszarami unaczynienia mięśnia lewej komory przez główne tętnice wieńcowe. Raport powinien być

zakończony związłym wnioskiem z przeprowadzonego badania, ewentualnie sugerującym dalsze postępowanie z pacjentem.

Do wyniku dla celów poglądowych powinny być dołączone wybrane obrazy (w formie wydruków bądź na nośnikach CD/DVD). Obrazy powinny prezentować jednoznacznie odpowiadające sobie przekroje w spoczynku i w wysiłku. Na przekrojach i ew. obrazach perfuzji typu ‘bull’s-eyes’, warunki uzyskania obrazów (wysiłek, spoczynek) oraz poszczególne ściany mięśnia lewej komory powinny być jednoznacznie opisane.

## **50. Scyntygrafia puli krwi w wątrobie**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: różnicowanie naczyniaka od innego typu zmian ogniskowych w wątrobie.

### **2. Autorzy.**

lek. K. Kalita, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Diagnostyka naczyniaka jamistego wątroby.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Naczyniak jamisty jest najczęstszym łagodnym nowotworem wątroby oraz drugą co do częstości występowania (po przerzutach nowotworowych) zmianą ogniskową wątroby. Zwykle jest zmianą pojedynczą, ale w 11-33% przypadków bywa wielogniskowy [8,12,15]. Większość naczyniaków jest mała i asymptomatyczna. Zmiany o wielkości powyżej 4cm są klasyfikowane jako „olbrzymie” i mogą dawać objawy dyskomfortu w jamie brzusznej.

Naczyniaki zbudowane są z mnogich, pokrytych śródbłonkiem i wypełnionych krwią kanałów naczyniowych. Z powodu takiej budowy histologicznej biopsja, będąca złotym standardem w ocenie zmian ogniskowych, w przypadku naczyniaka jest niewskazana.

Wykrywaniu naczyniaków służą nieinwazyjne procedury diagnostyczne takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i scyntygrafia puli krwi w wątrobie. Ultrasonografia jest czułą lecz mało swoistą metodą wykrywania naczyniaków [15]. Typowy obraz naczyniaka w USG to owalna, hyperechogeniczna, dobrze ograniczona zmiana. USG- Doppler uwidacznia obwodowo położone odżywcze naczynia obok zmiany. Cechy te jednak są niespecyficzne i mogą być widoczne w innych guzach łagodnych i złośliwych. Ponadto duże naczyniaki pokazują się jako atypowe zmiany w USG, z obszarami mieszanej echogeniczności.

Tomografia komputerowa prawidłowo wykrywa ok. 55-79% naczyniaków [12,15]. W TK są to hypodensyjne zmiany z silnym obwodowym wzmocnieniem kontrastowym w fazie tętnicznej, które utrzymuje się w późniejszych fazach. Ograniczenia swoistości tej metody związane są z faktem, że ok. 30% naczyniaków ma nietypowe wzmocnienie (w efekcie szkliwienia i włóknienia), a w małych naczyniakach efekt wzmocnienia może być opóźniony.



W rezonansie magnetycznym w obrazach T1-zależnych naczyniaki są izo- lub hipointensywne. W obrazach T2-zależnych naczyniaki są silnie hiperintensywne. W badaniu ze środkiem kontrastującym wykazują obwodowe, ogniskowe wzmocnienie. Rezonans magnetyczny jest skuteczny w detekcji niewielkich zmian, lecz również mało specyficzny, gdyż ok. 5% złośliwych guzów ma podobne wzmocnienie jak naczyniak [10,15]. Szczególnym walorem scyntygrafii puli krwi w wątrobie jest jej bardzo wysoka swoistość, która wynosi 98-100% (pojedyncze przypadki wyników fałszywie dodatnich mogą dotyczyć angiosarcomy, przerzutów raka płuca bądź jelita) [8,15]. Czułość metody zależy natomiast od wielkości naczyniaka. W przypadku zmian większych od 2cm, czułość badania SPECT sięga 95% [8]. Czułość metody scyntygraficznej w wykrywaniu małych naczyniaków jest zdecydowanie mniejsza. W badaniu SPECT ocenia się ją na 40-60% dla zmian o średnicy 1-2 cm. Ze względu na ograniczoną rozdzielczość obrazowania scyntygraficznego, nie zaleca się tej metody do diagnostyki naczyniaków o średnicy poniżej 1cm.

Przydatność scyntygrafii planarnej jest natomiast ograniczona – czułość w wykrywaniu zmian o średnicy 2-3cm. szacuje się na około 50%.

Trudności diagnostyczne mogą pojawić się też, niezależnie od zastosowanej techniki badania, w przypadku dużych naczyniaków, które uwidaczniają się czasem jako „ogniska gorące, niehomogenne” (niejednorodne zwiększenie puli krwi w ich obszarze).

Skuteczność metody scyntygraficznej zależy od lokalizacji naczyniaka. Zmiany położone w okolicy wnęki wątroby, czyli w miejscu przebiegu dużych struktur naczyniowych są trudne do wykrycia. W takich przypadkach metodą z wyboru jest technika hybrydowa SPECT/CT, która pomaga różnicować naczyniaki z pulą krwi w dużych naczyniach tej okolicy.

Scyntyografię puli krwi w wątrobie wykonuje się stosując metodę znakowania erytrocytów pacjenta „in vivo” - w krwiobiegu.

Metoda „in vivo” znakowania krwinek czerwonych:

Jonny technetowe otrzymywane z generatora molibdenowo-technetowego występują w niereaktywnej formie zawierającej technet-99m na +7 stopniu utlenienia. Aby mógł on się połączyć z łańcuchem beta hemoglobiny musi być zredukowany do niższych wartości (+4). Reakcja redukcji zachodzi przy udziale jonów cyny II ( $\text{Sn}^{2+}$ ). Odpowiednią ilość cyny II (2-4mg) zawierają stosowane do znakowania krwinek preparaty, np. ANGIOCIS, pyrofosforany. Preparat podajemy pacjentowi dożylnie, a po 15-20 minutach, również tą drogą wskrzykujemy 740-925 MBq (20-25mCi) nadtechnecjanu sodu ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ). Po kilku minutach technet wiąże się z krwinkami, a łożysko naczyniowe zostaje równomiernie wyznakowane, na kilka godzin.

Jeżeli rejestrację sekwencji obrazów w formie dynamicznej rozpoczyna się w momencie iniekcji radiotechnetu, naczyniak w tej wczesnej – perfuzyjnej fazie badania, może nie uwidocznić się lub wykazywać niższą aktywność niż pozostały miąższ wątroby. W późniejszej fazie, po upływie około 20 minut, również po godzinie, 2 lub nawet 4, naczyniak ujawnia się jako „ognisko gorące”. Ten klasyczny objaw naczyniaka, czyli „perfusion/blood pull mismatch” pozwala niekiedy odróżnić go od niektórych innych, dobrze unaczynionych zmian w wątrobie (np. raka wątrobowo-komórkowego) wykazujących wzmożoną perfuzję w fazie wczesnej i zwiększone gromadzenie w fazie później [12].

Zaleca się, aby w przypadkach wątpliwych wyniki badania scyntygraficznego porównywać z badaniami przeprowadzonymi innymi technikami obrazowymi (USG, TK, MR). Jeżeli w dwóch z czterech technik obrazowania wystąpią cechy charakterystyczne dla naczyniaka, przemawia to za rozpoznaniem naczyniaka.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (poprzez podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19], stosowanie krwinek czerwonych znakowanych technetem-99 (in vitro) nie wymaga przerywania karmienia piersią pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu).

Dla pewności można zalecić pominięcie jednego karmienia (przerwa 4-godzinna).

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym (LEHR), równoległotworowym, dostosowana do wykonywania badań SPECT lub gamma kamera typu SPECT/CT.

Okno energetyczne: 140keV ± 10%.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww., pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

#### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

#### **13. Możliwe źródła błędów.**

Aktywność widoczna w naczyniach położonych w okolicy wnęki wątroby oraz rzadziej, w miedniczkach nerek, może na obrazach puli krwi wyglądać podobnie jak naczyniak (wskazane zastosowanie techniki SPECT/CT).

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Metalowe akcesoria odzieży pacjenta w obszarze podlegającym obrazowaniu (jama brzuszna) mogą utrudniać zaobserwowanie miejsc zwiększonej puli krwi;

W trakcie akwizycji badania techniką SPECT, nawet nieznaczne ruchy pacjenta mogą wpływać na obniżenie jakości rejestrowanego obrazu;

W przypadku wykonywania badania SPECT/CT, zmiana ułożenia pacjenta między akwizycją scyntygraficzną i tomograficzną, może uniemożliwić prawidłowe nałożenie obrazów.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent nie wymaga przygotowania.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, ani pielęgniarskiego, po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) ACR SNM-SPR- Practice Guideline for the Performance of Liver and Spleen Scintigraphy, Revised 2010;
- 2) LSUHSC Shreveport Radiology Department Hepatic blood pool imaging; Proc 18.8.3.1, <http://www.sh.lsuhs.edu/raddept/pdf/sec18/Rad%20Proc%2018.8.3.1.pdf>;

- 3) Armas RR, Thakur ML, Gottschalk A. A simplified method of selective spleen scintigraphy with Tc-99m-labeled erythrocytes: clinical applications. Concise communication. *J Nucl Med.* 1980, 21 (5): 413-6;
- 4) Armaghan Fard-Esfehani MD; Mojgan Nazar- Ahari MD; Majid Assadi MD; Mohsen Saghari MD, Mohammad Eftekhari MD, Babak Fallahi MD, Davood Beiki PhD; Takaver Abbas PhD. Role of Tc-99m RBC scintigraphy in specific diagnosis of liver hemangioma. Article N° AJ32-7 Year 8, 2006; Number 32;
- 5) M.W.Artico,P.D.Sobic-Saranovic,S.M.Perisic-Savic.V.M Stojakvic. Tc-m99-red Blood Cells SPECT and planar scintigraphy in diagnosis of hepatic hemangiomas. *Acta Chirurgica Jugoslavica*, 2008; 55(4): 23-26;
- 6) Fabio Esteves, M.D. Liver RBC / Hepatic Hemangioma Imaging. NM protocol of Emory University Department. 2006; <http://www.radiology.emory.edu/>;
- 7) Gorenberg M, Sopov W, Groshar D. Growing hepatic cavernous hemangioma demonstrated by Tc-99m red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2000 Jul; 25(7): 511-3;
- 8) Samir Khraisat, MD, MSc (Nuclear Medicine), Hussam Al-Kaylani, MD, MSc (Nuclear Medicine). Diagnostic value of 99mTc-Labeled red blood cell single photon emission tomography for the diagnosis of liver hemangiomas. *JRMS* June 2006; 13(1): 9-14;
- 9) Landor M, Petrozzo P. Images in clinical medicine. Hepatic hemangioma. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16; 342(11): 791;
- 10) P.Małkowski, A.Cieszanowski, Ł. Ostrowski, J. Różga, M. Elwertowski, W. Patkowski, K.Zieniewicz, D.Wasiak, M. Kosieradzki, M. Gołębiowski. Łagodne pierwotne guzy wątroby: naczyniak, ogniskowy przerost guzkowy, gruczolak - rozpoznanie i leczenie. *Hepatologia*; 11: 63-70;
- 11) Dr Michael McBain, Dr Yuranga Weerakkody. Hepatic haemangioma. <http://radiopaedia.org/articles/hepatic-haemangioma>;
- 12) Yılmaz Mustafa, Derebek Erkan, Dicle Oğuz, Değirmenci Berna, Sayit Elvan, Çapa Gamze, Bekiş Recep, Durak Hatice.. Evaluation of hepatic hemangioma with technetium-99m RBC scintigraphy: A review of 74 cases with liver masses. 2000; 11 (1): 61-68;
- 13) Srinivasa R Prasad, MD Professor, Department of Radiology, MD Anderson Cancer Center, University of Texas Medical School at Houston . Cavernous Liver Hemangioma Imaging;
- 14) <http://emedicine.medscape.com/article/364860-overview>
- 15) Henry D. Royal, MD; Manuel L. Brown, MD; David E. Drum, MD; Conrad E. Nagle, MD; JamesM. Sylvester, MD; Harvey A. Ziessman, MD “Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Hepatic and Splenic Imaging 3.0” *SNM Procedure Guidelines Manual*; 2003: 53-57;
- 16) Jac D. Scheiner MD, Kevin J. Donohoe MD, Joint Program in Nuclear Medicine Imaging Work up of Hepatic Hemangiomas.1996; [http://www.med.harvard.edu/jpnm/tf96\\_97/sept10/writeup.html](http://www.med.harvard.edu/jpnm/tf96_97/sept10/writeup.html);
- 17) Schillaci O, Danieli R, Manni C, Capocchetti F, Simonetti G. Technetium-99m labeled red blood cell imaging in the diagnosis of hepatic haemangiomas: the role of SPECT/CT with a hybrid camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(7): 1011-5;
- 18) David W. Seldin, Shlomoh Simchon, Kung-Ming Jan, Shu Chien, and Philip O. Alderson. Dependence of Technetium-99m Red Blood Cell Labeling Efficiency on RedCell Surface. Charge. *J Nucl Med.* 1988; 29(10): 1710-3;
- 19) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);

- 20) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180 poz. 1325);
- 21) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia puli krwi w wątrobie** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Wyznakowana technetem pula krwi uwidacznia się w łożysku naczyniowym organizmu pacjenta. Szczególnie wysoka radioaktywność widoczna jest w dużych zbiornikach krwi, takich jak serce, główne pnie naczyniowe (m.in. aorta, żyła główna dolna) oraz narządach bogato ukrwionych jak śledziona, wątroba i nerki. Wysoka radioaktywność widoczna jest przez kilka godzin.

Wolny, niezwiązany z erytrocytami technet, występujący zwykle w niewielkich ilościach, jest wychwytywany przez tarczycę, ślinianki, błonę śluzową żołądka oraz wydzielany przez nerki i wydalany z ustroju z moczem.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy od erytrocytów znakowanych technetem-99m oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Serce	0,023	0,029	0,043	0,066	0,11
Nerki	0,018	0,022	0,036	0,057	0,11
Płuca	0,018	0,022	0,035	0,056	0,11
Wątroba	0,013	0,017	0,026	0,04	0,072
Nadnercza	0,0099	0,012	0,02	0,03	0,056
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,007</b>	<b>0,0089</b>	<b>0,014</b>	<b>0,021</b>	<b>0,039</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Nadtechneccjan (po uprzednim dożylnym podaniu rozpuszczonego w soli fizjologicznej preparatu zawierającego  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  (w ilości co najmniej 1 mg na pacjenta).

##### **Izotop:**

Roztwór nadtechneccjanu sodowego - eluat z generatora molibdenowo-technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

##### **Izotop:**

Technet-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

##### **Preparat:**

$\text{NaTcO}_4$  - eluat z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

##### **Preparatyka:**

Elucja generatora zgodnie z instrukcją jego wytwórcy.

##### **Kontrola jakości:**

Eluat uzyskany z generatora molibdenowo-technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), zgodnie z instrukcją wytwórcy generatora (zarejestrowany i dopuszczony do obrotu) nie wymaga analizy w zakresie czystości radiochemicznej, chemicznej i radionuklidowej.

W przypadku podejrzenia złej jakości eluatu można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy generatora (która powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej - monografia 0124 lub 0283:

- dla SODIUM PERTECHNETATE  $^{99m}\text{Tc}$  INJECTION odpowiednio fission lub non-fission), lub
- zastosować inną zwalidowaną metodę pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** 740–925MBq (20-25mCi),
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie preparatu zawierającego odpowiednią ilość cyny II (np. ANGIOCIS, pyrofosforany), a po 15-20 minutach dożylnie podanie nadtechnecjanu,
  - c) **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - d) **zakres obrazowania:** jama brzuszna;
- 2) Parametry akwizycji:
  - a) Akwizycja dynamiczna – opcjonalna:
    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów:** 1-5 sek. przez pierwsze 60-90 sek. po podaniu radiofarmaceutyku,
    - **projekcje:** przednia (AP);
  - b) Badanie statyczne (15 minut po podaniu nadtechnecjanu, opcjonalnie po 1–4 godz.):

Technika planarna:

    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów:** do 1000 000 – 2 000 000 zliczeń na projekcję,
    - **projekcja:** AP (ewentualnie dodatkowa – w zależności od lokalizacji zmiany);

Technika SPECT:

    - **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów:** 25 sek./obraz,
    - **projekcje:** obrazy rejestrowane w kącie pełnym, co  $6^0$  – kamery 1-głowicowe, co  $3^0$  – kamery wielogłowicowe.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

- 1) wczesne obrazy dynamiczne podlegają ocenie wizualnej bez dodatkowego przetwarzania, ewentualnie można je sumować;
- 2) obrazy statyczne zarejestrowane techniką planarną prezentowane mogą być do oceny przy różnym stopniu wysycenia obrazu i przy zastosowaniu dowolnie dobranych skal barwnych:
  - a) obrazy SPECT oceniane są po zrekonstruowaniu metodą FBP (lub iteracyjną) przy zastosowaniu odpowiednich filtrów, np. filtr Butterwortha – critical value – 0.4; power - 10.0;
  - b) obrazy SPECT/CT rekonstruowane są metodą iteracyjną z zastosowaniem korekcji rozproszenia i pochłaniania.

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

W badaniu wykonanym metodą SPECT ocenia się przekroje poprzeczne, czołowe i strzałkowe pod kątem obecności ogniska/ognisk gorących w wątrobie w miejscach podejrzanych o występowanie naczyniaka/ naczyniaków. Ogniska „zimne” przemawiają za obecnością zmian chorobowych z obniżoną o pulą krwi (np. guzy nowotworowe).

W przypadku konieczności różnicowania pomiędzy naczyniakiem a obszarem fizjologicznie podwyższonej puli krwi (np. okolice wnęki wątroby) i możliwości zastosowania aparatu hybrydowego, interpretacji podlegają nałożone na siebie obrazy SPECT/CT.

Wynik badania należy odnieść do innych wcześniej wykonanych badań obrazowych.

W niektórych sytuacjach zestawienie obrazu statycznego z sekwencją wczesnych scyntygramów dynamicznych, może posiadać dodatkowy walor różnicujący.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku powinny być dołączane wybrane obrazy scyntygraficzne (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **51. Scyntygrafia refluksu żołądkowo – przełykowego**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: wykrycie i ocena refluksu żołądkowo-przełykowego.

### **2. Autorzy.**

dr med. J. Dąbrowski, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Refluks żołądkowo-przełykowy lub jego podejrzenie.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Choroba refluksowa przełyku, występująca we wszystkich grupach wiekowych, jest przyczyną uciążliwych objawów ze strony przewodu pokarmowego i może prowadzić do poważnych powikłań zarówno w przełyku jak i w układzie oddechowym. Podstawowymi metodami służącymi do jej rozpoznania są: endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego, manometria i 24-godzinna pH-metria przełykowa.

Badanie scyntygraficzne refluksu żołądkowo-przełykowego jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną szczególnie przydatną u małych dzieci, u których zastosowanie wspomnianych testów diagnostycznych ograniczone jest koniecznością współpracy ze strony pacjenta, jest ono też praktycznie jedyną metodą umożliwiającą wykrycie aspiracji treści pokarmowej do dróg oddechowych [1-2].

W procedurze stosuje się zmieszane z mlekiem lub sokiem owocowym znakowane technetem radiofarmaceutyki, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego np. DTPA lub koloidy (siarczkowy, albuminowy) [3].

U dzieci badanie najlepiej jest przeprowadzać w porze karmienia [4]. Preferuje się ułożenie dziecka na plecach, gdyż w tej pozycji refluks występuje częściej niż w pozycji na brzuchu [5].

U osób dorosłych w trakcie akwizycji obrazów scyntygraficznych można wykonywać czynności, które poprzez zwiększenie ciśnienia śródbrzusznego, prowokują wystąpienie refluksu - próbę Valsalvy lub zaciskanie wokół tułowia opaski z manometrem.

Badanie wykonywane jest najczęściej w projekcji przedniej. Zalecany czas akwizycji sekwencyjnych obrazów scyntygraficznych (od 1 do 12 na minutę) wynosi co najmniej 60 minut (u znacznego odsetka badanych dzieci refluks pojawia się dopiero 30, a czasem nawet 60 minut po spożyciu posiłku). U części badanych przeprowadzenie badania w zalecany, tak długim okresie czasu nie jest jednak możliwe.

Większa liczba rejestrowanych obrazów umożliwia wykrycie krótszych epizodów refluksu oraz dokładniejsze określenie czasu zalegania treści pokarmowej w przełyku po każdym epizodzie, jednakże ze względu na małą liczbę zliczeń jakość tych obrazów jest gorsza [6-10]. Refluks wykrywany i oceniany jest zarówno jakościowo jak i ilościowo. Określa się częstość jego epizodów, ich zasięg i objętość, oraz czas zalegania treści pokarmowej w przełyku po każdym epizodzie. U dzieci wizualnie oceniana jest też aspiracja treści pokarmowej do dróg oddechowych. W tym celu wykonywane są dodatkowe statyczne obrazy klatki piersiowej po 2 i 24 godz. od podania radiofarmaceutyku [6-7].

Czułość badania w kierunku refluksu żołądkowo-przełykowego jest duża i wynosi od 75 do 100% [2, 6-10].

Aspirację treści pokarmowej do dróg oddechowych stwierdza się sporadycznie, jedynie u kilku procent dzieci z rozpoznanym refluksem. Objaw ten ma jednak duże znacznie kliniczne ponieważ wskazuje na możliwość groźnych powikłań [11-12].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (poprzez podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.



**Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie  $^{99m}\text{Tc}$  w formie podawanych doustnie preparatów, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciążnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

**Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

**8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym ogólnego stosowania (LEGP), równoległootworowym.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Okno energetyczne: 140 keV  $\pm$  10%.

**9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

**10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

**11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

**12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

**13. Możliwe źródła błędów.**

Podczas ilościowego opracowywania badania, a zwłaszcza generowania krzywych zmiany aktywności w przelyku, należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia artefaktów wynikających z poruszenia się pacjenta w czasie akwizycji obrazów scyntygraficznych.

**14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

Wartości normatywne zastosowane do oceny refluku powinny być dostosowane do specyfiki wybranej metody oceny.

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie za niego odpowiedzialna, powinien otrzymać wszystkie niezbędne informacje o planowanym badaniu: wymaganym przygotowaniu i przebiegu procedury;

Co najmniej 3 godz. przed badaniem pacjent nie powinien spożywać żadnych posiłków i napojów [6].

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarstwa po zastosowaniu procedury.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Creteur V, Thoeni RF, Federle MP i wsp. The role of single and double-contrast radiography in the diagnosis of reflux esophagitis. *Radiology*. 1983; 147: 71–75;
- 2) Elbi B, Birkenfeld B, Walecka A i wsp. Upper gastrointestinal tract scintigraphy and ultrasonography in diagnosis of gastroesophageal reflux in children *Pol. J Radiol*. 2011; 76: 63-67;
- 3) Ghaed N, Stain MR. Assessment of technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy*. 1979; 42: 306-308;
- 4) Rudd TG, Christie DL. Demonstration of gastroesophageal reflux in children by radionuclide gastroesophagography. *Radiology*. 1979; 131: 483–486;
- 5) Blumenthal I, Lealman GT. Effect of posture on gastro-esophageal reflux in the newborn. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 555–556;
- 6) Mariani G, Boni G, Barecca M i wsp. Radionuclide gastro-esophageal motor studies. *J Nucl Med*. 2004; 45: 1004-1028;
- 7) Heyman S. Assessment of gastro-esophageal dysfunction in children. *Q. J. Nucl. Med. Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)* 1997; 41: 269–80;
- 8) Davies RP, Morris LL, Savage JP i wsp. Gastro-oesophageal reflux: the role of imaging in diagnosis and management. *Australas Radiol*. 1987;31: 157–63;

- 9) Caglar M, Volkan B, Alpar R. Reliability of radionuclide gastroesophageal reflux studies using visual and time-activity curve analysis: inter-observer and intra-observer variation and description of minimum detectable reflux. *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 421–28;
- 10) Latini G, Del Vecchio A, De Mitri B i wsp. Scintigraphic evaluation of gastroesophageal reflux in newborns. *Pediatr Med Chir.* 1999; 21: 115–17;
- 11) Rode H, Millav AJW, Brown RA, Cywes S. Reflux strictures of the esophagus in children. *J Pediatric Surg.* 1991; 27: 462–465;
- 12) Wynchank S, Mann MD, Guillet J. Gastro-oesophageal reflux in children and nuclear medicine. *Presse Med.* 1995; 24: 1595–97;
- 13) Zolle I. <sup>99m</sup>Tc labeled colloids. In: Technetium – <sup>99m</sup> pharmaceuticals. Preparations and quality control in nuclear medicine. 2007; 201-230;
- 14) Fisher RS, Malmud LS, Roberts GS i wsp. Gastroesophageal (GE) scintiscanning to detect and quantitate GE reflux. *Gastroenterology.* 1976; 70: 301-308;
- 15) ACR-SNM-SPR Practice Guideline for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy, Revised 2010;
- 16) Devos PG, Forget P, DeRoo M i wsp. Scintigraphic evaluation of gastrointestinal reflux (GER) in children. *J Nucl Med.* 1979; 20: 636;
- 17) Piepsz A, Georges B, Perlmutter N i wsp. Gastroesophageal scintiscanning in children. *Pediatr Radiol.* 1981; 11: 71–74;
- 18) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 20) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia refluksu żołądkowo - przełykowego** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Radiofarmaceutyk po doustnym podaniu nie wchłania się z przewodu pokarmowego i zostaje wydalony ze stolcem [13].

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy dla podawanych doustnie (treść płynna) preparatów znakowanych technetem-<sup>99m</sup>, niewchłaniających się ze śluzówki przewodu pokarmowego oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Okreźnica	0,1	0,13	0,22	0,35	0,66
Jelito cienkie	0,06	0,076	0,12	0,19	0,35
Żołądek	0,022	0,029	0,041	0,066	0,12
Jajniki	0,025	0,032	0,048	0,068	0,11
Macica	0,016	0,02	0,031	0,047	0,076
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,019</b>	<b>0,025</b>	<b>0,039</b>	<b>0,062</b>	<b>0,11</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

**Radiofarmaceutyk:**

Do badań stosuje się radiofarmaceutyki znakowane technetem-99m, które nie wchłaniają się ze śluzówki przewodu pokarmowego. Należy mieszać je z mlekiem lub sokiem owocowym i podać doustnie

W Polsce dostępne są handlowo preparaty krajowe w formie zestawów do znakowania technetem-99m:

- 1) DTPA (sól sodowa kwasu dietylenotriaminopentaoctowego);
- 2) Koloid siarczkowy;

oraz zestawy z importu (import docelowy):

- 3) Nanocoll – nanokoloid albuminowy;
- 4) Agregaty albuminy ludzkiej – Macrosalb (nieregularne, nierozpuszczalne agregaty albuminy ludzkiej otrzymywane w przez denaturację w roztworach wodnych, o średnicy 10-100µm) i mikrosfery albuminowe (agregaty albuminy ludzkiej, denaturowanej do formy sferycznych nierozpuszczalnych cząstek o średnicy 10-50µm).

**Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

**Preparat:**

- Koloid cynowy
- DTPA
- Macrosalb
- Mikrosfery

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy odpowiedniego zestawu do znakowania technetem-99m

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy wybranego zestawu do znakowania – dla preparatów farmakopealnych powinna być ona zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej:

- 1) Koloid cynowy - monografia 0689 (colloidal tin injection);
- 2) DTPA – monografia 0642 (technetium pentetate injection);
- 3) Macrosalb – monografia 0296 (technetium macrosalb injection);
- 4) Mikrosfery – monografia 0570 (technetium microspheres injection, lub
- 5) inną zwalidowaną metodą pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.****1) Akwizycja dynamiczna:**

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 7.4 do 37MBq (0.2–1.0mCi). U dorosłych badanie wykonywane jest po wypiciu ok. 300ml soku, u dzieci stosowane jest mleko w ilości przewidzianej do jednego karmienia. Potrzebna do badania porcja płynu dzielona jest na dwie części. Pierwsza zawiera radiofarmaceutyk w stężeniu nie przekraczającym 1.85MBq/ml (50µCi/ml), a druga (niewyznakowana) przeznaczona jest do wypłukania resztek radiofarmaceutyku z jamy ustnej i przełyku. Zalecany w zał. 3A rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011r. [19] poziom referencyjny dla tej procedury wynosi

40MBq. W przypadku pacjentów do 16 roku życia, aktywność podawanego radiofarmaceutyku powinna uwzględniać masę ciała, zgodnie z wytycznymi załącznika nr 3B tego rozporządzenia [19],

- **sposób podania:** wypicie płynu z radiofarmaceutykiem,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po wypiciu płynu z radiofarmaceutykiem,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** klatka piersiowa, w polu widzenia detektora powinna znajdować się zarówno jama ustna jak i dno żołądka;

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128 lub 64×64,
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazów:** sekwencja obrazów po 5-10 sek. rejestrowanych przez około 60 minut,
- **projekcje:** najczęściej przednia (AP), w przypadku małych dzieci, można zastosować projekcję tylną (PA), co może ułatwić opiekunom uspokojenie i/lub unieruchomienie dziecka;

2) Akwizycja statyczna dla oceny aspiracji do dróg oddechowych:

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po zakończeniu części dynamicznej,
- **opcjonalnie (jeżeli jest podejrzenie aspiracji):** po 2 i po 24 godzinach,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** klatka piersiowa,

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 128×128,
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazów:** około 5 min. (w zależności od liczby zliczeń).

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Dla oceny jakościowej prezentowane są zarejestrowane obrazy dynamiczne – w opcji ‘kina’ lub oddzielne obrazy, po zsumowaniu do dłuższych przedziałów czasowych.

Dla ilościowej oceny refluksu, wykreślane są obszary zainteresowania (ROI) w rzucie przetyku, żołądka oraz tła znad klatki piersiowej. Dla obszarów tych wykreśla się krzywe zmian aktywności w czasie, na podstawie których oblicza się odpowiednie wartości zliczeń, w momencie pojawienia się refluksu.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Wzrokowe rozpoznanie refluksu oparte jest na stwierdzeniu, w dowolnym momencie badania, obecności znakowanej treści pokarmowej w przetyku czemu towarzyszy wzrost krzywej zmian aktywności radiofarmaceutyku w przetyku ponad poziom tła.

Ilościowo refluks oceniany jest w oparciu o wybrane obrazy sekwencyjne z całego badania, a jego wielkość wyrażana jest jako odsetek (frakcja) początkowej aktywności radiofarmaceutyku w żołądku (liczby zliczeń w ROI znad żołądka) według następującego wzoru:

$$R = (E_t - E_b) / G_0 \cdot 100\%$$

gdzie:

R - wielkość refluksu,

E<sub>t</sub> - liczba zliczeń w przetyku w czasie t (t - moment pojawienia się refluksu),

$E_b$  - liczba zliczeń w tle znad klatki piersiowej w czasie  $t$ ,

$G_0$  - liczba zliczeń znad żołądka na początku badania.

Próg decyzyjny dla rozpoznania refluksu powyższą metodą wynosi  $R > 4\%$  [14 -15].

Istnieją też inne sposoby określania wielkości refluksu, w których do obliczeń wykorzystywana jest średnia liczba zliczeń w przełyku w czasie całego badania lub zsumowane zliczenia ze wszystkich epizodów refluksu [16-17].

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski - interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **52. Scyntygrafia systemu adrenergicznego serca**

Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Diagnostyczny i prognostyczny: badanie aktywności systemu adrenergicznego serca.

### 2. Autorzy.

dr hab. n. med. Anna Teresińska, dr hab. n. med. Magdalena Kostkiewicz

### 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

### 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

- 1) badanie odgrywa szczególne znaczenie w **prognozowaniu przebiegu choroby u chorych na niewydolność serca:**
  - a) jest przydatne w określeniu stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego i *remodelingu* związanego z niedokrwieną lub nie-niedokrwieną kardiomiopatią; pozwala również na ocenę odpowiedzi na leczenie;
- 2) badanie umożliwia także wyodrębnienie pacjentów o zwiększonym ryzyku nagłej śmierci sercowej w grupie chorych z zaburzeniami rytmu;
- 3) znaczenie diagnostyczne i prognostyczne badania przy użyciu I-123-MIBG wykazano w:
  - a) kardiomiopatii zastoinowej i przerostowej,
  - b) zaburzeniach rytmu,
  - c) procesie przebudowy lewej komory po zawale,
  - d) chorobie niedokrwiennej bez zawału,
  - e) neuropatii cukrzycowej,
  - f) arytmogenicznej dysplazji prawej komory,
  - g) zapaleniu mięśnia sercowego,
  - h) w ocenie procesu odbudowy unerwienia po przeszczepach serca,

- i) w badaniach nad oddziaływaniem przezmięśniowej laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (TMLR) na system adrenergiczny serca,
  - j) w ocenie kardiotoxyczności chemioterapii nowotworowej;
- 4) najnowszym zastosowaniem obrazowania z MIBG jest ocena zajęcia serca i przewidywanie zdarzeń sercowych w zespole Churga-Straussa (rzadki zespół układowego zapalenia naczyń);
  - 5) scyntygrafia serca z wykorzystaniem I-123-MIBG jest też polecana w wykrywaniu i różnicowaniu chorób neurodegeneracyjnych (głównie w chorobie Parkinsona).

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Metajodobenzylguanidyna (MIBG) jest chemicznym analogiem noradrenaliny (NE) – za jej wychwyt i magazynowanie w zakończeniach presynaptycznych systemu adrenergicznego odpowiadają te same mechanizmy. MIBG prawie nie ulega metabolizmowi i pozostaje przez dłuższy czas w postaci niezmienionej. Uznawana jest za radiofarmaceutyk odpowiedni do oceny aktywności pre synaptycznej układu adrenergicznego mięśnia sercowego.

Radioaktywny jod I-123, ze względu na energię promieniowania (159keV) oraz stosunkowo krótki okres połowicznego rozpadu (13,3 godz.) jest obecnie najlepszym z dostępnych radioizotopów jodu do znakowania MIBG.

### ***Mechanizm wychwytu MIBG w sercu***

Po dożylnym podaniu, MIBG dyfunduje z przestrzeni naczyniowej do przestrzeni międzykomórkowej, skąd podobnie jak NE, jest aktywnie transportowana do zakończeń systemu adrenergicznego.

Mechanizm pierwszy (tzw. wychwyt-1, zależny od energii) jest mechanizmem dominującym. Jest związany z działaniem w zakończeniu presynaptycznym specyficznego białka NET (jednoaminowy transporter NE). Za pomocą kolejnego mechanizmu aktywnego transportu związanego z aktywnością białka VMAT (jednoaminowy transporter pęcherzykowy) MIBG jest magazynowana w pęcherzykach magazynujących NE. Pobudzenie nerwu prowadzi do wydzielania NE i MIBG w mechanizmie egzocytozy. MIBG ponownie trafia drogą zwrotnego wychwytu-1 do zakończenia nerwowego lub dyfunduje do przestrzeni naczyniowej.

Mechanizm drugi (tzw. wychwyt-2) oparty jest prawdopodobnie na biernej dyfuzji. MIBG wykazuje niskie powinowactwo do postsynaptycznych receptorów adrenergicznych, dlatego - w przeciwieństwie do NE - ma znikome działanie farmakologiczne.

Wykazano, że stopień gromadzenia MIBG w sercu koreluje z zawartością NE oraz obecnością nieuszkodzonych włókien nerwów sympatycznych.

### ***Badania z wykorzystaniem I-123-MIBG w niewydolności serca***

Kliniczne zastosowania I-123-MIBG w kardiologii zostały najszerzej zbadane u pacjentów z niewydolnością serca (ang. Heart Failure, HF).

Adrenergiczny układ nerwowy odgrywa jedną z podstawowych ról w patofizjologii HF. Zmiany zachodzące pierwotnie w HF charakteryzują się zwiększoną aktywnością systemu adrenergicznego. Wzmoczona aktywacja współczulna początkowo jest mechanizmem kompensującym: zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i częstość rytmu serca. W fazie przewlekłej HF zwiększona aktywność systemu adrenergicznego serca działa niekorzystnie – zwiększone stężenie NE prowadzi do zmniejszenia wrażliwości postsynaptycznych receptorów adrenergicznych beta-1 na błonie kardiomiocyty, zmniejsza przewodnictwo pobudzeń i nasila zaburzenia czynności serca.

I-123-MIBG jest zarówno różnicującym, jak i prognostycznym markerem w niewydolności serca spowodowanej przez kardiomiopatię rozstrzeniową i kardiomiopatię niedokrwinną.

Jego wychwyty zmniejsza się istotnie w niewydolnym sercu; im bardziej zmniejszony wychwyty MIBG, tym gorsze rokowanie (wyższe ryzyko związane ze wzrostem śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca).

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Przeciwwskazania medyczne obejmują ograniczenia wynikające z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

- 1) względne:
  - a) nadwrażliwość na jod;
- 2) bezwzględne:
  - a) ciąża,
  - b) karmienie piersią.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (w razie potrzeby - wykonać test ciążowy).

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie radiofarmaceutyku I-123-MIBG wymaga całkowitego zaprzestania karmienia piersią.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt)**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy ocenić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej. lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera. Bezpieczeństwo i efektywność badań przy użyciu MIBG nie została określona u noworodków poniżej 1 miesiąca życia.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gammakamera rotacyjna typu SPECT, lub typu SPECT/CT, z kolimatorami równoległotworowymi: niskoenergetycznymi wysokorozdzielczymi (Low Energy High Resolution, LEHR), lub średnioenergetycznymi (Medium Energy, ME) lub kamera dedykowana badaniom kardiologicznym.

Uwaga: Dla oceny wyłącznie globalnych parametrów wychwyty MIBG (H/R, WR): gammakamera planarna z kolimatorem równoległotworowym LEHR lub ME.

Kamera musi współpracować z komputerowym systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.



## 10. Personel i jego kwalifikacje.

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

## 11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## 12. Możliwe interakcje lekowe.

Istnieją rozpoznane interakcje lekowe pomiędzy niektórymi lekami, a wychwytem radiofarmaceutyku I-123-MIBG (por. Przygotowanie pacjenta do badania).

Wyróżnia się kilka mechanizmów - działających rozłącznie lub łącznie po podaniu określonych leków - wpływających na gromadzenie MIBG (w nawiasach podano zatwierdzone nazwy leków o udowodnionym wpływie na wychwyty MIBG w narządach):

- 1) zablokowanie aktywnego wychwyty (kokaina, trójcykliczne leki antydepresyjne, labetalol);
- 2) zablokowanie aktywnego transportu do pęcherzyków (rezerpina);
- 3) konkurowanie w transporcie do pęcherzyków (guanetydyna);
- 4) opróżnienie zawartości pęcherzyków (sympatykomimetyki, labetalol, rezerpina);
- 5) inne niewyjaśnione mechanizmy.

## 13. Możliwe źródła błędów.

- 1) proceduralne:
  - a) nieprawidłowe przygotowanie pacjenta do badania (nieodstawienie niektórych leków, o ile było to możliwe, i produktów żywieniowych może skutkować zmniejszoną czułością badania);
- 2) techniczne:
  - a) nieprawidłowe podanie radiofarmaceutyku (podanie radiofarmaceutyku poza żyłę powoduje zbyt małe gromadzenie w mięśniu sercowym i zmienia stopień wychwyty znacznika,
  - b) ruch pacjenta. Świadomy lub nieświadomy ruch pacjenta w czasie akwizycji obrazów może po rekonstrukcji tomograficznej skutkować powstaniem artefaktów, które imitują obecność regionalnych zaburzeń wychwyty znacznika. Konieczne jest zapewnienie pacjentowi wygodnej i stabilnej pozycji w trakcie badania. Niewielkie artefakty mogą być korygowane poprzez użycie dedykowanych programów firmowych (*motion correction*). Każde

badanie powinno być ocenione pod kątem możliwości powstania tego typu artefaktów przed zwolnieniem pacjenta,

- c) nieprawidłowe opracowanie uzyskanych obrazów:
  - w badaniach planarnych, nieprawidłowa lokalizacja, kształt i wielkość regionów zainteresowania (zwłaszcza regionu obejmującego serce) wpływa na liczbowe wartości H/M i WR,
  - w badaniach SPECT, nieprawidłowo dobrany filtr rekonstrukcyjny (przy rekonstrukcji tomograficznej wykonywanej metodą filtrowanej wstecznej projekcji) może spowodować znaczne obniżenie jakości uzyskanych obrazów. Filtry zbyt gładzące prowadzą do zmniejszenia kontrastu i obniżenia czułości wykrywania zmian, filtry niskogładzące utrudniają ocenę z powodu wysokiego poziomu szumu obrazie;
- d) artefakty spowodowane pochłanianiem pozasercowym. Pochłanianie promieniowania przez tkanki miękkie (klatka piersiowa, gruczoł piersiowy, przepona, tkanka tłuszczowa) może skutkować obecnością artefaktów - fałszywie dodatnich ubytków. Użycie protokołu korekcji pochłaniania może zapobiegać nieprawidłowej interpretacji obrazów,
- e) zwiększona aktywność w rzucie narządów położonych w okolicy serca (wątroba, płuca, pętla jelit). Ze względu na ograniczoną rozdzielczość przestrzenną gammakamer, aktywność zgromadzona w tych narządach może być dodana do aktywności w ścianie dolnej, przedniej lub dolno-bocznej lewej komory serca będąc przyczyną wyników fałszywie ujemnych.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W sporadycznych przypadkach wykonywania procedury u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na skuteczne unieruchomienie pacjenta w trakcie badania. Przed rozpoczęciem realizacji procedury medycznej u dziecka należy zaplanować sposób w jaki zostanie ono unieruchomione (możliwe wcześniejsze podanie leków w celu łagodnej sedacji, zaangażowanie rodziców w czasie badania).

Jeżeli u pacjenta znana jest lub podejrzewana nadwrażliwość na jod, decyzjąo podaniu MIBG musi być rozważona na podstawie oczekiwanych zysków z badania w zestawieniu z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej na jod.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze badania: przygotowaniu i przebiegu procedury.

Leki, które wchodzi w interakcję z MIBG i które powinny być odstawione (jeśli to możliwe) przez wystarczająco długi czas przed badaniem (Flotats 2010):

- 1) trójcykliczne leki antydepresyjne: 7-21 dni;
- 2) leki nadciśnieniowe - labetalol 21 dni; rezerpina, guanetydyna, blokery kanału wapniowego 14 dni;
- 3) sympatykomimetyki: 7-14 dni;
- 4) leki przeciwpsychotyczne - pochodne fenotiazyny, tioksantenu, butyrofenonu 21-28 dni; loksapina 7-21 dni;
- 5) opioidy, kokaina: 7-14 dni.

Zaleca się także, aby pacjent nie spożywał produktów zawierających wanilię i składniki katecholaminopodobne (m.in. czekolada, sery pleśniowe), ponieważ niektóre z nich mogą interferować z wychwytem MIBG.

Zazwyczaj MIBG jest podawana po zablokowaniu wychwytu wolnego jodu-123 przez tarczycę. Zablokowanie tarczycy może być osiągnięte przez podanie nadchloranu potasu lub nadchloranu sodu (400-500 mg) albo płynu Lugola (równoważnik 130 mg jodku potasu), co najmniej 30 minut przed iniekcją MIBG.

Pacjenci powinni dużo pić i często oddawać mocz przez pierwszych 48 godzin po podaniu MIBG, w celu przyspieszenia wydalania radiofarmaceutyku z organizmu i zmniejszenia dawki promieniowania na pęcherz i całe ciało.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego bezpośrednio po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, i wsp. I-123-*m*IBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 535–46;
- 2) Agostini D, Carrio I, Verberne HJ. How to use myocardial 123I-MIBG scintigraphy in chronic heart failure *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 555–9;
- 3) Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, i wsp. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 121–31;
- 4) Bax JJ, Kraft OR, Buxton AE, i wsp. 123I-*m*IBG Scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131–40;
- 5) Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, I wsp. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (*m*IBG) scintigraphy – procedures guidelines for tumour imaging 2010; [www.eanm.org](http://www.eanm.org);
- 6) Boogers MJ, Borleffs FW, Henneman MM, i wsp. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2769-77;
- 7) Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, i wsp. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *Am Coll Cardiol Img* 2010; 3: 92–100;
- 8) Dobbeleir AA, Hambye AS, Franken PR. Influence of high energy photons on the spectrum of iodine-123 with low- and medium-energy collimators: consequences for imaging with 123I labeled compounds in clinical practice. *Eur J Nucl Med* 1999;26:655–8;
- 9) Flotats A, Carrio I. Cardiac neurotransmission SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 587-602;
- 10) Flotats A, Carrio I, Agostini D, i wsp. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (*m*IBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1802–12;
- 11) Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, i wsp. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2212–21;

- 12) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, i wsp. Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129-32;
- 13) Mayer S, Karanikas G, Rodrigues M, Sinzinger H. Influence of drugs on myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake in rabbit myocardium. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 340-5;
- 14) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, i wsp. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471-7;
- 15) Olivier P, Colarinha P, Fettich J, i wsp. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: BP45-BP50;
- 16) Nakajima K, Taki J, Tonami N, Hisada K. Decreased <sup>123</sup>I-MIBG uptake and increased clearance in various cardiac diseases. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 317-23;
- 17) Schafers M, Schober O, Lerch H. Cardiac sympathetic neurotransmission scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 435-41;
- 18) Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, i wsp. A pharmacological guide to medicines which interfere with biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-21;
- 19) Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, i wsp. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 426-35;
- 20) Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BLF. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1147–59;
- 21) Verberne HJ, Habraken JBA, van Eck-Smit BLF. Variations in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) late heart mediastinal ratios in chronic heart failure: a need for standardisation and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 547–53;
- 22) Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interaction, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 545–59;
- 23) Yamashina S, Yamazaki J. Neuronal imaging using SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S62–73;
- 24) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 25) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia systemu adrenergicznego serca** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po dożylnym podaniu, wychwyty MIBG w sercu jest prawie natychmiastowy i osiąga stabilny poziom po 2-3 minutach; po 60 minutach wychwyty w sercu stanowią ok. 1% podanej dawki. Stężenie I-123-MIBG we krwi szybko zmniejsza się: po 5 minutach od podania, we krwi pozostaje ok. 10% wstrzykniętej dawki, po 15 minutach - ok. 5%, a po 1 godzinie - ok. 2%. Najwyższa frakcja MIBG gromadzi się w wątrobie (ok. 0,33 podanej dawki), mniejszy wychwyty obserwuje się w płucach (ok. 0,03), sercu (0,008), śledzionie (ok. 0,006), śliniankach (ok. 0,004). Wychwyty znacznika w wątrobie jest zawsze większy niż w mięśniu sercowym: stosunek wychwyty serce/wątroba wynosi ok. 0,7 po 15 minutach

i przez okres następnych 24 godzin utrzymuje się na poziomie 0,3-0,6. Wychwył znacznika w płucach jest zawsze mniejszy niż w mięśniu sercowym: stosunek wychwyłu serce/płuca wynosi ok. 1,2 po 15 minutach, 1,4 po 2 godzinach i 2,9 po 24 godzinach.

I-123-MIBG wydalana jest z organizmu przez nerki – w 85-90% w postaci niezmienionej (znacznik prawie nie ulega metabolizmowi w organizmach żywych) i ok. 10% w postaci odjodowanej; 55% MIBG zostaje wydalone w ciągu 24 godzin po iniekcji, a 90% po 4 dniach.

## 2. Dane dozymetryczne.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci [na podst. Annals of the ICRP. Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Pergamon Press 1998]:

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Wątroba	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Pęcherz	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Pęcherzyk żółciowy	0,021	0,025	0,036	0,054	0,1
Śledziona	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Serce	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Nadnercza	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Płuca	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Nerki	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Trzustka	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>	<b>0,068</b>

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

I-123-MIBG

Do oceny systemu adrenergicznego serca wykorzystuje się metajodobenzylguanidynę znakowaną jodem I-123 (I-123-metajodobenzylguanidyna, I-123-MIBG).

### Izotop:

Jod I-123

### Preparat:

MIBG (metajodobenzylguanidyna)

### Preparatyka:

Radiofarmaceutyk dostarczany jest przez wytwórcę w postaci wyznakowanej radioizotopem i nie wymaga dodatkowej preparatyki w zakładzie medycyny nuklearnej.

### Kontrola jakości:

Kontrola jakości radiofarmaceutyku wykonywana jest przez producenta i nie wymaga dodatkowej analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

## 4. Sposoby uzyskiwania danych.

### 4.1. Podawana radioaktywność i sposób podania.

Doroślemu pacjentowi o typowej wadze podaje się 111-370MBq (3-10mCi) radiofarmaceutyku. Według załącznika nr 3B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania

jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, referencyjny poziom aktywności I-123-MIBG dla standardowego pacjenta może wynosić do 400 MBq na iniekcję. MIBG powinna być podawana dożylnie bardzo powoli (co najmniej przez 1-2 minuty, do 5 minut).

#### 4.2. Akwizycja danych scyntygraficznych.

##### **Odstęp czasowy między podaniem radiofarmaceutyku I-123-MIBG a rejestracją:**

Rejestruje się planarne obrazy klatki piersiowej w projekcji przedniej: akwizycję obrazów wczesnych rozpoczyna się po 15 minutach, a obrazów późnych - po 3,5-4 godzinach od podania radiofarmaceutyku. Dodatkowo, bezpośrednio po akwizycjach obrazów planarnych, mogą być wykonane rejestracje SPECT lub SPECT - CT serca.

- a) **ułożenie pacjenta:** na plecach, bez odzieży zawierającej metalowe elementy w polu widzenia gammakamery; przy rejestracji badań planarnych - obie ręce wzdłuż ciała; przy rejestracji badań SPECT - lewa ręka lub obie ręce za głową,
  - b) **okno energetyczne:** 15- lub 20-procentowe okno energetyczne, ustawione symetrycznie wokół fotonu jodu-123 (159keV),
  - c) **kolimatory:** średnioenergetyczne (preferowane) lub niskoenergetyczne (dopuszczalne);
- 2) Parametry rejestracji badań planarnych:
- a) **projekcja:** przednia (AP),
  - b) **rozmiar matrycy obrazowej i zoom/rozmiar piksela:** 128x128; zoom możliwie duży, ale przy zapewnieniu, że w polu widzenia gammakamery - poza obrazem serca - mieści się obraz całego mostka,
  - c) **czas akwizycji:** 10 minut;
- 3) Parametry rejestracji badań SPECT:
- a) **preferowany kąt obrotu 1- lub 2-głowicowej kamery SPECT:** 180° (RAO-45° - LPO-135°),
  - b) **liczba projekcji dla kąta obrotu 180°:** 60-64 (preferowana) lub 30-32,
  - c) **rozmiar matrycy obrazowej i zoom/rozmiar piksela:** 64x64; zoom możliwie duży, ale przy pewności, że obraz całego serca zmieści się w każdej projekcji w polu widzenia gammakamery,
  - d) **czas rejestracji jednej projekcji:** ok. 20-25 sek (ogólna zasada: maksymalny czas rejestracji nie powinien przekroczyć 30 min ze względu na możliwość poruszenia się pacjenta).

#### 4.3. Rekonstrukcja danych tomograficznych.

Aktualnie dostępne są 2 główne kategorie metod rekonstrukcji tomograficznej: analityczne (filtrowana wsteczna projekcja, ang. FBP) i iteracyjne (IM).

FBP jest metodą szybką, jednakże nie uwzględniającą korekcji osłabienia i rozproszenia podczas rekonstrukcji. Firmowe pakiety rekonstrukcji zazwyczaj nie są wyposażane w filtry zoptymalizowane dla badań serca po podaniu MIBG; na ogół stosuje się filtry rekonstrukcyjne dedykowane badaniom perfuzji mięśnia sercowego w wysiłku. Filtry mogą być dodatkowo zoptymalizowane dla danego systemu i protokołu akwizycji na drodze odpowiednich badań fantomowych zweryfikowanych klinicznie.

IM umożliwiają korekcję efektów fizycznych takich jak osłabienie, rozproszenie, czy odpowiedź kolimatora. Jednakże, w IM nie jest zdefiniowana liczba iteracji, po których uzyskany obraz należy uznać za końcowy (najczęściej przyjmuje się, że w metodzie iteracyjnej MLEM stosuje się 10-15 iteracji, a w metodzie OSEM – 2 iteracje).

#### 4.4. Korekcja osłabienia promieniowania.

Korekcja osłabienia promieniowania nie jest rutynowo stosowana w badaniach SPECT serca przy użyciu I-123-MIBG. Przed zastosowaniem korekcji wymagana jest ocena

zrekonstruowanych obrazów rentgenowskich pod kątem artefaktów oraz sprawdzenia map współczynników osłabiania promieniowania pod względem ich kompletności (wykluczenia np. obcięta części klatki piersiowej lub ręki, co może mieć miejsce w przypadku pacjentów szczególnie otyłych). W przypadku stwierdzenia artefaktów w obrazach rentgenowskich należy zrezygnować ze stosowania korekty osłabiania promieniowania u tego pacjenta.

## **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

### **5.1. Ocena całkowitego wychwytu MIBG w sercu na podstawie badań planarnych.**

Metody oceny planarnych badań serca wykonanych przy użyciu I-123-MIBG opierają się na półilościowym pomiarze wychwytu radioznacznika w sercu po 15 minutach i/lub po 3,5-4 godzinach od podania znacznika, i/lub na pomiarze szybkości odpływu radioznacznika z serca pomiędzy 15 minutą a 3,5-4 godziną od podania.

Wychwyty I-123-MIBG wyraża się najczęściej za pomocą stosunku H/M, tj. średniej liczby zliczeń w obszarze serca (H, ang. Heart) do średniej liczby zliczeń w obszarze śródpiersia-tła (M, ang. Mediastinum) - po naniesieniu obszaru zainteresowania obejmującego serce oraz obszaru zainteresowania nad górną częścią mostka na scyntygraficznym obrazie planarnym w projekcji przedniej.

Szybkość odpływu (ang. Washout Rate, WR) MIBG z serca wyrażana jest procentowo, różnicą średniej liczby zliczeń w obszarze serca po 15 minutach i po 3,5-4 godzinach, w stosunku do średniej liczby zliczeń w obszarze serca po 15 minutach.

Najczęściej, wskaźnik H/M po 3,5-4 godzinach od podania MIBG, uważa się za najważniejszy w globalnej ocenie systemu adrenergicznego serca – także z powodu największej liczby prac, w których testowano wartość tego parametru.

### **5.2. Ocena regionalnego wychwytu MIBG w sercu na podstawie badań SPECT.**

#### **Reorientacja przestrzenna.**

Zrekonstruowane warstwy klatki piersiowej, za pomocą gotowych algorytmów geometrycznych (rzadko wymagających manualnej korekty) należy zrotować tak, aby obraz mięśnia lewej komory (LK) prezentowany był w postaci warstw poprzecznych do długiej osi LK; ułatwia to ocenę wychwytu radioznacznika we wszystkich ścianach komory. Po uzyskaniu przekrojów poprzecznych do długiej osi LK (od koniuszka do podstawy lewej komory), standardowo tworzy się prostopadłe do nich przekroje pionowe LK, uwidaczniające wychwyty radioznacznika w ścianie przedniej, koniuszku i ścianie dolnej oraz przekroje poziome, uwidaczniające wychwyty w przegrodzie, koniuszku i ścianie bocznej.

#### **Ocena jakościowa.**

Przed przystąpieniem do interpretacji obrazów, należy zidentyfikować artefakty w obrazach serca, które mogą być np. wynikiem poruszenia się pacjenta w czasie badania, wynikiem osłabienia promieniowania imitującym ubytek wychwytu (zwłaszcza przez sutek u kobiet i przepone u mężczyzn) lub wynikiem występowania wysokiej aktywności w strukturach pozasercowych sumującej się z aktywnością w sercu.

Podstawowym typem analizy obrazów SPECT jest jakościowa ocena mięśnia LK, oparta na wzrokowej analizie wszystkich przekrojów.

W celu ułatwienia oceny jakościowej - dla zintegrowania informacji uzyskiwanej w poszczególnych przekrojach - dodatkowo stosuje się prezentację wychwytu MIBG w mięśniu LK w postaci zbiorczej mapy *bull's-eye*. Mapy *bull's-eyes* ułatwiają dokonywanie oceny badań poprzez ich porównanie z mapami uzyskanymi u osób zdrowych. Mapy prawidłowe można utworzyć samodzielnie z uśrednienia map *'bull's-eye'* uzyskanych dla osób zdrowych we własnej populacji. Częściej jednak zakupuje się je wraz z całościowym oprogramowaniem do oceny ilościowej. Należy posługiwać się oddzielnymi mapami

prawidłowymi dla kobiet i mężczyzn i - w miarę możliwości – stworzonymi dla różnych grup wiekowych.

Parametry oceniane w badaniu:

- 1) lokalizacja i rozległość obszaru(ów) o upośledzonym wychwyte znacznika;
- 2) nasilenie upośledzenia wychwytu w tych obszarach.

Jeżeli rekonstrukcja badań uwzględniała korektę osłabiania promieniowania, obrazy z uwzględnieniem tej korekty należy oceniać po zestawieniu ich z obrazami nie uwzględniającymi tej korekty.

Uwaga: Rutynowa ocena obrazów uwzględniających korektę osłabienia promieniowania wymaga doświadczenia w tym zakresie.

### **Ocena ilościowa.**

W SPECT niemożliwe jest przeprowadzenie prawdziwie ilościowej (bezwzględnej) oceny stężenia radioznacznika w tkance. Ograniczenia dla bezwzględnej ilościowej oceny wynikają ze zjawisk fizycznych zaburzających proces akwizycji danych, zwłaszcza z osłabienia pierwotnej wiązki fotonów w obiekcie, udziału promieniowania rozproszonego w rejestrowanym strumieniu fotonów oraz ze zmiennej rozdzielczości przestrzennej kolimatora wraz z odległością.

Zalecana ocena wychwytu w modelu segmentarnym (podział mięśnia LK na 17 segmentów) umożliwia dokonywanie „półilościowej” oceny badań poprzez zastosowanie 5-stopniowej skali wychwytu w segmencie (0-prawidłowy, 1-łagodnie obniżony, 2-umiarkowanie obniżony, 3-znacznie obniżony, 4-nieobecny) – analogicznie do oceny perfuzji mięśnia sercowego w badaniach SPECT. Do oceny badania należy zastosować sumaryczny wskaźnik upośledzenia wychwytu MIBG (SRS, ang. Summary Rest Score).

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

### **6.1. Ocena globalnego wychwytu MIBG w sercu na podstawie badań planarnych.**

Wielkość H/M po 15 minutach [ $H/M_{15m}$ ] odzwierciedla aktywność pre-synaptycznych zakończeń nerwowych. Wielkość H/M po 3,5-4 godzinach [ $H/M_{4h}$ ] przedstawia dodatkowe informacje o funkcji układu sympatycznego.  $H/M_{4h}$  koreluje z całkowitym wychwytem MIBG w sercu, określanym jako % wychwytu podanej aktywności; istnieje korelacja pomiędzy wartością H/M a stężeniem noradrenaliny w mięśniu sercowym. Wartość H/M jest więc miarą globalnego wychwytu MIBG w sercu i może być stosowana jako praktyczny wskaźnik wychwytu.

Szybkość odpływu MIBG z serca jest wskaźnikiem stopnia pobudzenia systemu adrenergicznego (zwiększona wartość WR i niski wychwyt MIBG w obrazach późnych świadczy o zwiększonej aktywności systemu adrenergicznego serca). Wartość WR zależy od kilku mechanizmów (co najmniej egzocytozę z pęcherzyków i dyfuzję z pozapęcherzykowej puli w zakończeniach nerwów).

Prawidłowe wartości H/M i WR są różne w zależności od wieku i warunków akwizycji (kolimator, czas początku akwizycji w stosunku do podania radiofarmaceutyku).

Prawidłowe wartości H/M dla pacjentów z niewydolnością serca wynoszą  $2,2 \pm 0,3$ , (wartości poniżej 1,6 uważane są za nieprawidłowe).

Prawidłowe wartości WR wynoszą 8,5-10%. Nasilająca się niewydolność serca wiąże się z istotnie zwiększoną wartością WR, często  $>27\%$ .

Uwaga: Chociaż preferowanymi kolimatorami dla energii 159keV są kolimatory średnioenergetyczne, w prawie wszystkich dotychczasowych doniesieniach stosujących liczbową ocenę wychwytu I-123-MIBG w miokardium u pacjentów z niewydolnością serca akwizycję obrazów wykonywano przy użyciu kolimatorów niskoenergetycznych. Dane liczbowe uzyskane w tych badaniach nie mogą być wykorzystywane wprost do interpretacji wyników uzyskanych przy użyciu kolimatorów średnioenergetycznych.



## **6.2. Ocena regionalnego wychwytu MIBG w sercu na podstawie badań SPECT.**

Prawidłowy obraz wychwytu I-123-MIBG w mięśniu lewej komory jest niejednorodny i zależy od płci, a także prawdopodobnie od wieku. Relatywny wychwyty w poszczególnych regionach jest zbliżony do relatywnego wychwytu znaczników perfuzyjnych w mięśniu:

- najwyższa liczba zliczeń pochodzi z nad ścianą przednio-boczną, najniższa z nad ścianą dolną (szczególnie u mężczyzn i/lub u osób starszych). Obniżona liczba zliczeń odpowiada koniuszkowi.

Ilościowa ocena tomogramów nie została jeszcze ostatecznie zdefiniowana. Sumaryczny wskaźnik upośledzenia wychwytu MIBG (SRS) został wykorzystany w pojedynczych pierwszych pracach (np. Boogers 2010 wskazał na wartość  $SRS > 26$  jako wartość odcinającą dla wysokiego ryzyka zagrożenia nagłą śmiercią sercową u pacjentów z niewydolnością serca a Bax 2008 – na wartość  $SRS \geq 37$  w przewidywaniu wystąpienia arytmii komorowych)

**Uwaga:** Jakość badań I-123-MIBG SPECT może być dużo gorsza niż jakość badań perfuzji mięśnia sercowego wykonywanych techniką SPECT przy użyciu znaczników technetowych. W przeciwieństwie do tych ostatnich, zdarzają się całkowicie niediagnostyczne badania (do 20% badań I-123-MIBG SPECT, zależnie od badanej populacji pacjentów) - z powodu bardzo niskiego wychwytu w obszarze serca i/lub bardzo wysokiej radioaktywności w strukturach pozasercowych (wątroba, śledziona, jelita, płuca), których obrazy nie separują się od obrazu serca.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

1) wynik badania powinien zawierać następujące informacje:

- a) dane personalne pacjenta,
- b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
- c) sposób rejestracji obrazów (planarne, SPECT),
- d) dane o przebiegu badania (ew. objawy uboczne),
- e) wynik-opis zmian wykazujących nieprawidłowe regionalne i/lub globalne gromadzenie radiofarmaceutyku \*,
- f) porównanie z wynikami badań poprzednich,
- g) wnioski\*\*;

\* Informacje dotyczące rozkładu znacznika w sercu powinny zawierać opis miejsca ubytku (ściana i segment/ty lewej komory) i stopnia nasilenia ubytku.

\*\* Raport powinien być zakończony zwięzłym wnioskiem z przeprowadzonego badania, ewentualnie sugerującym dalsze postępowanie z pacjentem;

- 2) do wyniku dla celów poglądowych powinny być dołączone wybrane obrazy (w formie wydruków bądź na nośnikach CD/DVD). Na obrazach planarnych w projekcji AP, obrys serca powinien być zaznaczony okręgiem/elipsą, a wybrany obszar nad mostkiem - kwadratem/prostokątem. Na przekrojach tomograficznych i ew. obrazach wychwytu radioznacznika typu 'bull's-eyes', poszczególne ściany mięśnia lewej komory powinny być jednoznacznie opisane.

## **53. Scyntygrafia trójfazowa kośćca**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena i różnicowanie zaburzeń czynnościowych występujących w lokalnych schorzeniach narządu ruchu (miejscowych zaburzeń ukrwienia kości i tkanek otaczających oraz aktywności metabolicznej kości).

### **2. Autorzy.**

dr med. E. Młodkowska, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) zapalenia/zakażenia kości i tkanek miękkich (krwiopochodne i zewnątrzpochodne, m.in. zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, zajęcie kości w owrzodzeniach podudzi, w tym w stopie cukrzycowej [7,20];
- 2) nowotwory pierwotne kości – ocena zakresu zajęcia kości przed planowaną amputacją [1,9,15,19];
- 3) nowotwory łagodne kości – kostniak, włókniak kostniejący [16,21];
- 4) powikłania po operacjach endoprotez stawowych – obłuzowanie vs. zapalenie/zakażenie;
- 5) martwice niedokrwienne: choroba Perthes'a i inne u młodzieży i u ludzi dorosłych, zawały kości [6,12,13,18];
- 6) przypadki sądowo-lekarskie – utajone urazy narządu ruchu, zespół „maltretowanego dziecka” [14,25];
- 7) złamania przeciążeniowe, urazy sportowe (m.in. stress fractures, shin splints, myastenia ossificans) [11,17,26];
- 8) ocena żywotności przeszczepów kostnych;
- 9) choroby reumatoidalne – różnicowanie reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów [4];
- 10) umiejscowione bóle kostno-stawowe nieznanego pochodzenia [8,9,23].

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Głównymi związkami stosowanymi do standardowej scyntygrafii kośćca są dwufosfoniany (metylenodwufosfonian - MDP, etyліденоhydroksydwufosfonian – HEDP) znakowane izotopem technetu <sup>99m</sup>Tc [3,24,26].

Bezpośrednio po dożylnym podaniu, znacznik wypełnia łożysko naczyniowe (faza I – naczyniowa) i przepływa przez struktury tkankowe (faza II – mięsaszowa), gromadząc się stopniowo w kośćcu (faza III – kostna/metaboliczna).

Około 50% podanego radiofarmaceutyku gromadzi się w szkielecie, reszta jest wydalana drogą przez nerki. Około 2/3 dwufosfonianów osadza się na powierzchni hydroksyapatytów, a ~1/3 koncentruje się w formie fosfonianu wapnia. Głównymi czynnikami kontrolującymi wychwyty tych związków jest przepływ krwi i wydajność ekstrakcji, która z kolei zależy od przepuszczalności naczyń krwionośnych, równowagi kwasowo-zasadowej, poziomu PTH itp. Maksymalna kumulacja w kościach następuje po 1 godzinie od podania radiofarmaceutyku i utrzymuje się na praktycznie stałym poziomie do 72 godzin. Po około 3 godzinach tylko ~3% aktywności pozostaje w krążeniu, a reszta jest rozmieszczona w szkielecie w stopniu proporcjonalnym do aktywności metabolicznej osteoblastów.

Największe wydalanie przez nerki następuje po około 20 minutach od podania radiofarmaceutyku. Prawidłowa filtracja nerek zapewnia, że w ciągu 1 godziny więcej niż 30% aktywności niezwiązanej z kośćmi jest wydalane z moczem, a dalsze 60% -po 6 godzinach. Wydalanie dwufosfonianów drogą jelitową jest nieznaczące. Biologiczny czas półtrwania szacuje się na 26 godzin [3].

Podstawową metodą obrazowania jest scyntygrafia całego kośćca (WBS – ang. *Whole Body Scan*) wykonywana przy użyciu kamery gamma techniką płaszczyznową,

po 3 godzinach od podania radiofarmaceutyku. U pacjentów z niewydolnością nerek i zaleganiem moczu w pęcherzu, dla lepszego zobrazowania okolic biodrowych, można wykonać opóźnioną akwizycję między 6 a 24 godziną od podania, gdy poprawi się kontrast między obrazowanymi strukturami a tłem. Dokładniejszych informacji o lokalizacji, a czasem również o charakterze zmian miejscowych dostarczają techniki SPECT i SPECT/CT.

Scyntyografię trójfazową kości stosuje się dla oceny zmian lokalnych w obrębie kości i otaczających tkanek miękkich, np. różnicowania zapaleń/zakażeń kości i tkanek miękkich. Badanie to w swej części dynamicznej dostarcza informacji o ukrwieniu kości i tkanek miękkich (tzw. faza I: w czasie od 0 do 1 min.) oraz o puli krwi zawartej w w/w tkankach (faza II: w czasie od 3 do 5 min.).

Niezbędnym uzupełnieniem części dynamicznej są badania późne wykonywane po około 3 godzinach od podania (faza III – metaboliczna).

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Stwierdzona nadwrażliwość na preparat. Poza tym brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [29], stosowanie znakowanego technetem-99m fosfonianu nie wymaga przerywania karmienia piersią pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu). Dla pewności można zalecić pominięcie jednego karmienia (przerwa 4-godzinna). Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

W celu ograniczenia dawki otrzymywanej przez dziecko na skutek zewnętrznego napromienienia przez radiofarmaceutyk zgromadzony w organizmie matki, czas karmienia w pierwszej dobie po badaniu należy ograniczyć do niezbędnego minimum.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie

ciała według załącznika 3B rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowaniu promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [29] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

Badanie może być wykonywane również u noworodków (z podejrzeniem zapaleń/zakażeń stawów) i wielokrotnie powtarzane w razie potrzeby.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, lub gamma kamera typu SPECT, lub SPECT-CT z równoległotworowym kolimatorem, niskoenergetycznym, wysokorozdzielczym – LEHR lub ultra wysokorozdzielczym – LEUHR, o standardowym lub dużym polu widzenia.

W niektórych przypadkach, szczególnie u dzieci, dla lepszego zobrazowania małych struktur kostnych w fazie III badania, można zastosować kolimator pin-hole lub inny typu zbieżnego.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Okno energetyczne:  $140 \pm 10\%$ .

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

- 1) upośledzona wydolność nerek i odwodnienie mogą podnieść tło pozakostne;
- 2) chemioterapia (CHTH), hormonoterapia (HTHR), radioterapia (RTH) oraz doustnie lub dożylnie stosowane dwufosfoniany mogą osłabić lub nasilić wychwyty znacznika w przerzutach (pozorne nasilenie zmian przerzutowych określa angielski termin „flare syndrome”);
- 3) sterydy osłabiają wychwyty;

- 4) niektóre antybiotyki (gentamycyna) oraz leki nefrotoksyczne, preparaty żelaza, a także niektóre schorzenia nefro-urologiczne i metaboliczne modyfikują dystrybucję znacznika w ustroju, m.in. w nerkach i w szkielecie.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) kontaminacja ciała i/lub odzieży pacjenta;
- 2) metalowe akcesoria (łańcuszki, sprzączki, klucze lub monety w kieszeniach ubrania pacjenta) oraz wszczepiony rozrusznik lub endoproteza mogą symulować obecność ognisk zimnych;
- 3) w trakcie akwizycji badania techniką SPECT, nawet nieznaczne ruchy pacjenta mogą wpłynąć na obniżenie jakości rejestrowanego obrazu;
- 4) w przypadku wykonywania badania SPECT/CT, zmiana ułożenia pacjenta (zwłaszcza dzieci) między akwizycją scyntygraficzną i tomograficzną, może uniemożliwić prawidłowe nałożenie obrazów.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

- 1) właściwe wybranie miejsca podania radiofarmaceutyku (odległego od miejsca diagnozowanych zmian lokalnych);
- 2) prawidłowe ustawienie pozycji detektorów do rejestracji obrazów I i II fazy badania;
- 3) właściwe nawodnienie organizmu oraz całkowite opróżnienie pęcherza moczowego przed rozpoczęciem III fazy badania mają istotny wpływ na jakość rejestrowanych obrazów, zwłaszcza okolic miednicy;
- 4) w przypadku badania małych dzieci, należy dołożyć wszelkich starań w celu skutecznego unieruchomienia dziecka w trakcie wykonywania III fazy badania (odpowiednie techniki stabilizacji pozycji, zaangażowanie rodziców w proces uspokajania dziecka, dostosowanie pory badania do czasu snu dziecka (np. po nakarmieniu) lub ewentualnie wcześniejsza łagodna sedacja).

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

- 1) przy rejestracji na badanie pacjenta należy poinformować o:
  - a) czasie pobytu na badaniu (co najmniej 4 godziny) i czasowej izolacji od osób towarzyszących, zwłaszcza kobiet ciężarnych i małych dzieci,
  - b) sposobie wykonania badania - skrótowo, w zależności od stanu wiedzy udzielonej przez lekarza kierującego i zdolności percepcji pacjenta: dożylnie, bezbolesne wstrzyknięcie niewielkiej ilości preparatu zawierającego izotop o znikomej szkodliwości promieniowania gamma dla zdrowia, który nie ma wpływu na podstawowe funkcjonowanie (w tym prowadzenie samochodu i wykonywanie czynności zawodowych), aparatura podobna do TK, MR (bez towarzyszącego hałasu),
  - c) potrzebie przyniesienia ze sobą 0,5 – 1 l płynu (wody, kompotu, herbaty itp.), oraz zapytać o ewentualne reakcje alergiczne i klaustrofobię lub o ograniczenia w przyjmowaniu płynów i terminie dializ – w przypadku wątpliwości wezwać lekarza dyżurnego.
- 2) w dniu badania:
  - a) u dzieci i młodzieży zaleca się „blokadę” tarczycy płynem Lugola (zwłaszcza przy wielokrotnym powtarzaniu badań),
  - b) dobre nawodnienie organizmu pacjenta po wstrzyknięciu preparatu - wypicie co najmniej 0,5 – 1 litra płynu i częste korzystanie z toalety,
  - c) zebranie wywiadu (kwestionariusz) zawierającego informacje o:

- chorobie zasadniczej i innych schorzeniach (m.in. nerek),
- sposobach leczenia (zabiegi chirurgiczne, CHTH, HTR, RTH, antybiotyki, sterydy, dwufosfoniany, preparaty żelaza),
- lokalizacji bólu,
- przebytych urazach,
- wynikach dotychczasowych badań obrazowych narządu ruchu (RTG, KT, MR, poprzednich badaniach scyntygraficznych, DXA - densytometrii),
- istotnych wynikach badań laboratoryjnych, np. poziom FZ - fosfatazy zasadowej (nieswoisty marker aktywności osteoblastów), PSA (rak stercza), CA-15.3 (rak piersi), CEA (rak jelita grubego, gruczolakoraki), AFP (rak nerki, rak jądra), BETA-HCG (guzy jądra, nabłoniak kosmówkowy), CYFRA 21.1 (niedrobno komórkowy rak płuca), NSE (drobnokomórkowy rak płuca), CA 125 (rak jajnika), TSH, TGB (rak tarczycy), PTH – guzy przytarczyc, S-100 – czerniak, CHGR - chromogranina – guzy neuroendokryjne),
- uprzednio stosowanych radiofarmaceutykach, zwłaszcza w przypadku  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ;

3) po badaniu:

- a) przez 24 godziny pić więcej płynów niż zwykle, dokonywać mikcji na siedząco i dobrze spłukiwać sedes (żeby nie skazić pomieszczenia toalety).

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarstwa po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) ACR –SPR Practice Guideline for the Performance of Skeletal Scintigraphy (Bone Scan), Revised 2012;
- 2) Brown ML, Collier BD, Fogelman I: Bone scintigraphy: part 1. Oncology and infection J Nucl Med 1993; 34: 2236–40;
- 3) Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chantal JK et al.: Bone scintigraphy : procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Mol Imaging 2003; 30(12): BP99-106;
- 4) Bujakowska O, Giżewska-Krasowska A, Bachta A, Tłustowicz W: Scyntygrafia kości w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia 2010; 48: 94-7;
- 5) Conway JJ: A scintigraphic classification of Legg-Calve'-Perthes disease. Sem Nucl Med 1933; 23: 274-95;
- 6) Conway JJ, Collins M, Ianz RR, Radkowski MA, Anandappa E, Hernandez R et al.: The role of bone scanning in detection child abuse. Semin Nucl Med 1993; 23: 321-33;
- 7) Gelfand MJ, Strife JL, Graham EJ, Crawford AH: Bone scintigraphy in slipped capital femoral epiphysis. Clin Nucl Med 1983; 8 (12): 613-5;
- 8) Gilday DL, Paul DJ, Paterson J: Diagnosis of osteomyelitis in children by combined blood pool and bone imaging. Radiology 1975; 117:331-5;
- 9) Gordon I, Peters AM, Nunn R: The symptomatic hip in childhood: scintigraphic findings in the presence of a normal radiograph. Skeletal Radiol. 1987; 16: 383-6;
- 10) Hahn K, Fischer S, Colarinha P, Gordon I, Mann M, Piepsz A et al.: Guidelines for bone scintigraphy in children. Eur J Nucl Med 2001; 28 (3): BP 42-7;

- 11) Holder LE: Bone scintigraphy in skeletal trauma. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 739-81;
- 12) Handmaker H, Leonards R: The bone scan in inflammatory osseous disease. *Semin Nucl Med* 1976; 6: 95-1-5;
- 13) Kalniklides C, Aahlstedt B, Lonnerholm T, Moberg A: Conventional scintigraphy and bone scintigraphy in the prognostic evaluation of Legg-Calve'-Perthes disease. *Acta Radiol* 1996; 185: 119-123;
- 14) Kleineman PK, Marks SC, Spevak MR: Fractures of the rib head in abused infants. *Radiology* 1992, 185: 119-123;
- 15) Lass P: Scyntygrafia kości i stawów. *Encyklopedia Badań Medycznych*, Wydawnictwo Medyczne MAKmed. Gdańsk; 1996;
- 16) Lisbona R, Rosenthal L: Role of radionuclide imaging in osteoid osteoma *AJR AM J Roentgenol* 1979; 132 (1): 77-80;
- 17) Mandell GA, Harcke HT: Scintigraphy of spinal disorders in adolescents. *Skeletal Radiol* 1993; 22: 393-401;
- 18) Oshima M, Yoshihara Y, Ito K, Asai H, Fukatsu H, Sakuma S: Initial stage of Legg-Calve'-Perthes disease: comparison of three-phase bone scintigraphy and SPECT with MR imaging. *Eur J Radiol* 1992; 15: 107-12;
- 19) Pruszczyński B: *Radiologia – diagnostyka obrazowa: RTG, TK, USG, MR i medycyna nuklearna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, ISBN 978-83-200-4325-9;
- 20) Reuland P, Aicher KP, Dopfer R, Handgretinger R, Klingebiel Th, Niethammer D et al.: Differential diagnosis of childhood osteomyelitis – classification according to scintigraphic, radiologic and magnetic resonance tomographic characteristics. *Nuklearmedizin* 1996; 35: 68-77;
- 21) Roach PJ, Connolly LP, Zurkowski D, Treves ST: Osteoid osteoma: comparative utility of high-resolution planar and pinhole magnification scintigraphy. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 222-5;
- 22) Shalaby-Rana E, Majd M: (99m)Tc-MDP scintigraphic findings in children with leukemia: value of early and delayed whole-body imaging. *J Nucl Med* 2001; 42: 878-883;
- 23) Spence LD, Kaar K, McCabe J, O'Neill M: The role of bone scintigraphy with pinhole collimation in the evaluation of symptomatic paediatric hips. *Clin Radiol* 1994; 49: 820-3;
- 24) Stauss J, Hahn K, Man M, De Palma D: Guidelines for paediatric bone scanning with 99mTc-labelled radiopharmaceuticals and 18F-fluoride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, EANM 2010, published online;
- 25) Sty JR, Starshak RJ: The role of bone scintigraphy in the evaluation of the suspected abused child. *Radiology* 1983; 146: 369-75;
- 26) Yang DC, Rafani RS, Mittal PK et al.: Radionuclide three-phase whole-body imaging. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 419-26;
- 27) Wilcox JR, Moniot AL, Green JP: Bone scanning evaluation of exercise-related stress injuries. *Radiology* 1977; 123: 667-73;
- 28) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 29) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz.1325);
- 30) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

**Scyntygrafia trójfazowa kośćca** – część szczegółowa**1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Przy dobrym nawodnieniu pacjenta i prawidłowej funkcji nerek, po 3 godzinach od podania radiofarmaceutyku, tylko kilka procent podanej aktywności pozostaje w krążeniu, a reszta jest zgromadzona w szkielecie, w stopniu proporcjonalnym do aktywności metabolicznej osteoblastów.

Z reguły znaczącą aktywność wykazuje mocz zgromadzony w pęcherzu moczowym (stąd potrzeba jego opróżnienia bezpośrednio przed badaniem). Retencja w miększu nerek jest niewielka.

**2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** od fosfonianów znakowanych technetem-99m przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Powierzchnia kości	0,063	0,082	0,13	0,22	0,53
Pęcherz moczowy	0,048	0,06	0,088	0,073	0,13
Szypik	0,0092	0,01	0,017	0,033	0,067
Nerki	0,0073	0,0088	0,012	0,018	0,032
Macica	0,0063	0,0076	0,012	0,011	0,018
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0057</b>	<b>0,007</b>	<b>0,011</b>	<b>0,014</b>	<b>0,027</b>

**3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.****Radiofarmaceutyk:**

Do badań stosuje się podawane dożylnie preparaty znakowane technetem-99m, zawierające związki fosforowe.

**Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

**Preparat:**

W Polsce dostępne są obecnie dwa preparaty w formie zestawów do znakowania technetem-99m:

- 1) sól sodowa kwasu metylenodifosfonowego – MDP;
- 2) oraz w mniejszym zakresie zastosowań, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 3) pirofosforan sodowy – PYP.

**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy odpowiedniego zestawu do znakowania technetem-99m.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją Wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.



W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy wybranego zestawu do znakowania – dla preparatów farmakopealnych powinna być ona zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej:

- 1) sól sodowa kwasu metylenodifosfonowego – MDP, monografia 0641 (Technetium  $^{99m}\text{Tc}$ - Medronate), lub
- 2) pirofosforan sodowy - PYP, monografia nr 0129 (Technetium  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate), lub
- 3) inną zwalidowaną metodą, pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** od 300 do 740 MBq (dostosowana do wieku i masy ciała pacjenta).  
Zalecany w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., [28] poziom referencyjny dla tej procedury (dla standardowego dorosłego pacjenta o masie 70kg) wynosi 740MBq.  
W przypadku pacjentów do 16 roku życia, aktywność podawanego radiofarmaceutyku powinna uwzględniać masę ciała, zgodnie z wytycznymi załącznika nr 3B tego rozporządzenia,
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie;
- 2) Akwizycja dynamiczna:
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** w momencie podania radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak (lub inna, dogodna do zarejestrowania obrazów wybranego obszaru kośćca),
  - **zakres obrazowania:** wskazany przez lekarza obszar kośćca;
  - a) Parametry akwizycji:
    - Faza I :*
      - **macierz obrazowa:** 64×64 lub 128×128,
      - **zoom:** 1.0. ,
      - **czas rejestracji obrazów:** 1-3 sek./obraz (co najmniej 30 obrazków);
    - Faza II :*
      - **macierz obrazowa:** 64×64 lub 128×128,
      - **zoom:** 1.0,
      - **czas rejestracji obrazów:** 3-5 min./obraz;
- 3) Akwizycja statyczna planarna (faza III) typu *Whole Body Scan*:
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku.
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak.
  - **zakres obrazowania:** cały kościec lub wybrany zakres wskazany przez lekarza;
  - a) Parametry akwizycji:
    - **macierz obrazowa:** 256×1024,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów:** szybkość przesuwu: ~10 cm/min. (od 8 do 15 cm/min);
- 4) Akwizycja statyczna planarna (faza III) typu *Multiple Spots*:
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku.

- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak.
- **zakres obrazowania:** cały kościec lub wybrany zakres wskazany przez lekarza;

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** 128×128,
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazów:** czas trwania pierwszej projekcji znad klatki piersiowej zliczanej do 500–1000 tys. zliczeń;

Kolejne scyntygramy powinny nieznacznie pokrywać się rejestrowanym zakresem, aby uwiarygodnić ocenę punktów brzegowych na poszczególnych obrazach;

5) Akwizycja statyczna planarna (faza III) z użyciem kolimatora typu pin-hole:

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** wskazany przez lekarza fragment struktur kostnych;

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** 128×128,
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazu:** 75–100 tys. zliczeń;

6) Akwizycja statyczna planarna – opóźniona (faza III):

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 6 do 24 godzin po podaniu radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak lub inna wskazana przez lekarza,
- **zakres obrazowania:** cały kościec lub wskazany przez lekarza zakres;

a) Parametry akwizycji dostosowane do wybranej techniki badania, a czas rejestracji obrazów wydłużony, stosownie do możliwości pacjenta;

7) Akwizycja statyczna SPECT (faza III):

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** wskazany przez lekarza fragment kośćca;

a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1.0,
- **czas rejestracji obrazów:** 10-40 sek./obraz (60 lub 120 obrazów);

8) Akwizycja statyczna SPECT/CT (faza III):

Zakres obrazowania CT ograniczony do obszaru wskazanego przez lekarza, a parametry ekspozycji CT – dostosowane do wieku i BMI pacjenta, np. dla osób młodocianych nie powinny przekraczać 10 mAs i 80 kVp.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

- 1) obrazy dynamiczne I fazy przepływu powinny być zsumowane do 2-3 sek;
- 2) obraz fazy II – zsumowany do 2-3 minut (jeżeli był przyjmowany w krótszych odcinkach czasu);
- 3) obrazy planarne fazy III nie wymagają dodatkowego przetwarzania;
- 4) jeżeli obrazy III fazy rejestrowane były technika SPECT, do rekonstrukcji należy używać filtrów łagodnie wzmacniających kontrast, ale nie mocno gładzących.

Wartości poszczególnych parametrów rekonstrukcji powinny być dostosowane do możliwości posiadanego sprzętu i oprogramowania. W przypadku rekonstrukcji obrazu dolnego odcinka kręgosłupa może zaistnieć konieczność reorientacji osi, dostosowująca osie cięć tomograficznych do faktycznego ułożenia kręgów tego odcinka;

- 5) grubość cięć tomograficznych powinna być równa rozdzielczości gamma kamery;
- 6) technika iteracyjna rekonstrukcji obrazów zalecana jest w miejsce metody projekcji wstecznych FBP.

Zastosowanie techniki rekonstrukcji typu *Resolution Recovery*, pozwala na skrócenie czasu akwizycji SPECT lub na zmniejszenie podawanej pacjentowi aktywności.

## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Scyntygramy kośćca zarejestrowane w technice płaszczyznowej oraz SPECT lub SPECT/CT ocenia się wizualnie, kierując się odstępstwami od obrazów wzorcowych prawidłowego rozmieszczenia radiofarmaceutyku w organizmie pacjenta.

### **Obrazy prawidłowe:**

U osób zdrowych w I i II fazie badania widać szybki i symetryczny przepływ znacznika przez duże naczynia i równomierne jego rozmieszczenie w kościach i tkankach miękkich. Rozmieszczenie znacznika w prawidłowym szkielecie osoby dorosłej jest równomierne i symetryczne, a stopień wychwytu proporcjonalny do masy kości. U dzieci i młodzieży szybkość przebudowy kości wyraża się największą aktywnością w strefach wzrostu kości na długość (zjawisko to znika po zrośnięciu się przynasad w okresie adolescencji).

Na scyntygramach późnych widać „zarysy” większości kości, poza najmniejszymi (np. kośćmi dłoni i stóp). W projekcji tylnej wyróżniają się stawy krzyżowo-biodrowe i kąty łopatek, a w przedniej dominuje mostek i obręcz miedniczna.

Na obrazach z reguły słabo widać nerki, a dobrze pęcherz moczowy.

Technika SPECT wprowadza 3D, co ma szczególne znaczenie dla wizualizacji funkcji kości twarzoczaszki i elementów kręgosłupa – można wtedy oceniać poszczególne kręgi, ich wyrostki poprzeczne i ościste, stawy i tkanki otaczające.

### **Obrazy nieprawidłowe:**

Guzy nowotworowe, ogniska zapalne i ropne (kości i tkanek miękkich) oraz powikłane złamania kości cechuje zwiększone ukrwienie, podwyższona pula krwi i nasilony metabolizm – dlatego są one ‘gorące’ we wszystkich trzech fazach badania.

Odwrotnie, martwice niedokrwienne, zawały kości oraz ogniska osteolizy (w tym nowotwory z dominantą osteoklastów) we wszystkich trzech fazach są ‘zimne’.

Jeżeli w fazie III w kościach, a w fazie I i II występują cechy przekrwienia w otaczających tkankach miękkich, wynik przemawia za procesem chorobowym (np. zapalnym/ropnym) ograniczonym do tkanek pozakostnych.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski - interpretację kliniczną;

- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **54. Scyntygrafia uchyłka Meckela**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: wykrycie i lokalizacja ektopowej błony śluzowej żołądka w obrębie uchyłka Meckela oraz innych anomalii rozwojowych przewodu pokarmowego.

### **2. Autorzy.**

dr med. J. Dąbrowski, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Podejrzanie obecności ektopowej śluzówki żołądka (głównie u dzieci z objawami krwawienia z przewodu pokarmowego).

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Ektopowa błona śluzowa żołądka występuje w obrębie wad rozwojowych cewy pokarmowej – w uchyłku Meckela i zdwojeniach przewodu pokarmowego oraz w przełyku jako wrodzona anomalia lub powikłanie refluksu żołądkowo przełykowego (tzw. przełyk Barretta) [1-4].

Kliniczne objawy związane z jej obecnością są bardzo zróżnicowane, zależą od rodzaju anomalii, ich lokalizacji i formy oraz powikłań występujących w postaci krwawienia, niedrożności czy zapalenia.

Głównym objawem nasuwającym podejrzenie występowania ektopowej śluzówki żołądka jest krwawienie z przewodu pokarmowego, pojawiające się przeważnie u dzieci przed ukończeniem 2 roku życia, któremu najczęściej nie towarzyszą dolegliwości bólowe [5-6].

Metodą z wyboru stosowaną do wykrycia i lokalizacji tej anomalii w obrębie jamy brzusznej jest badanie scyntygraficzne wykonane po dożylnym podaniu nadtechnecjanu ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ).

Radiofarmaceutyk wychwytywany jest z krwi, między innymi przez komórki okładzinowe żołądka, i wydalany do światła przewodu pokarmowego, zarówno w żołądku, jak i w obrębie ektopowej tkanki [7].

Badanie wykonywane jest w pozycji leżącej na plecach. Detektor kamery scyntylicyjnej ustawiony jest nad jamą brzuszną. W pierwszym etapie bezpośrednio po dożylnym podaniu radiofarmaceutyku, dla oceny ukrwienia ewentualnie wykrytych zmian, przez minutę rejestrowana jest sekwencja 1-2 sek. obrazów. Następnie w ciągu 30 min rejestruje się serię kilkuminutowych obrazów statycznych w projekcji przedniej. W razie potrzeby można wykonać dodatkowe scyntygramy statyczne: w 60 minucie, po mikcji, a dla lepszego zlokalizowania położenia ektopowej tkanki -projekcje boczne lub badanie SPECT. W zdwojeniach przewodu pokarmowego występujących w formie dużych torbieli zalecane jest wykonanie dodatkowych obrazów po 6, a nawet 24 godzinach [1].

Skuteczność diagnostyczna badania zależy od wielu czynników. Nieswoisty wychwyty radiofarmaceutyku obserwowano we wrzodach trawiennych, ogniskach zapalnych,

naczyniakach, malformacjach tętniczo-żylnych, niedrożnych pętłach jelit, wgłobieniach, w układzie moczowym [8-10].

Wyniki fałszywie ujemne najczęściej występują z powodu zbyt małej ilości ekotopowej błony śluzowej żołądka (minimalna powierzchnia ekotopowej tkanki, którą można uwidocznić w badaniu scyntygraficznym wynosi  $1,8\text{cm}^2$ ), szybkiego przemieszczania się wydalonego radiofarmaceutyku na skutek wzmożonej perystaltyki jelit oraz nakładania się aktywności z narządów położonych w pobliżu (żołądek, układ moczowy) [11-12].

Dla poprawy czułości diagnostycznej badania zaproponowano kilka testów farmakologicznych. Nie są one jednak powszechnie stosowane.

Antagoniści receptora histaminowego  $H_2$  hamują wydalanie nadtechnecjanu do światła przewodu pokarmowego, zwiększając jego stężenie w błonie śluzowej. Leki te podawane są doustnie w dawkach terapeutycznych przez dwa dni poprzedzające badanie.

Glukagon hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego zapobiegając przemieszczeniu się wydalonego radiofarmaceutyku w świetle jelit. Skuteczność leku obniża jego niekorzystny wpływ na wychwytywanie nadtechnecjanu przez śluzówkę żołądka.

Farmaceutyk podawany jest dożylnie w dawkach diagnostycznych 10 min po iniekcji nadtechnecjanu (dawka diagnostyczna preparatu GlucaGen stosowana w celu relaksacji jelit wynosi 0.5 mg) [13- 14].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (poprzez podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej tak postępować, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała  $1\text{mSv}$  (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19], stosowanie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  w formie nadtechnecjanu wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciągnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r.

w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera z kolimatorem niskoenergetycznym (ogólnego stosowania LEGP lub wysokorozdzielczy LEHR) równoległo otworowym.

Badanie pacjentów dorosłych wymaga kamery o dużym polu widzenia (średnica lub długość boku detektora – ok. 400mm), natomiast do badań dzieci może być stosowana kamera o mniejszym polu widzenia (250 do 300mm).

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów. Okno energetyczne: 140keV  $\pm$  10%.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Uwidaczniający się na obrazach pęcherz moczowy, może zasłaniać ektopową tkankę - wskazane jest wtedy wykonanie dodatkowej akwizycji po mikcji.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania badania u małych dzieci należy dołożyć starań w celu skutecznego unieruchomienia pozycji dziecka w trakcie całego badania.

**15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie za niego odpowiedzialna, powinien otrzymać wszystkie niezbędne informacje o planowanym badaniu: wymaganym przygotowaniu i przebiegu procedury.

Na 4 godziny przed badaniem nie należy spożywać posiłków stałych i płynów, ponieważ przyspieszają one wydalanie nadtechnecjanu do światła przewodu pokarmowego.

Nadchlorań potasu stosowany w celu ograniczenia dawki pochłoniętej przez tarczycę, ze względu na jego niekorzystny wpływ na wychwytywanie radiofarmaceutyku przez śluzówkę żołądka, należy podać dopiero po zakończeniu badania.

**16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego, ani pielęgniarskiego, po zastosowaniu procedury.

**17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Kumar R, Tripathi M, Chandrashekar N et al. Diagnosis of ectopic gastric mucosa using <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate: spectrum of scintigraphic findings. *Br J Radiol.* 2005;78: 714-20;
- 2) Bond SJ, Groff DB. Gastrointestinal duplications. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric surgery volume 2.* St Louis: Mosby. 1998: 1257–67;
- 3) Tukeji H, Ueno J, Nishitani H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus: prevalence and radiologic findings *Am J Roentgenol.* 1995;164: 901-4;
- 4) Lee NK, Kim S, Jeon TY et al. Complications of congenital and developmental abnormalities of the gastrointestinal tract in adolescents and adults: evaluation with multimodality imaging. *Radiographics.* 2010; 30: 1489-507;
- 5) St-Vil D, Brandt ML, Panic S et al. Meckel's diverticulum in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg.* 1991; 26: 1289-92;
- 6) Cserni G. Gastric pathology in Meckel's diverticulum. Review of cases resected between 1965 and 1995. *AM J Clin Pathol.* 1996; 106: 782-5;
- 7) Connolly SA, Drubach LA, Connolly LP. Meckel's diverticulitis: diagnosis with computed tomography and Tc-99m pertechnetate scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2004;29: 823-4;
- 8) Duszyński D, Anthone R. Jejunal intussusception demonstrated by Tc 99m-pertechnetate and abdominal scanning. *Am J Roentgenol.* 1970; 109;729-32;
- 9) Chaudhuri TK, Christie JH. False positive Meckel's diverticulum scans [Letter to the editor]. *Surgery.* 1972; 71: 313;
- 10) Siddiqui A, Ryo U, Pinsky SM. Arteriovenous malformation simulating Meckel's diverticulum on Tc99m-pertechnetate abdominal scintigraphy. *Radiology.* 1977; 122: 173-4;
- 11) Priebe CJ, Marsden DS, Lazarevic B. The use of Tc99m-pertechnetate to detect transplanted gastric mucosa in the dog. *J Pediatr Surg.* 1974; 9:605-12;
- 12) Wilton G, Froelich JW. The "false-negative" Meckel's scan. *Clin Nucl Med.* 1982; 7: 441-3;
- 13) Petrokubi RJ, Baum S, Rohrer GV. Cimetidine administration resulting in improved pertechnetate imaging of Meckel's diverticulum. *Clin Nucl Med.* 1978; 3: 385-8;
- 14) Vane DW, West KW, Grosfeld JL. Vitelline duct anomalies. Experience with 217 childhood cases. *Arch Surg.* 1987; 122: 542-7;

- 15) Shukla SK, Manni GB, Cipriani C. The Behaviour of the pertechnetate ion in humans. J Chromatogr. 1997; 143: 522–526;
- 16) ACR-SNM-SPR Practice Guideline for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy, Revised 2010;
- 17) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 18) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 19) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia uchyłka Meckela** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po dożylnym podaniu nadtechnecjan ( $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ ) jest aktywnie wychwytywany przez tarczycę, ślinianki oraz błonę śluzową żołądka.

Wydalany jest z ustroju głównie z moczem na drodze filtracji kłębkowej, a także przez komórki okładzinowe śluzówki żołądka do przewodu pokarmowego.

Najwyższe stężenia nadtechnecjanu, od momentu podania do jego całkowitej eliminacji, obserwuje się w żołądku, tarczycy, śliniankach i krwi.

Związek nie przechodzi przez barierę krew mózg [15].

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte dla  $^{99m}\text{Tc}$ - nadtechnecjanu (w mGy/MBq) przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publ.80):**

<b>Narząd</b>	<b>Osoba dorosła</b>	<b>Dzieci 15 lat</b>	<b>Dzieci 10 lat</b>	<b>Dzieci 5 lat</b>	<b>Dzieci 1 rok</b>
Górny odc. jelita grubego	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
Dolny odc. jelita grubego	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Żołądek	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
Pęcherz moczowy	0,018	0,023	0,03	0,033	0,06
Jelito cienkie	0,016	0,02	0,031	0,047	0,082
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,042</b>	<b>0,079</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Roztwór nadtechnecjanu sodowego - eluat z generatora molibdenowo-technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ).

##### **Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

##### **Preparat:**

$\text{NaTcO}_4$ .

##### **Preparatyka:**

Elucja generatora zgodnie z instrukcją jego wytwórcy.

##### **Kontrola jakości:**



Eluat uzyskany z generatora molibdenowo-technetowego ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), zgodnie z instrukcją wytwórcy generatora (zarejestrowany i dopuszczony do obrotu) nie wymaga analizy w zakresie czystości radiochemicznej, chemicznej i radionuklidowej.

W przypadku podejrzenia złej jakości eluatu można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy generatora (która powinna być zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej - monografia 0124 lub 0283:

- 1) dla SODIUM PERTECHNETATE  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  INJECTION odpowiednio fission lub non-fission), lub
- 2) zastosować inną zwalidowaną metodę pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

##### 1) Akwizycja dynamiczna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 370 do 740MBq (10-20mCi) [16], zalecany w zał. 3A rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., [18] poziom referencyjny dla tej procedury wynosi 400MBq. W przypadku pacjentów do 16 roku życia, aktywność podawanego radiofarmaceutyku powinna uwzględniać masę ciała, zgodnie z wytycznymi załącznika nr 3B tego rozporządzenia [18],
- **sposób podania:** podanie dożylnie – na leżance gamma kamery,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** w momencie podania radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
- **zakres obrazowania:** jama brzuszna i miednica;

##### a) Parametry akwizycji:

- **macierz obrazowa:** rozmiar 64×64 (u małych dzieci: 128×128),
- **zoom:** 1.0 (u małych dzieci: 2.0),
- **czas rejestracji obrazów:**

Sekwencja 1 lub 2–sek. obrazów przez pierwszą minutę badania.

Akwizycja serii statycznych obrazów (np. co 5 minut) – przez 30 lub 60 minut od podania radiofarmaceutyku (czas akwizycji pojedynczego obrazu uzależniony jest od liczby zliczeń, zalecane około 500 tys. zlicz./obraz).

W sytuacji, gdy na scyntygrafach widoczny jest wypełniony pęcherz moczowy, należy wykonać dodatkową akwizycję po mikcji.

W razie potrzeby, dla lokalizacji wykrytych zmian - obraz planarny w projekcji bocznej lub akwizycja typu SPECT.

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Ocenie podlegają zsumowane obrazy z części dynamicznej oraz scyntygramy statyczne badania.

Pomocna do oceny wizualnej jest prezentacja obrazów fazy naczyniowej w opcji 'kina'.

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Na prawidłowych obrazach scyntygraficznych w fazie naczyniowej (pierwsza minuta badania) radiofarmaceutyk widoczny jest w dużych naczyniach, nerkach, wątrobie i śledzionie. Po ok. 5 min na scyntygramach pojawia się żołądek. W trakcie badania gromadzenie radiofarmaceutyku w śluzówce żołądka narasta, widoczne jest też jego przemieszczanie do dwunastnicy i jelita czczego. Na obrazach pojawia się również pęcherz moczowy, mogą być też widoczne moczowody. Ektopowa śluzówka żołądka uwidoczni się

na scyntygramach w postaci obszaru zwiększonego wychwytu radiofarmaceutyku zlokalizowanego poza wymienionymi powyżej strukturami.

Scyntygraficzne obrazy ektopowej śluzówki żołądka różnią się w zależności od lokalizacji i kształtu ektopowych tkanek. Uchyłek Meckela najczęściej położony jest w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Zdwojenia mogą występować w dowolnym odcinku przewodu pokarmowego, najczęściej dotyczą jelita cienkiego. Ektopowa śluzówka w uchyłku Meckela oraz w obrębie duplikacji żołądka pojawia się równocześnie ze śluzówką żołądka. Duplikacje jelit mogą być widoczne wcześniej już w fazie naczyniowej.

Zdwojenia przewodu pokarmowego występujące w formie dużych torbieli uwidaczniają się w postaci obszarów fotopenicznych (o obniżonej aktywności), w których wychwyty radiofarmaceutyku pojawia się dużo później niż w żołądku (nawet po kilku godzinach). W odróżnieniu od śluzówki żołądka niespecyficzne gromadzenie radiofarmaceutyku między innymi w guzach, zapaleniach, wgłobieniach itp., pojawia się wcześniej - w fazie naczyniowej, a jego intensywność obniża się w trakcie badania [1].

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski - interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **55. Scyntygrafia układu kostnego (badanie całego ciała)**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: ocena zaburzeń czynnościowych występujących w schorzeniach narządu ruchu (aktywności metabolicznej w obrębie całego szkieletu).

### **2. Autorzy.**

dr med. E. Młodkowska, prof. dr hab. med. J. Kuśmierk, dr hab. n. med. A. Płachcińska, dr n. med. M. Bieńkiewicz, dr n. med. J. Kapuściński

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) choroby nowotworowe:
  - a) przerzuty nowotworowe do kości – ocena stopnia zaawansowania, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia [3,6,7,24,26,31],
  - b) kwalifikacja do radioterapii wewnętrznej  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ) przerzutów aktywnych osteoblastycznie [6,31],

- c) nowotwory pierwotne kości – ocena zakresu zajęcia kości przed planowaną amputacją, wykrywania aktywnych osteoblastycznie i mieszanych przerzutów (ocena stopnia zaawansowania, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia) [11,22],
  - d) nowotwory łagodne kości - kostniak, włókniak kostniejący, wyrośla kostne [12],
  - e) choroby układowe – histiocytowa, białaczki [9];
- 2) inne choroby kości, stawów i tkanek miękkich:
- a) zapalenia/zakażenia kości i stawów, zwłaszcza o charakterze wielogniskowym [18],
  - b) powikłania po operacjach endoprotez stawowych – obluzowanie, zapalenie/zakażenie,
  - c) martwice niedokrwienne: choroba Perthes’a i inne u młodzieży i ludzi dorosłych, zawały kości,
  - d) dysplazje kości [27,28],
  - e) schorzenia metaboliczne (choroba Pageta, złamania osteoprotyczne, osteartropatia płucna, osteodystrofia nerkowa, nadczynność przytarczyc) [13,15,28],
  - f) przypadki sądowo- lekarskie – utajone urazy narządu ruchu, zespół „maltretowanego dziecka” [8,20],
  - g) urazy spotowe [2,5],
  - h) choroba zwyrodnieniowa kości i stawów (niejasne wyniki MR, zwłaszcza zapalenie stawów międzywyroskowych) [2,14,19],
  - i) bóle kostno – stawowe nieznanego pochodzenia [14,19,25].

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Głównymi związkami stosowanymi do scyntygrafii kośćca są dwufosfoniany (metylenodwufosfonian - MDP, etyліденоhydroksydwufosfonian – HEDP) znakowane izotopem technetu <sup>99m</sup>Tc [1,32].

Okolo 50% podanego radiofarmaceutyku gromadzi się w szkielecie, reszta jest wydalana drogą przez nerki. Okolo 2/3 dwufosfonianów osadza się na powierzchni hydroksyapatytów, a ~1/3 koncentruje się w formie fosfonianu wapnia. Głównymi czynnikami kontrolującymi wychwyty tych związków jest: przepływ krwi i wydajność ekstrakcji, która z kolei zależy od przepuszczalności naczyń krwionośnych, równowagi kwasowo-zasadowej, poziomu PTH itp.[2].

Maksymalna kumulacja w kościach następuje po 1 godzinie od podania radiofarmaceutyku i utrzymuje się na praktycznie stałym poziomie do 72 godzin. Po okolo 3 godzinach tylko ~3% aktywności pozostaje w krążeniu, a reszta jest rozmieszczona w szkielecie w stopniu proporcjonalnym do aktywności metabolicznej osteoblastów [2].

Największe wydalanie przez nerki następuje po okolo 20 minutach od podania radiofarmaceutyku. Prawidłowa filtracja nerek zapewnia, że w ciągu 1 godziny więcej niż 30% aktywności niezwiązanej z kośćmi jest wydalane z moczem, a dalsze 60% -po upływie 6 godzin.

Wydalanie dwufosfonianów drogą jelitową jest nieznaczące.

Biologiczny czas półtrwania szacuje się na 26 godzin [2].

Podstawową metodą obrazowania zmian czynnościowych zachodzących w szkielecie w trakcie procesu tworzenia i zaniku kości (związanych głównie z aktywnością osteoblastów) jest scyntygrafia całego kośćca (WBS – ang. *Whole Body Scan*) wykonywana przy użyciu kamery gamma techniką płaszczyznową, po 3 godzinach od podania radiofarmaceutyku

[1,10,16,30]. U pacjentów z niewydolnością nerek i zaleganiem moczu w pęcherzu, dla lepszego zobrazowania okolic biodrowych, można wykonać opóźnioną akwizycję między 6 a 24 godziną od podania, gdy poprawie ulegnie kontrast między obrazowanymi strukturami, a tłem.

Dokładniejszych informacji o lokalizacji, a czasem również o prawdopodobnym charakterze zmian miejscowych dostarczają techniki SPECT i SPECT/CT [2,4,16,19,21,25,30].

W zależności od wskazań klinicznych badanie można rozszerzyć do tzw. *scyntygrafii trójfazowej* stosowanej dla oceny zmian lokalnych.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, tak postępować aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i załącznikiem nr 9 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [34], stosowanie znakowanego technetem-99m fosfonianu nie wymaga przerywania karmienia piersią pod warunkiem czystości radiochemicznej radiofarmaceutyku (brak wolnego nadtechnecjanu). Dla pewności można zalecić pominięcie jednego karmienia (przerwa 4-godzinna).

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

W celu ograniczenia dawki otrzymywanej przez dziecko na skutek zewnętrznego napromienienia przez radiofarmaceutyk zgromadzony w organizmie matki, czas karmienia w pierwszej dobie po badaniu należy ograniczyć do niezbędnego minimum.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy wyliczyć na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według załącznika 3B rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [34] lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

Badanie może być wykonywane również u noworodków (z podejrzeniem zapaleń/zakażeń stawów) i wielokrotnie powtarzane w razie potrzeby.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna, lub SPECT, lub SPECT-CT jedno- lub dwu-głowicowa z równoległootworowym kolimatorem, niskoenergetycznym, wysokorozdzielczym – LEHR lub ultra wysokorozdzielczym – LEUHR, o standardowym lub dużym polu widzenia.

W niektórych przypadkach, szczególnie u dzieci, dla lepszego zobrazowania małych struktur kostnych, można zastosować kolimator pin-hole lub inny typu zbieżnego [1,16,32].

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

Okno energetyczne:  $140 \pm 10\%$ .

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

- 1) upośledzona wydolność nerek i odwodnienie mogą podnieść tło pozakostne;
- 2) chemioterapia (CHTH), hormonoterapia (HTHR), radioterapia (RTH) oraz doustnie lub dożylnie stosowane dwufosfoniany mogą osłabić lub nasilić wychwyty znacznika w przerzutach (pozorne nasilenie zmian przerzutowych określa angielski termin „flare syndrome”);
- 3) sterydy osłabiają wychwyty;
- 4) niektóre antybiotyki (gentamycyna) oraz leki nefrotoksyczne, preparaty żelaza, a także niektóre schorzenia nefro-urologiczne i metaboliczne modyfikują dystrybucję znacznika w ustroju, m.in. w nerkach i w szkielecie.

### 13. Możliwe źródła błędów.

- 1) kontaminacja ciała i/lub odzieży pacjenta;
- 2) nietypowe miejsce podania radiofarmaceutyku (nie odnotowane w karcie badania), może symulować obecność ogniska gorącego;
- 3) metalowe akcesoria (łańcuszki, sprzączki, klucze lub monety w kieszeniach ubrania pacjenta) oraz wszczepiony rozrusznik, endoproteza mogą symulować obecność ognisk zimnych;
- 4) w trakcie akwizycji badania techniką SPECT, nawet nieznaczne ruchy pacjenta mogą wpłynąć na obniżenie jakości rejestrowanego obrazu;
- 5) w przypadku wykonywania badania SPECT/CT, zmiana ułożenia pacjenta (zwłaszcza dzieci) między akwizycją scyntygraficzną i tomograficzną, może uniemożliwić prawidłowe nałożenie obrazów.

### 14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.

Właściwe nawodnienie organizmu oraz całkowite opróżnienie pęcherza moczowego przed rozpoczęciem badania mają istotny wpływ na jakość rejestrowanych obrazów, zwłaszcza okolic miednicy.

W przypadku badania małych dzieci, należy dołożyć wszelkich starań w celu skutecznego unieruchomienia dziecka w trakcie wykonywania badania (odpowiednie techniki stabilizacji pozycji, zaangażowanie rodziców/opiekunów w proces uspokajania dziecka, dostosowanie pory badania do czasu snu dziecka (np. po nakarmieniu) lub ewentualnie wcześniejsza łagodna sedacja).

### 15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.

- 1) przy rejestracji na badanie pacjenta należy poinformować o:
  - a) czasie pobytu na badaniu (co najmniej 4 godziny) i czasowej izolacji od osób towarzyszących, zwłaszcza kobiet ciężarnych i małych dzieci,
  - b) sposobie wykonania badania - skrótowo, w zależności od stanu wiedzy udzielonej przez lekarza kierującego i zdolności percepcji pacjenta: dożylnie, bezbolesne wstrzyknięcie niewielkiej ilości preparatu zawierającego izotop o znikomej szkodliwości promieniowania gamma dla zdrowia, który nie ma wpływu na podstawowe funkcjonowanie (w tym prowadzenie samochodu i wykonywanie czynności zawodowych), aparatura podobna do TK, MR (bez towarzyszącego hałasu),
  - c) potrzebie przyniesienia ze sobą 0,5 – 1 l płynu (wody, kompotu, herbaty itp.),
  - d) konieczności dostarczenia do wglądu wyników dotychczasowych badań diagnostycznych,

oraz zapytać o ewentualne reakcje alergiczne i klaustrofobię oraz o ograniczenia w przyjmowaniu płynów i terminie dializ – w przypadku wątpliwości wezwać lekarza dyżurnego.

#### 2) w dniu badania:

- a) u dzieci i młodzieży zaleca się „blokadę” tarczycy płynem Lugola (zwłaszcza przy wielokrotnym powtarzaniu badań),
- b) dobre nawodnienie organizmu pacjenta po wstrzyknięciu preparatu - wypicie co najmniej 0,5 – 1 l płynu i częste korzystanie z toalety,
- c) zebranie wywiadu (kwestionariusz) zawierającego informacje o:
  - chorobie zasadniczej i innych schorzeniach (m.in. nerek),
  - sposobach leczenia (zabiegi chirurgiczne, CHTH, HTR, RTH, antybiotyki, sterydy, dwufosfoniany, preparaty żelaza),

- lokalizacji bólu,
  - przebytych urazach,
  - wynikach dotychczasowych badań obrazowych narządu ruchu (RTG, KT, MR, poprzednich badaniach scyntygraficznych, DXA - densytometrii),
  - istotnych wynikach badań laboratoryjnych: poziom FZ - fosfatazy zasadowej (nieswoisty marker aktywności osteoblastów), PSA (rak stercza), CA-15.3 (rak piersi), CEA (rak jelita grubego, gruczolakoraki), AFP (rak nerki, rak jądra), BETA-HCG (guzy jądra, nabłoniak kosmówkowy), CYFRA 21.1 (niedrobnokomórkowy rak płuca), NSE (drobnokomórkowy rak płuca), CA 125 (rak jajnika), TSH, TGB (rak tarczycy), PTH – guzy przytarczyc, S-100 – czerniak, CHGR - chromogranina – guzy neuroendokrynne),
  - uprzednio stosowanych radiofarmaceutykach, zwłaszcza w przypadku  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ;
- 3) po badaniu:
- a) przez 24 godziny pić więcej płynów niż zwykle, dokonywać mikcji na siedząco i dobrze spłukiwać sedes (żeby nie skazić pomieszczenia toalety).

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego ani pielęgniarstwa po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) ACR–SPR Practice Guideline for the Performance of Skeletal Scintigraphy (Bone Scan), Revised 2012;
- 2) Bellah RD, Summerville DA, Treves ST, Micheli LJ: Low-back pain in adolescent athletes: detection of stress injury to the pars interarticularis with SPECT. *Radiology* 1991; 180: 509-12;
- 3) Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chantal JK et al.: Bone Scintigraphy : Procedure Guidelines for Tumour Imaging. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2003; 30(12): BP99-106;
- 4) Chan WL, Carolan MG, Fernandes VB, Abbati DP: Planar versus SPECT imaging in the assessment of condylar growth. *Nucl Med Commun* 2000, 21(3): 285-90;
- 5) Collier BD, Fogelman I, Brown ML: Bone scintigraphy: part 2. Orthopedic bone scanning. *J Nucl Med* 1993, 34: 2241-46;
- 6) Collier BD, Fogelman, Rosenthal L, eds. *Skeletal Nuclear Medicine*, New York, NY: Mosby: 1996;
- 7) Cook GJ, Fogelman I: Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 69-79;
- 8) Conway JJ, Collins M, Ianz RR, Radkowski MA, Anandappa E, Hernandez R et al.: The role of bone scintigraphy in detecting child abuse. *Semin Nucl Med* 1993; 23: 321-33;
- 9) Dogan AS, Conway JJ, Miller JH, Grier D, Bhattathiry MM, Mitchell CS: Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiology. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 51-8;
- 10) Donohoe KJ, Brown ML, Collier BD, Carretta RF, Henkin RE, O'Mara RE et al.: Procedure guideline for bone scintigraphy, version 3.0 Society of Nuclear Medicine; 2003. [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch34\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch34_0403.pdf);

- 11) Edeline V, Frouin JP, Di Paola M, Kahta C, Contesso G et al.: Factor analysis as a means of determining response to chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1175-85;
- 12) Epstein DA, Levin EJ: Bone scintigraphy in hereditary multiple exostoses. *AJR AM J Roentgenol* 1978; 130: 2:331-3;
- 13) Fogelman I, Collier BD, Brown ML: Bone scintigraphy: part 3. Bone scanning in metabolic bone disease. *J Nucl Med* 1993; 34: 2247-52;
- 14) Gates GF: SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med* 1998; 27: 291-305;
- 15) George J, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS: Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010; 77 (2): 175-8;
- 16) Hahn K, Fischer S, Colarinha P, Gordon I, Mann M, Piepsz A, Olivier P, Sixt R, van Velzen J: Guidelines for Bone Scintigraphy in Children, *Eur J Nucl Med*, 2001; 28: BP42-BP47;
- 17) Hahn K, Fischer S, Gordon I: *Atlas of bone scintigraphy in the developing paediatric skeleton*. Berlin: Springer, 1993 (digital and hardcopy versions published by IAEA);
- 18) Howman-Giles R, Uren R: Multifocal osteomyelitis in childhood: review by radionuclide bone scan. *Clin Nucl Med* 1992; 17: 274-8;
- 19) Itoh K, Hashimoto T, Shigenobu K, Yamane S, Tamaki N: Bone SPECT of symptomatic lumbar spondylolysis. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 389-96;
- 20) Jaudes PK: Comparison of radiography and radionuclide bone scanning in the detection of child abuse. *Pediatrics* 1984; 73: 166-8;
- 21) Keogan MT, Antoun N, Wraight EP: Evaluation of the skull base by SPECT. A comparison with planar scintigraphy and computed tomography. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 1055-59;
- 22) Korholz D, Wirtz I, Vosberg H, Ruther W, Jurgens H, Gobel U: The role of bone scintigraphy in the follow-up of osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 461-4;
- 23) Ljung B: The child in diagnostic nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 683-90;
- 24) Pomeranz SJ, Pretorius HT, Ramsingh PS: Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: strategies for imaging in the health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188-207;
- 25) Read MT: Single photon emission computed tomography (SPECT) scanning for adolescent back pain. A sine qua non? *Br J Sports Med* 1994; 28: 56-7;
- 26) Rigaud J, Tiguert R, Le Normand L, Karam G, Glemain P et al.: Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy. *J.Urol* 2002; 168: 1423-6;
- 27) Rossmuller B, Hahn K, Fischer S: Bone scanning in non-neoplastic diseases in children. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 133-47;
- 28) Ryan PL, Fogelman I: Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 291-305;
- 29) Sathekge MM, Clauss RP: Criteria and quantification of fibrous dysplasia on MDP scanning. *Nuklearmedizin* 1995; 34: 229-31;
- 30) Savelli G, Maccauro M et al.: Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 27 – 37;
- 31) Sinha P, Freeman LM: Scintigraphy of bone metastases. In : Khalkhali I, Mauntblant JC, Goldsmith SJ eds. *Nuclear Oncology* Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2001: 526 – 44;



- 32) Stauss J, Hahn K, Mann M, De Palma D: Guidelines for paediatric bone scanning with  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals and  $^{18}\text{F}$ -fluoride. EANM 2010; E J Nucl Med Imaging DOI 10.1007/s00295-010-1492-3;
- 33) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r., poz. 264 i 908);
- 34) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2006 r. w sprawie szczegółowych warunków bezpiecznej pracy z urządzeniami radiologicznymi (Dz. U. Nr 180, poz. 1325);
- 35) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia układu kostnego (badanie całego ciała)** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Przy dobrym nawodnieniu pacjenta i prawidłowej funkcji nerek, po 3 godzinach od podania radiofarmaceutyku, tylko kilka procent podanej aktywności pozostaje w krążeniu, a reszta jest zgromadzona w szkielecie, w stopniu proporcjonalnym do aktywności metabolicznej osteoblastów.

Z reguły znaczącą aktywność wykazuje mocz zgromadzony w pęcherzu moczowym (stąd potrzeba jego opróżnienia bezpośrednio przed badaniem). Retencja w mięszu nerek jest niewielka.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** od fosfonianów znakowanych technetem-99m przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci (ICRP publikacja 80):

Narząd	Osoba dorosła	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Powierzchnia kości	0,063	0,082	0,13	0,22	0,53
Pęcherz moczowy	0,048	0,06	0,088	0,073	0,13
Szpik	0,0092	0,01	0,017	0,033	0,067
Nerki	0,0073	0,0088	0,012	0,018	0,032
Macica	0,0063	0,0076	0,012	0,011	0,018
<b>Dawka efektywna (mSv/MBq)</b>	<b>0,0057</b>	<b>0,007</b>	<b>0,011</b>	<b>0,014</b>	<b>0,027</b>

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

Do badań stosuje się podawane dożylnie preparaty znakowane technetem-99m, zawierające związki fosforowe.

##### **Izotop:**

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

##### **Preparat:**

W Polsce dostępne są obecnie dwa preparaty w formie zestawów do znakowania technetem-99m:

- 1) sól sodowa kwasu metylenodifosfonowego – MDP; oraz w mniejszym zakresie zastosowań, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
- 2) pirofosforan sodowy – PYP.

Inne preparaty zawierające związki fosforowe dostępne są jedynie na import docelowy.

#### **Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją wytwórcy odpowiedniego zestawu do znakowania technetem-99m.

#### **Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją wytwórcy, z dopuszczonych do obrotu, zarejestrowanych zestawów do znakowania i z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  nie wymaga analizy wydajności znakowania i określania czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać analizę zgodnie z instrukcją wytwórcy wybranego zestawu do znakowania – dla preparatów farmakopealnych powinna być ona zgodna z metodyką podaną w Farmakopei Europejskiej:

- 1) sól sodowa kwasu metylenodifosfonowego – MDP, monografia 0641 (Technetium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Medronate), lub
- 2) pirofosforan sodowy - PYP, monografia nr 0129 (Technetium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate), lub
- 3) inną zwalidowaną metodą, pozwalającą ocenić wydajność znakowania i czystość radiochemiczną.

#### **4. Sposoby uzyskiwania danych.**

- 1) do poprawnego przeprowadzenia powyższej procedury medycznej wymagane są:
  - a) **aktywność radiofarmaceutyku:** od 300 do 740MBq (dostosowana do wieku i masy ciała pacjenta). Zalecany w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., [34] poziom referencyjny dla tej procedury (dla standardowego dorosłego pacjenta o masie 70kg) wynosi 740MBq. W przypadku pacjentów do 16 roku życia, aktywność podawanego radiofarmaceutyku powinna uwzględniać masę ciała, zgodnie z wytycznymi załącznika nr 3B tego rozporządzenia,
  - b) **sposób podania:** podanie dożylnie;
- 2) Akwizycja statyczna planarna typu *Whole Body Scan* [3,10]:

  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podania radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - **zakres obrazowania:** cały kośćiec;

  - a) Parametry akwizycji:
    - **macierz obrazowa:** 256×1024,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów: szybkość przesuwu:** ~10 cm/min. (od 8 do 15cm/min.);

- 3) Akwizycja statyczna planarna typu *Multiple Spots* [3,10]:

  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podania radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - **zakres obrazowania:** cały kośćiec;

  - a) Parametry akwizycji:
    - **macierz obrazowa:** 128×128,
    - **zoom:** 1.0,
    - **czas rejestracji obrazów:** czas kolejnych projekcji dostosowany do czasu trwania pierwszej akwizycji z nad klatki piersiowej zliczanej do 500 – 1000 tys. zliczeń;

Kolejne scyntygramy powinny nieznacznie pokrywać się rejestrowanym zakresem, aby uwiarygodnić ocenę punktów brzegowych na poszczególnych obrazach.

- 4) Akwizycja statyczna planarna z użyciem kolimatora typu pin-hole [3,10]:
  - czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku,
  - pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - zakres obrazowania:** wskazany przez lekarza fragment struktur kostnych;
  - a) Parametry akwizycji:
    - macierz obrazowa:** 128×128,
    - zoom:** 1.0,
    - czas rejestracji obrazu:** 75 – 100 tys. zliczeń;
- 5) Akwizycja statyczna planarna - opóźniona
  - czas rozpoczęcia akwizycji:** od 6 do 24 godz. po podaniu radiofarmaceutyku,
  - pozycja pacjenta:** leżąca na wznak lub inna wskazana przez lekarza,
  - zakres obrazowania:** cały kościec lub wskazany przez lekarza zakres;
  - a) Parametry akwizycji dostosowane do wybranej techniki badania, a czas rejestracji obrazów wydłużony, stosownie do możliwości pacjenta;
- 6) Akwizycja statyczna SPECT:
  - czas rozpoczęcia akwizycji:** od 2 do 5 godzin po podaniu radiofarmaceutyku,
  - pozycja pacjenta:** leżąca na wznak,
  - zakres obrazowania:** wskazany przez lekarza fragment kośćca;
  - a) Parametry akwizycji:
    - macierz obrazowa:** 64×64 lub 128×128,
    - zoom:** 1.0,
    - czas rejestracji obrazów:** 10-40 sek./obraz (60 lub 120 obrazów);
- 7) Akwizycja statyczna SPECT/CT:

Zakres obrazowania CT ograniczony do obszaru wskazanego przez lekarza, a parametry ekspozycji CT – dostosowane do wieku i BMI pacjenta, np. dla osób młodocianych nie powinny przekraczać 10 mAs i 80 kVp.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

- 1) obrazy planarne nie wymagają dodatkowego przetwarzania;
- 2) do rekonstrukcji obrazów SPECT należy używać filtrów łagodnie wzmacniających kontrast, ale nie mocno gładzących. Wartości poszczególnych parametrów rekonstrukcji powinny być dostosowane do możliwości posiadanego sprzętu i oprogramowania. W przypadku rekonstrukcji obrazu dolnego odcinka kręgosłupa może zaistnieć konieczność reorientacji osi, dostosowująca osie cięć tomograficznych do faktycznego ułożenia kręgów tego odcinka;
- 3) grubość cięć tomograficznych powinna być równa rozdzielczości gamma kamery;
- 4) technika iteracyjna rekonstrukcji obrazów zalecana jest w miejsce metody projekcji wstecznych FBP;
- 5) zastosowanie techniki rekonstrukcji typu *Resolution Recovery*, pozwala na skrócenie czasu akwizycji lub na zmniejszenie podawanej pacjentowi aktywności.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

Scyntygramy kośćca zarejestrowane w technice płaszczyznowej oraz SPECT i SPECT/CT ocenia się wizualnie, kierując się odstępstwami od obrazów wzorcowych prawidłowego rozmieszczenia radiofarmaceutyku w organizmie pacjenta.

#### **Obrazy prawidłowe.**

Rozmieszczenie znacznika w prawidłowym szkielecie osoby dorosłej jest równomierne i symetryczne, a stopień wychwytu proporcjonalny do masy kości. U dzieci i młodzieży szybkość przebudowy kości wyraża się największą aktywnością w strefach wzrostu kości na długość (zjawisko to znika po zrośnięciu się przynasad w okresie adolescencji).

Na scyntygramach widać „zarysy” większości kości, poza najmniejszymi (np. kośćmi dłoni i stóp). W projekcji tylnej wyróżniają się stawy krzyżowo-biodrowe i kąty łopatek, a w przedniej dominuje mostek i obręcz miedniczna.

Na obrazach z reguły słabo widać nerki, a dobrze pęcherz moczowy.

Technika SPECT wprowadza 3D, co ma szczególne znaczenie dla wizualizacji funkcji kości twarzoczaszki i elementów kręgosłupa – można wtedy oceniać poszczególne kręgi, ich wyrostki poprzeczne i ościste, stawy i tkanki otaczające.

Obrazy fuzyjne SPECT/CT łączą obrazy czynnościowe z ich precyzyjną lokalizacją anatomiczną.

#### **Obrazy nieprawidłowe.**

Znakomita większość zmian towarzyszących występowaniu schorzeń wymienionych we wskazaniach do badania, wiąże się z lokalnie zwiększoną aktywnością osteoblastyczną kości. Zmiany te nazywane są ogniskami „gorącymi”, w odróżnieniu od występujących rzadziej ognisk „zimnych” (o zmniejszonej aktywności).

Niekiedy, ogólnie zwiększony wychwyty znacznika widać w schorzeniach metabolicznych, np. pierwotnej lub wtórnej nadczynności przytarczyc i osteomalacji. Niekiedy wzorzec tych zmian jest charakterystyczny (np. objaw tzw. „piuski”, „mostka krawatowego”, „różańca”, czy „gorących rzepek” spotykany w nadczynności przytarczyc).

Charakterystyczny jest też obraz tzw. „*super skanu*” występujący w raku stercza, kiedy przy zwiększonym wychwycie znacznika w szkielecie osiowym (aż po nasady kości długich) prawie nie widać „obrazu” nerek i pęcherza moczowego.

Z kolei ogólnie słaby wychwyty znacznika może sugerować osteopenię, a widoczne wtedy zmiany „gorące” wskazują na złamania osteoporotyczne.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) dane administracyjne placówki oraz identyfikacyjne lekarza opisującego badanie,
  - c) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - d) cel badania sformułowany przez lekarza zlecającego badanie,
  - e) wywiad o przebytych złamaniach, zapaleniach kości i tkanek miękkich, obrzęku tkanek, chorobach nowotworowych, zaburzeniach metabolicznych (choroby tarczycy, przytarczyc, osteoporoza itp.),
  - f) obecne dolegliwości w zakresie narządu ruchu,
  - g) wcześniejsze badania radioizotopowe (zwłaszcza z zastosowaniem  $^{131}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  lub  $^{111}\text{In}$ ), uprzednia terapia radioizotopowa ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ),
  - h) wyniki wcześniejszych badań scyntygraficznych kości,
  - i) wyniki RTG, TK, MR,
  - j) opis badania planarnego całego ciała oraz badania SPECT lub SPECT/CT wybranego odcinka, jeżeli były wykonywane w celu uzyskania dodatkowych informacji o występowaniu, lokalizacji i zasięgu zmian chorobowych,

- k) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku powinny być dołączane wybrane obrazy scyntygraficzne (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).

## **56. Scyntygrafia z zastosowaniem $^{67}\text{Ga}$**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: obrazowanie zmian nowotworowych (głównie chłoniakowych) i ognisk zapalnych.

### **2. Autorzy.**

dr med. G. Łapińska, prof. dr hab. med. I. Kozłowicz - Gudzińska, mgr inż. A. Sackiewicz - Słaby, mgr P. Ochman, mgr inż. S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina - HD);
- 2) chłoniaki nieziarnicze NHL (chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL; chłoniak Burkitta);
- 3) diagnostyka stanów gorączkowych o nieznanym przyczynie;
- 4) ocena przewlekłych stanów zapalnych (ropnie);
- 5) ocena zapaleń limfocytowych lub ziarniakowych (sarkoidoza, gruźlica);
- 6) ocena zmian zapalnych mięśnia sercowego i osierdzia;
- 7) wykrywanie i lokalizacja zmian zapalnych kości i tkanek przyległych;
- 8) wykrywanie i lokalizacja innych zmian nowotworowych – rak płuca, czerniak złośliwy, rak wątrobowo – komórkowy, guzy jądra, szpiczak mnogi, guzy głowy i szyi, neuroblastoma [1,2];
- 9) obrazowanie zmian zapalnych u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności AIDS (zapalenia płuc – pneumocystozowe, bakteryjne, gruźlicze, atypowe, mięsak Kapisiego).

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Scyntygrafia z zastosowaniem  $^{67}\text{Ga}$  jest badaniem umożliwiającym wizualizację zmian nowotworowych i zapalnych.

$^{67}\text{Ga}$  jest analogiem jonu żelaza ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Wykazuje zdolność wiązania się we krwi z transferyną, a następnie wychwytywany jest przez receptory transferynowe CD71 znajdujące się na powierzchni komórek nowotworowych [3]. W komórkach szybko proliferujących (nowotworowych i zapalnych) dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów. Wewnątrz komórki gal gromadzony jest w lizosomach i retikulum endoplazmatycznym. Gromadzenie radiofarmaceutyku wewnątrzkomórkowo jest więc procesem metabolicznym, wskazującym na stopień aktywności schorzenia. Stwierdzono dodatnią korelację między gęstością receptorów transferynowych i wychwytem  $^{67}\text{Ga}$  oraz ujemną korelację między wychwytem  $^{67}\text{Ga}$  a obecnością przeciwciał przeciw receptorom transferynowym [4,5].

Scyntygrafia po podaniu  $^{67}\text{Ga}$  ma największe zastosowanie u chorych na chłoniaki. Badanie to jest stosowane w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby, oceny odpowiedzi na

leczenie, oceny charakteru zmian resztkowych pozostałych po leczeniu oraz w wykrywaniu nawrotów choroby w trakcie klinicznej obserwacji.[6] Intensywne gromadzenie radiofarmaceutyku występuje głównie w ziarnicy złośliwej oraz w niektórych chłoniakach nieziarnicznych (DLBCL, chłoniak Burkitta). Zastosowanie techniki SPECT lub SPECT/CT znacznie poprawia czułość i swoistość badania w porównaniu do metody planarnej [7,8]. Badanie ma istotne znaczenie przede wszystkim w ocenie zmian resztkowych pozostałych po leczeniu, które mogą odpowiadać tkance włóknistej lub przetrwałej aktywnej chorobie nowotworowej oraz w wykrywaniu nawrotu choroby. Czułość i swoistość badania oceniana jest na ok. 80-95%, w zależności od typu histologicznego chłoniaka i od rozmiaru zmiany. Ogniska poniżej 1cm mogą nie zostać uwidocznione [9,10]. Należy pamiętać, że 10-15% chłoniaków nie gromadzi radiofarmaceutyku .

Scyntygrafia  $^{67}\text{Ga}$  może być również stosowana w diagnostyce zmian zapalnych. W przypadku sarkoidozy (w aktywnej fazie) czułość badania w wykrywaniu zmian chorobowych wynosi 81% [11]. Przydatność badania stwierdzono również w monitorowaniu leczenia gruźlicy płuc, gdzie wychwyty  $^{67}\text{Ga}$  znacznie lepiej odzwierciedla regresję zmian chorobowych w porównaniu do kontrolnych badań radiologicznych [12].

Badanie  $^{67}\text{Ga}$  może być zastosowane w diagnostyce zmian zapalnych u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Zwiększone gromadzenie radioznacznika występuje w przypadku zapaleń wywołanych *Pneumocystis carinii*, cytomegalowirusami lub mykobakteriami. Ograniczeniem badania jest jednak fakt, że stosowana przewlekle antybiotykoterapia może osłabić wychwyty galu w zmianach chorobowych [13].

Kolejnym wskazaniem do badania jest różnicowanie między rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), a zmianami łagodnymi wątroby jak marskość czy włóknienie wątrobowe. Większość HCC (ok.63%) wykazuje zwiększony wychwyty  $^{67}\text{Ga}$  w porównaniu do otaczającego miększu wątroby, dlatego czułość badania wynosi 88% [14].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) karmienie piersią (radiofarmaceutyk wydziela się z mlekiem matki);
- 2) bezwzględne:
  - a) ciąża.

W czasie przeznaczonym na badanie scyntygraficzne nie należy wykonywać innych badań obrazowych z użyciem kontrastu (CT, MRI).

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). ( $^{67}\text{Ga}$  przenika przez łożysko do krwi płodu).

### **Kobiety karmiące piersią:**

Nie powinno się wykonywać badania u kobiet karmiących piersią. W przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu  $^{67}\text{Ga}$  u kobiety karmiącej należy całkowicie zaprzestać karmienia piersią - zgodnie z zaleceniem w załączniku nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej.

### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Badanie z użyciem  $^{67}\text{Ga}$  powinno być wykonane u dzieci tylko w uzasadnionych przypadkach. Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy określić na podstawie wagi ciała pacjenta w odniesieniu do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała (masa-70kg, wzrost-170cm), według załącznika nr 3 do rozporządzenia

Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem równoległym dla średnich energii (Medium Energy General Purpose).

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego; lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Podawane przed badaniem preparaty żelaza mogą zmienić biodystrybucję  $^{67}\text{Ga}$  z powodu współzawodnictwa o dostęp do receptorów transferynowych.

Chemioterapia może zmniejszyć wychwyt  $^{67}\text{Ga}$ , dlatego badanie powinno być przeprowadzone przed leczeniem i co najmniej 3 - 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Stosowanie amiodaronu, nitrofurantoiny i niektórych chemioterapeutyków może spowodować rozlany lub ogniskowy, zwiększony wychwyt płucny.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania związane z dość długim czasem rejestracji. Zagrożenie to może być zminimalizowane przez ułożenie pacjenta

- w wygodnej dla niego pozycji przed rozpoczęciem badania. Dodatkowo w czasie opracowywania badania pomocne może być użycie programu korekcji ruchu;
- 2) w przypadku diagnostyki zmian nowotworowych, obecność współistniejących zmian zapalnych może być przyczyną wyniku fałszywie dodatniego;
  - 3) niespecyficzny wychwyty w obrębie jelit może być przyczyną wyniku fałszywie dodatniego w obrębie jamy brzusznej;
  - 4) miernie nasilony wychwyty we wnękach płucnych może być widoczny u dorosłych pacjentów, szczególnie u palaczy. Bardziej nasilony wychwyty we wnękach spotykany jest w trakcie chemioterapii lub radioterapii (u 15% chorych jako wynik poterapeutycznych zmian zapalnych) – zaleca się wykonanie badania 3-4 tygodnie po leczeniu;
  - 5) u dzieci hiperplazja grasicy w trakcie chemioterapii może spowodować zwiększony wychwyty znacznika w śródpiersiu przednim;
  - 6) podanie kontrastu stosowanego w badaniu MR (gadolinium) w ciągu 24 h może zmniejszyć wychwyty  $^{67}\text{Ga}$  w zmianach chorobowych;
  - 7) dobrze-zróżnicowane chłoniaki limfatyczne mogą nie gromadzić  $^{67}\text{Ga}$  [15];
  - 8) zmiany pooperacyjne i pourazowe mogą wykazywać zwiększone gromadzenie  $^{67}\text{Ga}$ .

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

W przypadku wykonywania badania u małych dzieci należy dołożyć wszelkich starań w celu skutecznego unieruchomienia pozycji dziecka w trakcie badania.

Pacjent nie powinien mieć wykonywanych innych badań obrazowych z użyciem kontrastu w czasie trwania procedury.

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

- 1) ograniczenie spożycia posiłku i przyjmowanie płynów przed badaniem nie jest obowiązkowe;
- 2) oczyszczenie jelit przed badaniem nie jest obowiązkowe (przyjęcie leków przeczyszczających powinno nastąpić co najmniej 18 h przed badaniem);
- 3) badanie scyntygraficzne powinno być wykonane 24 h po transfuzji krwi lub po badaniu MRI z podaniem gadolinu jako środka kontrastowego;
- 4) przed badaniem należy odstawić preparaty żelaza;

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Bartold S.P., Donohoe K.J., Haynie T.P. i wsp. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gallium Scintigraphy In the Evaluation of Malignant Disease 2001; strona internetowa [www.snm.org](http://www.snm.org) ;
- 2) Shackett P. Nuclear Medicine Technology: Procedures and Quick Reference. Second Edition; Lippincott Williams & Wilkins 2009;
- 3) Pomper M.G., Gelovani J.G. Molecular Imaging in Oncology. Informa Healthcare, Huston, 2008;
- 4) Nejmeddine F., Raphael M., Martin A. i wsp.  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy In B-cell non-Hodgkin's lymphoma: correlation of  $^{67}\text{Ga}$  uptake with histology and transferring receptor expression. J Nucl Med 40(1)/1999, s. 40-5;



- 5) Bartold S.P., Donohoe K.J., Fletcher J.W. i wsp. Procedure Guideline for Gallium Scintigraphy in the Evaluation of Malignant Disease. J Nucl Med, 6/1997, s. 990-994;
- 6) Biersack H.J., Freeman L.M. Clinical Nuclear Medicine. Springer –Verlag, Berlin Heidelberg, 2007;
- 7) Carrera D., Bajen MT., Mora J. i wsp. , Clinical utility of fused  $^{67}\text{Ga}$  SPECT/CT scan images in patients with lymphoma. Rev Esp Med Nucl 25(1)/2006, s. 3-9;
- 8) Palumbo B., Sivoletta S., Palumbo I. i wsp.  $^{67}\text{Ga}$ -SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 32(9) /2005, s. 1011-7;
- 9) Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N, Goldsmith SJ (2001) The value of Ga-67 scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and monitoring the response of lymphoma to treatment. Semin Nucl Med, 31/2001, s. 177–190;
- 10) Vizda J., Urbanova E. Atlas of Gallium Scintigraphy. Lacomed, Praha, 2001;
- 11) Nishihiro Y., Yamamoto Y., Fukuaga K. i wsp. Comparative Evaluation  $^{18}\text{F}$ FDG PET and  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy in Patients with Sarcoidosis. J Nucl Med 47(10)/ 2006, s. 1571-76;
- 12) Liul SF., Liu JW., Lin M.C. i wsp. Monitoring Treatment Responses in Patients with Pulmonary TB using Serial Lung Gallium-67 Scintigraphy. AJR 188(5)/ 2007, s. 405-408;
- 13) Wassie M., Buscombe J.R., Miller R.F., Ell P.J.  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy in HIV antibody positive patients; a review of its clinical usefulness. British Journal of Radiology . 67/1994, s. 349-352;
- 14) Harbert J.C., Eckelman WC., Neumann RD. Nuclear Medicine: Diagnosis and Therapy. Thieme Medical Publishers, New York, 1996;
- 15) Bombardieri E., Aktolum C., Baum R.P. i wsp.  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy procedure guidelines for tumor imaging. strona internetowa [www.eanm.org](http://www.eanm.org) ;
- 16) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 17) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Scyntygrafia z zastosowaniem $^{67}\text{Ga}$ – część szczegółowa**

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Cytrynian galu  $^{67}\text{Ga}$  gromadzi się w nowotworach pierwotnych i przerzutowych, a także w ogniskach infekcyjnych. W ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu dożylnym ok. 10-15% (nawet do 25%) podanej aktywności wydalana jest przez nerki. Później eliminacja radioznacznika odbywa się głównie drogą jelitową. W ciągu 48 godzin 75% podanej aktywności pozostaje w organizmie, gdzie fizjologicznie gromadzi się w wątrobie, śledzionie, kościach, szpiku kostnym, śliniankach, gruczołach łzowych, śluzówce nosogardła i w różnym stopniu w innych tkankach miękkich (gruczoł piersiowy zwłaszcza w czasie laktacji i w okresie stymulacji hormonalnej, grasica u dzieci i młodzieży). Cytrynian Galu  $^{67}\text{Ga}$  wydala się stosunkowo powoli z organizmu. Średnio 65% podanej dawki wydalane jest po siedmiu dniach, 26% zostaje wydalane z moczem, a 9% ze stolcem.

### **2. Dane dozymetryczne.**

Dawki pochłonięte przez najbardziej narażone narządy dla standardowej osoby dorosłej po dożylnym podaniu cytrynianu galu-67 w dawce 185MBq (5mCi)

Narząd	mGy/185MBq
Całe ciało	13,0

Układ kostny	22,0
Wątroba	23,0
Szpik	29,0
Śledziona	26,5
Nerki	20,5
Jajniki	14,0
Jądra	12,0
Żołądek	11,0
Jelito cienkie	18,0
Jelito grube – odcinek górny	28,0
Jelito grube – odcinek dolny	48,0

MIRD Dose Estimate Report No.2, J.Nucl.Med. 1993;14:755-6

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

Ga-67-MM-17, Galu ( $^{67}\text{Ga}$ ) cytrynian

#### Izotop:

Gal-67 ( $^{67}\text{Ga}$ )

#### Preparat:

Cytrynian galu-67

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją producenta. Preparat dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

#### 1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 185 do 370MBq,
- **sposób podania:** podanie dożylnie,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** 48 i po 72 godzin po iniekcji radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolice klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA) oraz projekcje boczne (LLAT i RLAT);

#### a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 93keV; 184keV; 300keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na liczbę zliczeń w obrazach: projekcja przednia i tylna:  $2 \cdot 10^6$  zliczeń, projekcje boczne:  $1,5 \cdot 10^5$  zliczeń;

\*W przypadku potrzeby obrazowania kończyn górnych i dolnych można wykonać akwizycję całego ciała.

#### 2) Akwizycja typu SPECT lub SPECT-CT:

- przeprowadzenie badania wymaga rotacji detektora o  $360^0$  (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^0$ ),

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** 48 godzin i/lub 72 godzin. po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** okolice klatki piersiowej i/lub jamy brzusznej;
- a) Parametry akwizycji:
- **pik energetyczny:** 93keV; 184keV; 300keV,
  - **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego piketu energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** min. 30 sek. na obrazek przy obrocie głowic co 6°.
- \*W przypadkach wątpliwych rejestrację badania można wykonać dodatkowo po 5 – 10 (do 14) dni od podania radioznacznika.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla systemu przetwarzania obrazów:

- 1) system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP) wraz z wykorzystaniem filtrów rekonstrukcyjnych typu Metz.

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) przed oceną uzyskanych obrazów należy zapoznać się ze wskazaniami klinicznymi do badania, danymi klinicznymi z przebiegu choroby (przebyte leczenie, pierwotna lokalizacja zmian, choroby współistniejące);
- 2) niezbędna jest wiedza o fizjologicznej dystrybucji użytego w badaniu radioznacznika;
- 3) lokalizacja ognisk nieprawidłowego gromadzenia  $^{67}\text{Ga}$ ;
- 4) ocena poziomu wychwytu w celu zróżnicowania charakteru zmiany (łagodna czy złośliwa);
- 5) zwrócenie uwagi na potencjalne źródła błędów w interpretacji obrazów (wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne).

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego preparatu,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny, który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do opisu wskazane jest dołączenie wybranych obrazów w formie wydruku i/lub całości zarejestrowanego badania na nośnikach CD/DVD.

## 57. Scyntygrafia z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$

Część ogólna

### 1. Cel procedury.

Diagnostyczny raka piersi: scyntygrafia i obrazowanie innych zmian nowotworowych.

## 2. Autorzy.

lek. med. Anna Garszel, dr n. med. Grażyna Łapińska, mgr Paweł Ochman, mgr inż. Agata Sackiewicz – Słaby, prof. dr hab. med. Izabella Kozłowicz - Gudzińska, mgr inż. Sławomir Budrewicz

## 3. Data umieszczenia procedury w wykazie.

.....

## 4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.

Diagnostyka raka piersi:

- 1) w przypadku niejednoznacznego obrazu mammografii(MM) i/lub USG;
- 2) obecność wyczuwalnych guzów i negatywnej lub nierozstrzygającej mammografii;
- 3) podejrzenie raka piersi przy gestym utkaniu gruczołowym piersi i jednoczesnym braku zmian w UDG i/ lub MM;
- 4) podejrzenie obecności raka piersi o nieznannej lokalizacji zmiany pierwotnej, z obecnością palpacyjnie wyczuwalnych powiększonych węzłów chłonnych w obrębie dołów pachowych;
- 5) nasilone zmiany o charakterze dysplastycznym w obrębie piersi w MM i USG;
- 6) podejrzenie raka w piersiach z wszczepionymi implantami;
- 7) rak piersi wielogniskowy lub wielosegmentowy i rak bilateralny;
- 8) różnicowanie zmian nowotworowych (rak przewodowy inwazyjny, rak przewodowy in situ), od zmian o typie łagodnym (tj. zmiany fibrocystyczne, fibroadenoma);
- 9) ocena wznowy lokalnej oraz ocena przerzutów odległych;
- 10) wykrywanie i lokalizacja przerzutów raka piersi do węzłów chłonnych pachowych;
- 11) ocena odpowiedzi na leczenie chemiczne (zwłaszcza w postaci raka miejscowego zaawansowanego), przed planowanym leczeniem chirurgicznym [1,2,3];
- 12) wykrywanie i lokalizacja zmian nowotworowych w zakresie tkanek miękkich i kości.

## 5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.

Scyntygrafia z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99m}\text{Tc}$  izonitryl metoksyizobutylowy) jest nieinwazyjnym badaniem diagnostycznym, które zapewnia uzyskanie planarnych i tomograficznych obrazów pozwalających na lokalizację guzów pierwotnych i przerzutowych raka piersi.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI jest lipofilnym kompleksem kationowym, który ma zdolność biernej dyfuzji do wnętrza komórek, gdzie gromadzi się w cytoplazmie i w drodze transportu aktywnego w mitochondriach. Wychwytywany jest zarówno przez komórki prawidłowe jak i nowotworowe w odpowiedzi na ich metaboliczne zapotrzebowanie i zależy od potencjału błonowego mitochondriów i błony komórkowej. Zwiększony wychwyt radioznacznika w komórkach nowotworowych związany jest ze wzrostem przepływu krwi, neoangiogenezą oraz zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych w obrębie guza.

Niektóre komórki nowotworowe, np. raka piersi, wykazują zdolność gromadzenia  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI w stopniu wyższym niż otaczające tkanki.[2]

Gromadzenie się radioznacznika w komórkach raka piersi umożliwia wykrycie zmian pierwotnych oraz zmian przerzutowych (do węzłów chłonnych regionalnych i przerzutów odległych). Badanie pozwala również na ocenę odpowiedzi na chemioterapię.

Scyntytmammografia z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI wykazuje porównywalną z MRI czułość i znacznie wyższą specyficzność w pomocniczej i komplementarnej w stosunku do badań podstawowych diagnostyce pierwotnego raka piersi.[4] Obrazowanie zmian nowotworowych wykonuje się metodą planarną i techniką SPECT lub SPECT/CT, co znacznie zwiększa czułości i swoistość badania. Jednak wykrycie zmiany pierwotnej zależy w dużej mierze od jej rozmiaru. Dla zmian nowotworowych <10mm czułość obrazowania planarnego i SPECT/CT wynosi 43% i 71%, natomiast dla zmian >10mm 93% i 100% odpowiednio. [5] Scyntytmammografia jest badaniem o wysokiej czułości, specyficzności i dokładności u pacjentów z podejrzeniem miejscowej wznowy po operacji oszczędzającej piersi. Dzięki uwidacznianiu procesów metabolicznych umożliwia odróżnienie aktywnej tkanki nowotworowej od zmian włóknistych w bliźnie pooperacyjnej. Dlatego, w wykrywaniu miejscowej wznowy, jest badaniem o wyższej wartości diagnostycznej niż mammografia.[6] Czułość i swoistość badania scyntygraficznego oceniono na 85% i 91% podczas gdy, badania mammograficznego na 53% i 66% odpowiednio [7].

Badania pokazują również wysoką wartość diagnostyczną  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI w poszukiwaniu przerzutów raka piersi do kośćca, zwłaszcza zmian o charakterze osteolitycznym oraz przerzutów do szpiku [8].

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI znajduje zastosowanie, ze względu na wysoką specyficzność, w wykrywaniu zmian o charakterze DCIS (ductal carcinoma in situ) [9].

Scyntygrafia całego ciała z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI jest także użytecznym badaniem w wykrywaniu zmian patologicznych w przebiegu chorób nowotworowych tkanek miękkich i kości [10] oraz jest znacznie czulszym badaniem niż scyntygrafia kości w diagnostyce zajęcia procesem rozrostowym szpiku kostnego [8].

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

- 1) względne:
  - a) nadwrażliwość na  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI [11,12];
- 2) bezwzględne:
  - b) ciąża.

Brak innych przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet w ciąży na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć czy celowość i korzyści wynikające z wykonania badania przeważają nad ryzykiem związanym z ekspozycją płodu. Jeżeli to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy zmniejszyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników. Po zakończeniu badania pacjentka powinna pić duże ilości płynów oraz często oddawać mocz, aby zmniejszyć narażenie płodu na promieniowanie jonizujące.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej postępować tak, aby efektywna dla dziecka

dawka promieniowania (na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki) nie przekraczała 1mSv (ICR Publ.106). Zgodnie z tym zaleceniem i przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie  $^{99m}\text{Tc}$  w formie nadtechnecjanu wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

**Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI u dzieci poniżej 18 roku życia. W przypadku konieczności wykonania badania aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy określić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała, według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe – aktualnie załącznik nr 3 B do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, lub posłużyć się wzorem DuBois-Webstera.

**8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution).

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

**9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

**10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

**11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz

w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

## **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

## **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) niedawny zabieg operacyjnego w obrębie piersi (badanie może być wykonana nie wcześniej niż po 2 mieś. od zabiegu operacyjnego);
- 2) radioterapia (scyntymammografię należy wykonać nie wcześniej niż po 2 miesiącach);
- 3) niedawna chemioterapia, (co najmniej 6 tyg. po leczeniu);
- 4) biopsja (należy odczekać 4-6 tyg.);
- 5) nakłucia zmian torbielowatych piersi (badanie scyntymammograficzne można wykonać po ok. 2 tyg.);
- 6) mała zmiana <1cm;
- 7) fizjologiczny wychwyty radioizotopu w piersiach maskujący obecność zmiany o charakterze złośliwym;
- 8) zwiększony wychwyty radioizotopu w obrębie zmiany o charakterze łagodnym;
- 9) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji, niewłaściwe ułożenie pacjenta;
- 10) artefakty.

## **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

U niewielkiej procentowo liczby pacjentów bezpośrednio po podaniu  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mogą wystąpić działania niepożądane, tj. metaliczny posmak w ustach, przejściowy ból głowy, nudności, zaczerwienienie lub wysypka, świąd, mrowienie, napady padaczkowe (bardzo rzadko).

## **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Procedura nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o przebiegu procedury z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.

## **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

## **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Shackett P. Nuclear Medicine Technology Procedures and Quick Reference, Lippincott Williams Wilkins Philadelphia USA 2000;
- 2) Khalkhali I., Caravaglia G., Abdel-Nabi H. H. et al., Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Breast Scintigraphy, 2004; strona internetowa [www.snm.org](http://www.snm.org);
- 3) Khalkhali I., Diggles L. E., Taillefer R. et al. Procedure Guideline for Breast Scintigraphy, J Nucl Med, 40/1999, s. 1233-1235;
- 4) Brem R.F., Petrovitch I., Rapelyea J.A. et al., Breast-Specific Gamma Imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Breast Cancer- A comparative Study, The Breast Journal, 13(5)/2007, s. 465-469;

- 5) Schillaci O., Danieli R., Filippi L. et al., Scintimammography with a Hybrid SPECT/CT Imaging System, *Anticancer Research*, 27/2007, s.557-562;
- 6) Rajkovaca Z., Vuleta G., Matavulj A et al. 99mTc-Sestamibi Scintimammography In Detection of Recurrent Breast Cancer, *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 7(3)/2007, s. 256-260;
- 7) Usmani S., Kamal S., Niyaz K. et al., Role of 99m Tc-MIBI Scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of locoregional recurrence of breast cancer, *Journal of Pakistan Medical Association*, 57(4)/2007, s. 172-174;
- 8) Wakasugi S., Noguti A., Katuda T. et al., Potential of 99mTc-MIBI for Detecting Bone Marrow Metastases, *J Nuc Med*, 43(5)/2002, s. 596-602;
- 9) Papantoniou V., Tsiouris S., Mainta E. et al., Imaging in situ breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography, *Breast Cancer Res*, 7/2005, s.33-45;
- 10) Pinkas L., Robinson D., Halperin N. et al., 99mTc-MIBI Scintigraphy in Musculoskeletal Tumors, *J Nucl Med*, 42(1)/2001, s. 133-37;
- 11) Goldsmith S.J., Parsons W., Guiberteau M. J et al., The SNM Procedure Guideline for Breast Scintigraphy with Breast-Specific Gamma Cameras 1.0, *Journal of Nuclear Medicine Technology* 38(4)/2010, s. 219-24;
- 12) Bombardieri E., Aktolun C., Baum R.P. et al., Breast Scintigraphy Procedure Guidelines For Tumour Imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(12)/2003, BP107-14;
- 13) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 14) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc-MIBI – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

<sup>99m</sup>Tc- MIBI (<sup>99m</sup>Tc izonitryl metoksyizobutylowy) należy do grupy pochodnych izonitrylowych, które po podaniu dożylnym, gromadzą się przejściowo w płucach, a przede wszystkim w wątrobie (skąd są wydzielane z żółcią do jelit) oraz w mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym. Pięć minut po iniekcji około 8% podanej dawki radioizotopu pozostaje w układzie krwionośnym [3].

Fizjologiczny wychwyty radioizotopu obserwuje się w śliniankach, tarczycy, mięśniu sercowym, wątrobie, pęcherzu, nerkach, jelicie cienkim i grubym oraz w mięśniach szkieletowych.

Równomierny, homogenny wychwyty radioizotopu w piersiach i dołach pachowych uważa się za normę.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci:

<b>NARZĄD</b>	<b>Dorośli</b>	<b>Dziecko 15 lat</b>
Nadnercza	0,0075	0,0099
Ściany pęcherza	0,011	0,014
Powierzchnia kości	0,0082	0,010



Mózg	0,0052	0,0071
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045
Piersi	0,0038	0,0053
Przewód pokarmowy:		
żołądek	0,0065	0,0090
jelito cienkie	0,015	0,018
ULI	0,027	0,035
LLI	0,019	0,025
okreźnica	0,024	0,031
Nerki	0,036	0,043
Wątroba	0,011	0,014
Płuca	0,0046	0,0064
Serce	0,063	0,0082
Jajniki	0,0091	0,012
Mięśnie	0,0029	0,0037
Przełyk	0,0041	0,0057
Trzustka	0,0077	0,010
Szypik kostny	0,0055	0,0071
Śledziona	0,0065	0,0086
Ślinianki	0,014	0,017
Grasica	0,0041	0,0057
Skóra	0,031	0,0041
Jądra	0,0038	0,0050
Tarczycyca	0,0053	0,0079
Macica	0,0078	0,010
Pozostałe narządy	0,0031	0,0039
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>

### 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

#### Radiofarmaceutyk:

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

$^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI

#### Izotop:

Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )

#### Preparat:

MIBI [tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboran miedzi(I).

#### Preparatyka:

Zgodnie z instrukcją producenta.

#### Kontrola jakości:

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta z dopuszczonych do obrotu i z zarejestrowanych zestawów do znakowania oraz z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określenia czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać kontrolę jakości metodą chromatografii cienkowarstwowej zgodnie z wytycznymi producenta.

#### 4. Sposoby uzyskiwania danych.

##### 1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 740-1110MBq,
- **sposób podania:** podanie dożylnie,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 5 i 20 minut od iniekcji radiofarmaceutyku.  
Dodatkowo można wykonać dla porównania obrazowanie po 2 godziny,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolice klatki piersiowej,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA) oraz projekcje boczne (LLAT i RLAT);

##### a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 140keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na 600 sek.;

##### 2) Akwizycja typu SPECT:

- **przeprowadzenie** takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym -  $360^{\circ}$   
(w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^{\circ}$ ),
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po wykonaniu projekcji planarnych (po ok. 30-40 minut),
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolice klatki piersiowej;

##### a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 140keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** min. 30 sek. na obrazek przy obrocie głowic co  $3^{\circ}$  lub  $6^{\circ}$ .

#### 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla system przetwarzania obrazów - system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

#### 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) ocena wskazań klinicznych, danych z historii choroby odnośnie przebytego leczenia;
- 2) zapoznanie się z wynikami innych badań obrazowych MRI, USG, MM;

- 3) poszukiwanie ognisk patologicznego, podwyższonego wychwytu radioizotopu w obrębie piersi i dołów pachowych (ogniska o intensywnym wychwycie znacznika i wyraźnie zaznaczonej granicy mają najprawdopodobniej charakter złośliwy);
- 4) znacznie podwyższony wychwyt znacznika w obrębie dołów pachowych sugeruje zajęcie węzłów chłonnych tej okolicy przez proces nowotworowy,
- 5) ewentualne poszukiwanie przerzutów odległych;
- 6) zwrócenie uwagi na potencjalne źródła błędów w interpretacji obrazów:
  - a) wyniki fałszywie ujemne np: mały rozmiar zmiany [ $<1$  cm], nieprawidłowa pozycja pacjenta przy badaniu, wysoki fizjologiczny wychwyt radioizotopu utrudniający wykrycie ognisk patologicznych, przebyta radio lub chemioterapia,
  - b) wyniki fałszywie dodatnie tj: artefakty, wychwyt radioizotopu w obrębie zmian łagodnych, wychwyt związany z przebyłym leczeniem.

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski - interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **58. Scyntygrafia z zastosowaniem $^{201}\text{Tl}$**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: detekcja zmian podejrzanych o nowotworowe oraz badanie perfuzji mięśni.

### **2. Autorzy.**

lek. med. Małgorzata Bryszewska, prof. dr hab. Izabella Kozłowicz – Gudzińska, mgr inż. Agata Sackiewicz – Słaby, mgr Paweł Ochman, mgr inż. Sławomir Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) guzy mózgu;
- 2) guzy pierwotne kości;
- 3) zróżnicowane raki tarczycy;
- 4) niedokrwienie kończyn.

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Scyntygrafia z użyciem  $^{201}\text{Tl}$  jest jedną ze scyntygraficznych metod diagnostycznych stosowanych w detekcji zmian nowotworowych, szczególnie w sytuacji podejrzenia wznowy po leczeniu oraz w ocenie odpowiedzi na chemioterapię.

Tal, jako analog potasu, jest aktywnie transportowany przez błonę komórkową, przynajmniej częściowo, za pomocą pompy Na/K (dokładny mechanizm wychwytu talu przez komórkę nie jest znany). Ulega on gromadzeniu wewnątrz komórki wbrew gradientowi stężeń, co oznacza, że wewnątrzkomórkowe stężenie talu, tak jak stężenie potasu, jest dużo wyższe niż w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Blokowanie ATP-azy (np. za pomocą ouabainy) będącej składnikiem pompy Na/K, umożliwiającej jej działanie, hamuje także napływ jonów talu do wnętrza komórki. Tal wykazuje powinowactwo do tkanki nowotworowej. Komórki nowotworowe gromadzą potas (a zatem i tal) za pomocą tego samego mechanizmu, co komórki zdrowe.

Z uwagi na niską rozdzielczość przy wysokim stopniu fizjologicznego wychwytu  $^{201}\text{Tl}$  w śliniankach, gruczołach łzowych, tarczycy, mięśniu sercowym, wątrobie, śledzionie, nerkach, mięśniach, przydatność badania z zastosowaniem talu nie jest tak samo wysoka w przypadku każdego rodzaju nowotworu. Praktyczna użyteczność tego badania ogranicza się do guzów mózgu, kości i tarczycy.

W guzach mózgu wskazaniem do zastosowania  $^{201}\text{Tl}$  jest podejrzenie wznowy po leczeniu (operacyjnym, radioterapii, chemioterapii). W tym wypadku wykorzystywany jest fakt, że  $^{201}\text{Tl}$  nie jest gromadzony w tkankach zmienionych w trakcie leczenia oraz w zmianach zapalnych. Pozwala to na zróżnicowanie tych zmian od zmian nowotworowych. Czułość tego badania porównywalna jest do badania PET z zastosowaniem  $^{18}\text{F-FDG}$ .

Zwiększone gromadzenie talu przez komórki guza koreluje z ich żywotnością. Zależność ta wykorzystywana jest do oceny odpowiedzi na chemioterapię w przypadku pierwotnych nowotworów złośliwych kości.

W zróżnicowanych rakach tarczycy po tyreoidektomii (w celu poszukiwania pozostałej tkanki tarczycowej) oraz po tyreoidektomii i ablacji izotopowej (w celu poszukiwania zmian przerzutowych) podstawowym, stosowanym do badania całego ciała (whole body), izotopem jest  $^{131}\text{I}$ . Badanie takie może być wykonane z użyciem  $^{201}\text{Tl}$ , na jego podstawie nie jest jednak możliwe planowanie leczenia radioizotopowego.

Zależność stężenia talu (analogu potasu) we wnętrzu komórki od miejscowego przepływu krwi, umożliwia ocenę perfuzji mięśniowej w stanach niedokrwienia kończyn.

Obecnie badania z zastosowaniem  $^{201}\text{Tl}$  (poza scyntyografią perfuzyjną serca) są wykonywane sporadycznie. Wypierane są one przez nowsze (mające większą wartość diagnostyczną przy mniejszym narażeniu na promieniowanie jonizujące) metody.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Ciąża i okres karmienia piersią.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Scyntygrafia z użyciem  $^{201}\text{Tl}$  jest przeciwwskazana w ciąży ze względu na wysokie wartości efektywnego równoważnika dawki w macicy oraz przenikanie talu przez łożysko. Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

W przypadku opóźnienia miesiączkowania należy odstąpić od badania do czasu wyjaśnienia przyczyny tego opóźnienia. U kobiet ciężarnych należy rozważyć metody diagnostyczne związane z mniejszym narażeniem płodu na promieniowanie jonizujące lub bez narażenia na takie promieniowanie.

W pozostałych przypadkach obowiązują ograniczenia wynikające z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej, postępować tak, aby efektywna dawka promieniowania dla dziecka na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki nie przekraczała 1mSv (ICRP Publ. 106).

Zgodnie z tym zaleceniem i przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust.9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie <sup>201</sup>Tl wymaga przerwania karmienia piersią na okres 48h.

Pokarm odciążnięty w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

#### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Badania z zastosowaniem <sup>201</sup>Tl u dzieci wykonuje się wyłącznie w przypadku znacznej przewagi potencjalnych korzyści z takiego badania nad niekorzystnym oddziaływaniem izotopu związanego z dużym narażeniem na promieniowanie jonizujące.

Aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy określić na podstawie masy ciała pacjenta w stosunku do aktywności podawanych dorosłym pacjentom o typowej budowie ciała według przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej lub posłużyć się wzorem Dubois-Webstera.

#### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera o dużym polu widzenia z kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym równoległo otworowym (Low Energy High Resolution).

Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

#### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego (wymagania dla pomieszczeń oddziału terapii jodowej i wyposażenia pomocniczego).**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

#### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

#### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie są znane interakcje lekowe poza tymi, które mogą wystąpić w przypadku scyntyografii perfuzyjnej serca (leki wpływające na przepływ wieńcowy, czynność mięśnia serca oraz pompę Na/K).

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Nie należy dopuścić do pozajęzycznego podania  $^{201}\text{Tl}$ , z uwagi na możliwą martwicę popromienną tkanek wokół naczynia.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

W celu zmniejszenia retencji aktywności w pęcherzu zaleca się niewielkie nawodnienie pacjenta.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury (Możliwe powikłania po zastosowaniu procedury leczniczej).**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) H.M. Abdel – Dayem, A.M. Scott, H.A. Macapinlac : Thallium – 201 chloride : a tumor imaging agent; P.J.Ell, S.S. Gambhir, Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment 2004;
- 2) L.Królicki, Medycyna Nuklearna, W–wa 1996, str. 62;
- 3) The Mayo Clinic Manual of Nuclear Medicine edited by Michael K. O'Connor, 1996, str. 111 – 114;
- 4) Pete Shackett : Nuclear Medicine Technology, Procedures and Quick Reference, str. 317 – 322;
- 5) Alan D. Waxman, Hussein M. Abdel – Dayem : Primary Bone Tumors : Thallium – 201, Technetium - 99m Sestamibi, and Fluorine – 18 – FDG, Nuclear Oncology 2008;
- 6) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 7) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygrafia z zastosowaniem $^{201}\text{Tl}$ – część szczegółowa**

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podaniu dożylnym  $^{201}\text{Tl}$  w postaci chlorku talu szybko jest eliminowany z krwi. W trakcie pierwszego przejścia w 90% trafia do przestrzeni pozanaczyniowej i wewnątrzkomórkowej. Stopień regionalnej dystrybucji talu jest uzależniony od miejscowego

przepływu krwi oraz właściwości komórek poszczególnych organów. Wychwył talu przez komórki mięśniowe jest skorelowany z ich aktywnością (może być zwiększony 2-3 razy). Tal jest wydalany głównie drogą pokarmową (w 80%), a także przez nerki (w 20%). Efektywny czas półtrwania to ok. 60h, a biologiczny czas półtrwania to 10 dni.

## 2. Dane dozymetryczne.

**Dawki pochłonięte (w mGy/MBq)** przez najbardziej narażone narządy oraz dawki efektywne dla standardowej osoby dorosłej oraz dzieci:

Narząd	Dorośli	Dziecko 15 lat
Nadnercza	0,0075	0,0099
Ściany pęcherza	0,011	0,014
Powierzchnia kości	0,0082	0,010
Mózg	0,0052	0,0071
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045
Piersi	0,0038	0,0053
Przewód pokarmowy		
żołądek	0,0065	0,0090
jelito cienkie	0,015	0,018
ULI	0,027	0,035
LLI	0,019	0,025
okrężnica	0,024	0,031
Nerki	0,036	0,043
Wątroba	0,011	0,014
Płuca	0,0046	0,0064
Serce	0,063	0,0082
Jajniki	0,0091	0,012
Mięśnie	0,0029	0,0037
Przełyk	0,0041	0,0057
Trzustka	0,0077	0,010
Szypik kostny	0,0055	0,0071
Śledziona	0,0065	0,0086
Ślinianki	0,014	0,017
Grasica	0,0041	0,0057
Skóra	0,031	0,0041
Jądra	0,0038	0,0050
Tarczycyca	0,0053	0,0079
Macica	0,0078	0,010
Pozostałe narządy	0,0031	0,0039
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

**Radiofarmaceutyk:**

Tl – 201

**Izotop:**Tal – 201 ( $^{201}\text{Tl}$ )**Preparat:**Chlorek talu [ $^{201}\text{Tl}$ ]**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta.

Preparat radiofarmaceutyczny dostarczany jest w formie gotowej do użycia.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta, dopuszczony do obrotu i zarejestrowany nie wymaga określania czystości radiochemicznej.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.**1) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 0,74 do 1,11MBq/kg,
- **sposób podania:** podanie dożylnie, w przypadku oceny perfuzji podanie dotętnicze,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** kilka minut po iniekcji radiofarmaceutyku lub/i później (ok. 20 min),
- **pozycja pacjenta:** w zależności od badanego narządu: **leżąca** na wznak z rękoma za głową lub wzdłuż ciała, zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** w zależności od badanego narządu: głowa, odpowiedni fragment kośćca, całe ciało, obie kończyny (w ocenie perfuzji),
- **projekcje:** w zależności od badanego narządu: przednia (AP) i tylna (PA) lub/i projekcje boczne (LLAT i RLAT);

a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 68-80keV; 167keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** w zależności od badanego narządu: 300 – 900sek. na obrazek;

2) Akwizycja typu SPECT:

- **przeprowadzenie takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym:** 3600 (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o 1800),
- **pozycja pacjenta:** w przypadku obrazowania głowy - leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta;

a) Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 68-80keV; 167keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego pik energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na obrazek przy obrocie głowic co 3° lub 6°,



- **aktywność radiofarmaceutyku:** wymagane jest zwiększenie aktywności farmaceutyku o ok. 50 %, do maksymalnej wartości 110MBq.

### **5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.**

Minimalne wymagania dla system przetwarzania obrazów:

system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

### **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

W przypadku nowotworów wizualnie oceniany jest (metodą jakościową) stopień wychwytu talu przez ocenianą zmianę.

W przypadku oceny perfuzji mięśni kończyn oceniana jest symetria wychwytu izotopu, możliwe jest porównanie ilościowe stopnia wychwytu izotopu (porównawcze, obu kończyn względem siebie).

### **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-interpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD). Badanie na nośniku CD/DVD musi zawierać obraz fuzyjny oraz pliki badania CT i PET w formacie DICOM

## **59. Scyntygraficzna lokalizacja węzła wartowniczego**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Diagnostyczny: poszukiwanie węzłów wartowniczych oraz zobrazowanie kierunków spływu chłonki.

### **2. Autorzy.**

lek. med. J. Niewiadomska, prof. dr hab. n. med. I. Kozłowicz-Gudzińska, mgr A. Sackiewicz-Słaby, mgr P. Ochman, mgr S. Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

- 1) procedura znajduje głównie zastosowanie w diagnostyce:
  - a) raka piersi,
  - b) czerniaka,
  - c) raka szyjki macicy;

- 2) istnieją wstępne doniesienia nad wprowadzeniem tej metody diagnostycznej w innych jednostkach chorobowych:
  - a) raku sromu i trzonu macicy,
  - b) raku prostaty,
  - c) raku przewodu pokarmowego.

## **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Limfoscycntygrafia jest nieinwazyjną metodą umożliwiającą identyfikację węzła wartowniczego, pozwalającą określić kierunki sływu chłonki z guza pierwotnego lub z okolicy blizny po jego usunięciu.

Węzeł wartowniczy jest pierwszym regionalnym węzłem chłonnym leżącym na drodze sływu chłonki z okolicy guza. Jest potencjalnie pierwszym miejscem, do którego docierają komórki przerzutowe rozprzestrzeniające się drogą naczyń chłonnych [1].

Przedoperacyjna limfoscycntygrafia stanowi integralną część procedury prowadzącej do biopsji węzła wartowniczego [2,3]. Stwierdzenie w nim, w wyniku badania histopatologicznego, przerzutów jest według obowiązujących standardów wskazaniem do wykonania uzupełniającej radykalnej limfadenektomii.

W praktyce stosowana jest podwójna metoda znakowania węzłów wartowniczych:

- 1) przedoperacyjna limfoscycntygrafia z użyciem radiokoloidu,
- 2) okołoperacyjna limfoscycntygrafia z podaniem błękitu Evansa.

W obrazach scycntygraficznych za węzeł wartowniczy uznaje się pierwszy „gorący punkt” pojawiający się na drodze sływu chłonki z guza pierwotnego. W śródoperacyjnej ocenie, dokonywanej za pomocą ręcznej gamma kamery, ilość zliczeń znad węzła wartowniczego powinna być istotnie wyższa od aktywności tła. Węzeł wartowniczy może być pojedynczym węzłem lub może być ich kilka. W limfoscycntygrafii stosuje się szereg koloidów, różniących się między sobą wielkością cząsteczki, znakowanych nadtechnecjanem sodu ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ). Wielkość cząsteczki determinuje szybkość migracji oraz czas znakowania węzła – im mniejsza cząsteczka tym szybszy drenaż limfatyczny i krótszy okres gromadzenia w węzle wartowniczym [3]. Zastosowanie koloidu o wielkości cząsteczki od 100 do 200 nm zapewnia szybkie dotarcie do węzła oraz jego optymalne znakowanie [3,4].

Za optymalną dawkę radiofarmaceutyku w pojedynczej porcji uważa się 5-20MBq w 0,2ml koloidu. Wielkość dawki zależy od czasu, jaki upłynie pomiędzy limfoscycntygrafią, a planowaną operacją. Zbyt duża objętość koloidu może być przyczyną uszkodzenia lokalnych naczyń limfatycznych.

Istnieją różne drogi podania radiofarmaceutyku.

W raku piersi preferowana jest metoda podskórnego wstrzyknięcia wokół guza (najczęściej 4 iniekcje na godzinie 3,6,9 i 12-ej). Podobną technikę stosuje się przy ostrzykiwaniu blizny po usuniętym guzie. W tej sytuacji może dojść do niewyznakowania węzła wartowniczego, najprawdopodobniej wskutek pooperacyjnego uszkodzenia dróg chłonnych.

W przypadku guzów głęboko położnych zalecane jest wstrzyknięcie 0,5ml radiokoloidu w okolicę guza. Miejsce wstrzyknięcia można delikatnie rozmasować. W sytuacji, gdy guz jest niewyczuwalny preferowane jest pojedyncze podskórne podanie w okolicę otoczki sutkowej w odpowiednim (zgodnym z lokalizacją guza) kwadrancie piersi albo wykonanie iniekcji pod kontrolą USG. Nie zaleca się podawania radiofarmaceutyku bezpośrednio do guza. Droga ta może wiązać się z rozsiewem nowotworu. Poza tym, w obrazie scycntygraficznym można się spodziewać dużej aktywności z obszaru guza (z powodu zalegania radiofarmaceutyku w sieci nieprawidłowych naczyń chłonnych guza) i niedostatecznej wizualizacji węzła wartowniczego.

Zazwyczaj węzeł wartowniczy pojawia się w ciągu 2 godzin od podania radiokoloidu drogą podskórnej iniekcji.

W czerniaku [5] wykonuje się śródskórne podanie radiofarmaceutyku w pobliżu blizny po biopsji wycinającej zmianę skórną (3-6 iniekcji). Droga ta umożliwia w badaniu scyntygraficznym rejestrację dynamicznej fazy badania z wizualizacją dróg chłonnych [6].

W raku szyjki macicy [7] wykonuje się 4 podśluzówkowe wstrzyknięcia radiokoloidu w uwidocznioną we wzierniku tarczę szyjki macicy, a rejestrację badania można rozpocząć po 20 minutach od podaniu radioznacznika.

Zalecane jest wykonanie scyntygrafii przed przystąpieniem do jakiejkolwiek procedury operacyjnej z uwagi na zmienność w kierunkach spływu chłonki oraz różną liczbę węzłów wartowniczych. W ocenie ich liczebności oraz w określeniu dokładnej lokalizacji preferowane jest badanie z zastosowaniem techniki SPECT/CT.

Pobranie węzła wartowniczego powinno nastąpić w ciągu 16-20 godzin po wstrzyknięciu radiokoloidu [1,8,9].

#### **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

Brak przeciwwskazań medycznych poza ograniczeniami wynikającymi z konieczności spełnienia wymogów związanych z ochroną pacjenta przed promieniowaniem jonizującym.

#### **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

##### **Kobiety w ciąży:**

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do wykonania limfoscyntygrafii w przebiegu raka piersi [10]. Wykazano, że dawka jaką płód otrzymuje w wyniku przeprowadzenia tej procedury jest pomijalna, szczególnie w przypadku użycia aktywności poniżej 10MBq. Wykonanie limfoscyntygrafii jest uzasadnione z powodu niskiego ryzyka związanego z procedurą, w porównaniu z przeprowadzoną całkowitą limfadenektomią pachowych węzłów chłonnych.

W pozostałych jednostkach chorobowych u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego). W rzadkich przypadkach świadomego kierowania kobiet ciężarnych na badania radioizotopowe należy szczególnie wnikliwie rozważyć celowość wykonania badania. Jeżeli jest to możliwe, przeprowadzenie badania należy odłożyć na czas po rozwiązaniu. Jeżeli jednak wykonanie badania zostanie uznane za konieczne (istotność uzyskanych informacji diagnostycznych przewyższa ryzyko, wynikające z ekspozycji pacjentki na promieniowanie) aktywność podawanego radiofarmaceutyku należy obniżyć, jednak tylko w takim zakresie, aby nie zmniejszyło to wiarygodności uzyskanych wyników.

##### **Kobiety karmiące piersią:**

Zaleca się, aby w przypadku konieczności wykonania badania przy użyciu produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej postępować tak, aby efektywna dla dziecka dawka promieniowania (na skutek wydzielania się radiofarmaceutyku z mlekiem matki) nie przekraczała 1mSv (ICR Publ.106). Zgodnie z tym zaleceniem i przepisami wydanymi na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. - Prawo atomowe, aktualnie załącznik nr 9 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej, stosowanie <sup>99m</sup>Tc w formie nadtechnecjanu sodu wymaga przerwania karmienia piersią na okres 12 godzin.

Pokarm odciążony w czasie przerwy w karmieniu należy wylać.

##### **Osoby poniżej 16 lat (ze szczególnym uwzględnieniem niemowląt):**

Procedura wykonywana jest w przebiegu jednostek chorobowych nie występujących w tej grupie wiekowej. U chorych, u których wykonanie procedury jest jednak uzasadnione, aktywność podawanego radiofarmaceutyku jest taka sama, jak u chorych dorosłych.

### **8. Wymagania aparaturowe.**

Gamma kamera planarna; lub typu SPECT; lub SPECT-CT z kolimatorem niskoenergetycznym równoległo - otworowym o wysokiej rozdzielczości (Low Energy High Resolution). Szerokość okna energetycznego powinna wynosić 15% ( $\pm$  5%) wokół charakterystycznej energii dla fotonów  $^{99m}\text{Tc}$  (140keV). Do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna. Kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów.

### **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

### **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;
- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja na badanie przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej (lub lekarza w trakcie specjalizacji). Specjalista medycyny nuklearnej (lub lekarz w trakcie specjalizacji) ma prawo do odmowy wykonania procedury w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

- 1) użycie do limfoscyntygrafii koloidu o zbyt małej wielkości cząsteczek może spowodować wyznakowanie wyższych pięter węzłów chłonnych, z pominięciem węzła wartowniczego ;
- 2) na wynik limfoscyntygrafii ma wpływ stan morfologiczny węzłów chłonnych oraz drożność dróg chłonnych drenujących okolice guza;

- 3) zastąpienie tkanki czynnościowej węzła chłonnego komórkami nowotworowymi, prowadzące do zmniejszenia i w końcowym etapie do zaniku jego aktywności fagocytarnej, może doprowadzić do niewyznakowania węzła wartowniczego;
- 4) obecność komórek raka w naczyniach limfatycznych może doprowadzić do ich całkowitej niedrożności i spowodować, że przepływ podanego radiokoloidu będzie inny niż droga szerzenia się komórek raka;
- 5) poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może utrudnić lokalizację węzła wartowniczego.

#### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Należy zwrócić uwagę na miejsce podania radiokoloidu przy położeniu guza w górnych kwadrantach sutka. Podanie w tej sytuacji radiofarmaceutyku w okolicę otoczki sutkowej będzie eliminowało nakładanie się radioaktywności z węzła wartowniczego z aktywnością miejsca podania.

W niewielkim procencie przypadków raka piersi limfoscyntygrafia może uwidocznic wewnętrzne piersiowe węzły chłonne (szczególnie przy głębokim podaniu koloidu oraz w guzach położonych w wewnętrznych kwadrantach). Nie traktuje się ich jako węzły wartownicze [11].

Nie ma jednoznacznego stanowiska na temat wpływu wcześniejszej biopsji zmiany ogniskowej w raku piersi na drogi chłonne i ocenę węzła wartowniczego.

Nie ma zgodności co do przydatności wykonania limfoscyntygrafii w wieloogniskowym raku sutka [12].

#### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Pacjent lub osoba prawnie odpowiedzialna za pacjenta powinna otrzymać wszystkie niezbędne informacje o procedurze: przygotowaniu i przebiegu procedury.

#### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Pacjent nie wymaga specjalnego postępowania lekarskiego ani pielęgniarskiego po zastosowaniu procedury.

#### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) Keshtgar MRS, Ell PJ: Sentinel lymph node detection and imaging. Eur J Nucl Med. 1999; 26: 57 – 67;
- 2) Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al.: A randomized comparison of sentinel - node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 546 – 53;
- 3) Mariani G, Moresco L, Viale G et al.: Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. J Nucl Med. 2001; 42; 1198 – 1215;
- 4) Bourgeois P: Scintigraphic investigation of the lymphatic system: the influence of injected volume and quantity of labeled colloidal tracer. J Nucl Med. 2007;48: 693 -5;
- 5) Alazraki NP, Eshima D, Eshima La et al.; Limfosciniography, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. Semin Nucl Med.1997; 27; 55 -67;
- 6) O'Mahony S, Rose S, Chilvers A et al.: Finding an optimal method for imaging vessels of upper limb. Eur J Med Mol Imaging 2004; 31: 553 -63;
- 7) Levenback C :Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification: gynecologic application . Springer Verlag; 2000: 150 -160;

- 8) De Cicco C, Cremonesi M, Luini A et al.: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080 – 4;
- 9) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al.: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer patient with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349: 1864 -7;
- 10) Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al.: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348 – 51;
- 11) Alazraki NP, Styblo T, Grant SF et al.: Sentinel node Staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med.* 2000; 30: 56 – 64;
- 12) Kumar M, Jana S, Heiba Si et al.: Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal multicentric, palpable, or non palpable breast cancer. *J Nucl Med.* 2003; 44: 7 – 10;
- 13) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 14) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

### **Scyntygraficzna lokalizacja węzła wartowniczego** – część szczegółowa

#### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Po podskórnym podaniu preparatu ok. 30–40% cząstek  $^{99m}\text{Tc}$ -koloidu albumin przechodzi do naczyń limfatycznych, których główną funkcją jest drenaż zwrotny białek z płynu śródtkankowego do łożyska naczyniowego. Koloidalne cząstki albumin wyznakowane  $^{99m}\text{Tc}$  są transportowane przez naczynia limfatyczne do regionalnych węzłów chłonnych i głównych naczyń chłonnych, skąd wchłaniane są do komórek układu siateczkowo - śródbłonkowego czynnościowych węzłów chłonnych. 60-70% podanej dawki podlega fagocytozie przez histocyty znajdujące się w miejscu wstrzyknięcia a pozostała część przedostaje się do krwi i jest kumulowana głównie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym wątroby, śledziony i szpiku kostnego.

Niewielkie ilości eliminowane są przez układ moczowy.

#### **2. Dane dozymetryczne.**

Równoważnik Dawki Efektywnej (*Effective Dose Equivalent*), wynikający z podania 110MBq tego preparatu, wynosi zwykle 0,44mSv (przy masie ciała 70 kg).

Po podaniu aktywności 110 MBq przeciętna dawka pochłonięta przez narząd docelowy (węzeł chłonny) wynosi 8,1mGy, przez narząd krytyczny (miejsce wstrzyknięcia) 183mGy.

<b>Narząd</b>	<b>Dawka pochłonięta [<math>\mu\text{Gy}/\text{MBq}</math>]</b>
Miejsce podania	12000
Węzły chłonne	590
Wątroba	16
Ściana pęcherza moczowego	9,7
Śledziona	4,1
Szpik kostny (czerwony)	5,7
Jajniki	5,9
Jądra	3,5
Całe ciało	4,6

#### **3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.**

##### **Radiofarmaceutyk:**

NANOCOLL, NANOCIS, NANO – ALBUMON

**Izotop:**Technet-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )**Preparat:**Nanokoloid ludzkiej albuminy, znakowany radioizotopem technetu  $^{99m}\text{Tc}$ .**Preparatyka:**

Zgodnie z instrukcją producenta.

**Kontrola jakości:**

Radiofarmaceutyk przygotowany zgodnie z instrukcją producenta z dopuszczonych do obrotu i zarejestrowanych zestawów do znakowania oraz z dopuszczonego do obrotu eluatu z generatora Mo/Tc nie wymaga analizy wydajności znakowania i określenia czystości radiochemicznej.

W przypadku podejrzenia złej jakości radiofarmaceutyku można wykonać kontrolę jakości metodą chromatografii cienkowarstwowej zgodnie z wytycznymi producenta.

**4. Sposoby uzyskiwania danych.****1) W przypadku oceny dróg spływu chłonki z okolic guza z uwidocznieniem węzła wartowniczego (np. guza piersi):****a) Akwizycja statyczna planarna:**

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 74MBq,
- **sposób podania:** podanie przez lekarza - do lub w okolice guza,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po 2 godzinach od iniekcji radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z ręką po stronie badanej piersi za głową,
- **zakres obrazowania:** okolice klatki piersiowej,
- **projekcje:** przednia (AP) oraz projekcja boczne (LLAT lub RLAT) w zależności od badanej piersi;

**Parametry akwizycji:**

- **pik energetyczny:** 140keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego piku energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na czas 300 sek.

W określonych przypadkach w ocenie diagnostycznej może być pomocna akwizycja typu SPECT.

**b) Akwizycja typu SPECT:**

- **przeprowadzenie badania** wymaga rotacji detektora o 360 stopni, (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o 180 stopni),
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po wykonaniu projekcji planarnych,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** okolica klatki piersiowej;

**Parametry akwizycji:**

- **pik energetyczny:** 140keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$  dla każdego piku energetycznego,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1,

- **czas rejestracji obrazów:** min. 20 sek. na obrazek przy obrocie głowic co 3° lub 6°;
- 2) **W przypadku oceny dróg spływu chłonki z okolic zmiany skórnej lub blizny pooperacyjnej z uwidocznieniem węzła wartowniczego (np. w czerniaku):**
- a) **Akwizycja dynamiczna:**
- **aktywność radiofarmaceutyku:** 18,5MBq na punkt,
  - **sposób podania:** podanie śródskórne w wyznaczonych przez lekarza punktach obejmujących obszar zmiany lub blizny pooperacyjnej,
  - **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po iniekcji radiofarmaceutyku,
  - **pozycja pacjenta:** zależna od umiejscowienia okolicy ostrzykiwanej,
  - **zakres obrazowania:** zależny od badanej okolicy,
  - **projekcje:** zależne od badanej okolicy;
- Parametry akwizycji:**
- **pik energetyczny:** 140keV,
  - **okno energetyczne:** ± 10% dla każdego piku energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na 20 obrazków co 60 sekund;
- b) **Akwizycja statyczna planarna:**
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po fazie dynamicznej,
  - **pozycja pacjenta:** zależna od umiejscowienia okolicy ostrzykiwanej,
  - **zakres obrazowania:** zależny od badanej okolicy,
  - **projekcje:** zależne od badanej okolicy;
- Parametry akwizycji:**
- **pik energetyczny:** 140keV,
  - **okno energetyczne:** ± 10% dla każdego piku energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na czas 300 sekund;
- c) **Akwizycja typu całe ciało:**
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po fazie statycznej,
  - **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
  - **zakres obrazowania:** całe ciało,
  - **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);
- Parametry akwizycji:**
- **pik energetyczny:** 140keV,
  - **okno energetyczne:** ± 10% dla każdego piku energetycznego,
  - **matryca obrazowa:** rozmiar 256×1024 lub 512x1024,
  - **zoom:** 1,
  - **czas rejestracji obrazów:** przesuw max 20 cm na minutę.

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla system przetwarzania obrazów:

dla akwizycji typu SPECT lub SPECT-CT system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).



## **6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.**

Wizualnie ocenia się kierunek spływu chłonki drogami chłonnymi z guza pierwotnego oraz położenie węzłów wartowniczych.

Zastosowanie w badaniu, poza techniką planarną, metody SPECT lub SPECT/CT umożliwia uzyskanie dokładnych informacji o lokalizacji i liczbie węzłów wartowniczych.

## **7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.**

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę, aktywność oraz sposób podania radiofarmacetyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) rozpoznanie,
  - e) problem kliniczny, który ma wyjaśnić badanie,
  - f) wynik-opis badania,
  - g) porównanie z wynikami badań poprzednich,
  - h) wnioski-intertpretację kliniczną;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są obrazy (w formie wydruków, klisz, oraz na nośnikach CD/DVD).

## **60. Terapia izotopowa guzów neuroendokrynych**

Część ogólna

### **1. Cel procedury.**

Terapeutyczny: leczenie guzów neuroendokrynych z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny.

### **2. Autorzy.**

lek. med. Elżbieta Bruszevska, prof. dr hab. Izabella Kozłowicz – Gudzińska, mgr inż. Agata Sackiewicz – Słaby, mgr Paweł Ochman, mgr inż. Sławomir Budrewicz

### **3. Data umieszczenia procedury w wykazie.**

.....

### **4. Jednostki chorobowe, do których procedura ma zastosowanie.**

Rozsiane i/lub nieoperacyjne, zróżnicowane guzy neuroendokryne (NET) z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny na komórkach guza, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny .

### **5. Podstawy naukowe metod diagnostycznych lub leczniczych zastosowanych w procedurze.**

Guzy neuroendokryne należą do heterogennej grupy nowotworów rozwijających się z komórek neuroendokrynych w różnych narządach, najczęściej w przewodzie pokarmowym. Podstawowe miejsce w terapii NET zajmuje leczenie chirurgiczne, często kojarzone z innymi metodami leczniczymi. Jedną z nich jest terapia radioizotopowa. Chory jest kwalifikowany do leczenia po ustaleniu rozpoznania na podstawie badania histopatologicznego lub cytologicznego. U chorych z rozpoznaniem rozsianego lub nieoperacyjnego nowotworu neuroendokrynego wywodzącego się ze środkowej części jelita lub z trzustki (guzy nie wydzielające) leczenie radioizotopowe zalecane jest jako leczenie pierwszego rzutu. Terapia oparta jest na zdolności NET do ekspresji receptorów somatostatynowych (ssrt) głównie typu 2, rzadziej pozostałych typów 1,3,4,5.[1,2]

Leczenie polega na podaniu (dożylnym, dotętniczym) odpowiedniego analogu somatostatyny znakowanego radioizotopem emitującym promieniowanie korpuskularne. Analog, po dotarciu do guza, łączy się z receptorami, natomiast promieniowanie jonizujące wywołuje efekt cytotoksyczny. Zakres działania promieniowania zależy od właściwości fizycznych zastosowanego radioizotopu. Podstawowym warunkiem zakwalifikowania chorego do leczenia jest stwierdzenie w badaniu scyntygraficznym (po podaniu analogu somatostatyny znakowanego radioizotopem stosowanym w celach diagnostycznych) gromadzenia się radiofarmaceutyku w ogniskach nowotworowych, w stopniu zbliżonym do gromadzenia znacznika w prawidłowej wątrobie.

Przed leczeniem należy wykonać badania obrazowe – TK i/lub MRI w celu oceny stopnia zaawansowania choroby, a następnie porównać z wykonanym receptorowym badaniem scyntygraficznym.

Efekt terapeutyczny zależy od dawki promieniowania jonizującego pochłoniętej przez guz i wrażliwości komórek guza. Dawka pochłonięta zależy od doboru odpowiedniego analogu somatostatyny, rodzaju radioizotopu, jak też chelatora, odpowiadającego za trwałość wiązania.

Poszczególne analogi somatostatyny: Octreotide, Lanreotide, Deprotide, Octreotate różnią się powinowactwem do podtypów receptorów ssrt, jak i właściwościami fizykochemicznymi. W praktyce klinicznej obecnie najczęściej stosowane są DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide i DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate znakowane izotopami itru (<sup>90</sup>Y) lub lutetu (<sup>177</sup>Lu). <sup>90</sup>Y jest emitерem promieniowania beta o zasięgu ok.12mm i dużej energii promieniowania. Z uwagi na te właściwości jego skuteczność jest większa w przypadku zmian nowotworowych o większej objętości.[3] <sup>177</sup>Lu jest emitерem promieniowania beta i gamma. Zarówno energia, jak i zasięg promieniowania beta emitowanego przez lutet są znacznie mniejsze. Jest on stosowany w leczeniu ognisk o mniejszej objętości. Zastosowanie lutetu pozwala także na prowadzenie pomiarów dozymetrycznych oraz na obrazowanie poterapeutycznego wychwytu radiofarmaceutyku. Dobre efekty terapeutyczne daje kojarzenie leczenia <sup>90</sup>Y i <sup>177</sup>Lu, zwłaszcza u chorych z obecnością ognisk nowotworowych różnej wielkości.[4,5].

Nie zaleca się obecnie stosowania izotopu indu <sup>111</sup>In z uwagi na małą skuteczność terapeutyczną i liczne działania uboczne po zastosowaniu dawek terapeutycznych >100GBq [6].

Leczenie należy przeprowadzić w kilku cyklach (3-5) co 4-12 tygodni, monitorując parametry wydolności nerek, szpiku i wątroby. Maksymalna aktywność terapeutyczna wynosi odpowiednio - 400mCi dla <sup>90</sup>Y i 800mCi dla <sup>177</sup>Lu. Ważnym elementem leczenia radioizotopowego jest ochrona nerek przed promieniowaniem jonizującym. Radiofarmaceutyki stosowane w leczeniu ulegają zwrotnemu wchłanianiu w kanalikach nerkowych. Konieczne jest stosowanie wlewów aminokwasów (L-lizyna, arginina) o dodatnim ładunku cząsteczki. Podanie aminokwasów działa nefroprotekcynie, zmniejszając dawki pochłonięte promieniowania jonizującego przez nerki [7]. Po leczeniu można wykonać scyntyografię całego ciała, wykorzystując emisję promieniowania gamma przez izotop <sup>177</sup>Lu, lub promieniowania hamowania . przez <sup>90</sup>Y.

Efekt terapeutyczny (remisję częściową lub całkowitą) uzyskuje się w około 20-40% przypadków.[8-11]

W ocenie skuteczności leczenia należy brać pod uwagę zarówno wyniki badań obrazowych, jak też stężenie wybranych markerów (chromograninaA, kwas 5-hydryksyindolooctowy, charakterystyczne hormony i peptydy) oraz stopień nasilenia objawów klinicznych.

## **6. Przeciwwskazania medyczne do zastosowania procedury.**

1) względne:

- a) niewydolność nerek (klirens kreatyniny <40-60mg/ml),
  - b) uszkodzenia szpiku (hemoglobina<8,0g/dl, leukocyty<3x10<sup>9</sup>/l, neutropenia<1,5x10<sup>9</sup>/l, płytki krwi<100x10<sup>9</sup>/l,
  - c) uszkodzenie wątroby (np. poziom albumin<30g/l, 3-krotnie podwyższony poziom bilirubiny);
- 2) bezwzględne:
- a) ciąża,
  - b) ciężki stan chorego (przewidywany czas przeżycia poniżej 3-6 miesięcy) przy ocenie wg skali Karnofskyego<50 lub ECOG- 4.

## **7. Postępowanie z grupami ryzyka.**

### **Kobiety w ciąży:**

Przed przystąpieniem do badania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (podpisanie przez kobietę odpowiedniego oświadczenia, w razie potrzeby - wykonanie testu ciążowego).

### **Kobiety karmiące piersią:**

Karmienie piersią stanowi przeciwwskazanie do leczenia radioizotopowego (zgodnie z załącznikiem nr 9 do obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r., w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego). Lekarz zobowiązany jest poinformować pacjentkę o konieczności zaprzestania karmienia przed przystąpieniem do procedury.

## **8. Wymagania aparaturowe.**

Celem wykonania scyntygrafii poterapeutycznej;

- 1) rotacyjna dwugłowicowa gamma kamera z:
  - a) kolimatorem niskoenergetycznym o wysokiej rozdzielczości lub ogólnego stosowania dla energii 30-160keV do badań z użyciem <sup>90</sup>Y (badanie wykorzystuje promieniowanie hamowania),
  - b) kolimatorem wysokoenergetycznym lub średnioenergetycznym ogólnego zastosowania – MEGP dla energii 200-400keV do badań z użyciem <sup>177</sup>Lu;
- 2) kamera powinna współpracować z systemem akwizycji i przetwarzania obrazów;
- 3) do wykonywania badań techniką SPECT lub SPECT-CT niezbędna jest kamera rotacyjna.

## **9. Wymagania dla pomieszczeń i wyposażenia pomocniczego.**

Na podstawie art. 45 ustawy z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe, procedura może być wykonana w pracowni izotopowej co najmniej III klasy. Na podstawie art. 46 ww. ustawy, pomieszczenia, w których realizowana jest procedura powinny spełniać krajowe wymogi prawne dotyczące szczegółowych warunków bezpiecznej pracy ze źródłami promieniowania jonizującego.

## **10. Personel i jego kwalifikacje.**

Personel jednostki udzielającej świadczenie powinien składać się co najmniej z:

- 1) lekarza specjalisty (lub w trakcie specjalizacji) w dziedzinie medycyny nuklearnej; lekarz w trakcie specjalizacji może przeprowadzać procedury pod nadzorem lekarza specjalisty;
- 2) technika elektroradiologii (w rozumieniu przepisów wydanych na podstawie art. 33c ust. 9 ustawy z dnia 29 listopada 2000r. – Prawo atomowe), lub fizyka medycznego, lub osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika przeszkolonych w zakresie obsługi gammakamery;

- 3) pielęgniarki przeszkolonej do pracy z otwartymi źródłami promieniotwórczymi.

### **11. Zasady oceny skierowania na badanie/leczenie.**

Kwalifikacja do leczenia przeprowadzana jest na podstawie skierowania wydanego przez lekarza. Skierowanie powinno zawierać wstępne rozpoznanie kliniczne, wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych, cel procedury oraz inne informacje istotne do prawidłowego przeprowadzenia procedury.

Ocena zasadności wykonania procedury leży w kompetencjach specjalisty medycyny nuklearnej. Specjalista medycyny nuklearnej ma prawo do odmowy wykonania procedury, w przypadku braku wskazań lub stwierdzenia przeciwwskazań.

### **12. Możliwe interakcje lekowe.**

Długo działające analogi somatostatyny powinny być odstawione na 6 tygodni przed planowanym leczeniem radioizotopowym.

Krótko działające analogi somatostatyny powinny być odstawione 1 dzień przed planowanym leczeniem radioizotopowym.

Nie zaobserwowano interakcji radiofarmaceutyku z innymi lekami.

### **13. Możliwe źródła błędów.**

Nieprawidłowa kwalifikacja do leczenia, nieprawidłowo oszacowana dawka terapeutyczna radiofarmaceutyku, nieprawidłowe znakowanie peptydu (analogu somatostatyny), nieodpowiedni wybór analogu somatostatyny.

Poruszenie się pacjenta w trakcie akwizycji badania może znacznie utrudnić prawidłową interpretację rejestracji poterapeutycznej.

### **14. Okoliczności wymagające specjalnej uwagi i ostrożności w stosowaniu procedury.**

Pacjent musi być starannie przygotowany do leczenia. Należy szczególnie wnikliwie ocenić wyniki badań i stan kliniczny chorego oraz wynik badania scyntygraficznego z zastosowaniem analogów somatostatyny. Konieczne jest porównanie ognisk chorobowych widocznych w badaniach TK lub MRI i scyntygrafii.

### **15. Przygotowanie pacjenta do badania/leczenia z uwzględnieniem zasad ochrony radiologicznej.**

Przed każdym cyklem terapii radioizotopowej należy wykonać badania krwi monitorujące funkcję wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina, albuminy), nerek (mocznik, kreatynina, klirens kreatyniny), morfologię krwi z oceną rozmazu i płytek, stężenie markerów nowotworowych. Pacjent poddawany terapii radioizotopowej jest informowany na piśmie o zasadach ochrony radiologicznej i możliwych powikłaniach.

### **16. Zagadnienia wymagające dalszych badań lub postępowania leczniczego po zastosowaniu procedury.**

Chory po przeprowadzonym leczeniu musi być kontrolowany w warunkach ambulatoryjnych. Konieczna jest okresowa kontrola czynności nerek, wątroby, szpiku kostnego po każdym podaniu radioizotopów.

### **17. Piśmiennictwo naukowe mające zastosowanie do opracowania procedury.**

- 1) De Jong M, Breeman WA, Bernard HF i wsp.: Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin-analogues. Q J Nucl Med 1999; 43:356-366;

- 2) Reubi JC, Schar JC, Waser B i wsp.: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:273-282;
- 3) Krenning EP, Kwekkeboom DI, Valkema R i wsp.: Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:234-245;
- 4) De Jong M, Bernard HF, Breeman WA i wsp.: Combination of  $^{90}\text{Y}$ - and  $^{177}\text{Lu}$  labeled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to  $^{90}\text{Y}$ - or  $^{177}\text{Lu}$ -labeled analogs only. *J Nucl Med* 2002;43:123P-124P;
- 5) O'Donoghue JA, Bardies M, Wheldon TE. Relationship between tumor size and curability for uniformly target therapy with beta-emitting radionuclides *J Nucl Med* 1995;35:1902-1909;
- 6) Valkema R, de Jong M, Bakker WH i wsp.: Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122;
- 7) Rolleman EJ, Valkema R, De Jong M i wsp. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:9-15;
- 8) Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR i wsp.: Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in neuroendocrine tumors? (abstract) *Eur J Nucl Med* 2002; 29:S100;
- 9) Paganeli G, Bodei L, Handkiewicz-Junak D i wsp.:  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Thyr<sup>3</sup>-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies, *Biopolymers* 2002; 88:393-398;
- 10) Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S. i wsp.: Receptor-mediated radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:207-216;
- 11) Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL i wsp.: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>(0)</sup>, Tyr<sup>(3)</sup>]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1346-1351;
- 12) ustawa z dnia 29 listopada 2000 r. – Prawo atomowe (Dz. U. z 2012 r. poz. 264 i 908);
- 13) rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 r. w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej (Dz. U. z 2013 r. poz. 1015).

## **Terapia izotopowa guzów neuroendokrynych** – część szczegółowa

### **1. Fizjologiczna dystrybucja znacznika w ustroju.**

Dystrybucja znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny zależy od gęstości receptorów w poszczególnych narządach i powinowactwa zastosowanego radiofarmaceutyku do tych receptorów. Fizjologiczne gromadzenie stwierdza się w tarczycy, śledzionie, wątrobie, nerkach oraz przysadce mózgowej. Guzy neuroendokryne wykazują zwiększoną ekspresję receptorów SSRT zarówno w obrębie ogniska pierwotnego, jak też w przerzutach. Efekt terapeutyczny zależy od rodzaju radioizotopu związanego w kompleksie, powinowactwa radiofarmaceutyku do odpowiedniego podtypu receptorów dla somatostatyny, stopnia ekspresji układu receptorowego na komórkach nowotworowych i podanej dawki leczniczej. Dla izotopów  $^{90}\text{Y}$  i  $^{177}\text{Lu}$  zasięg promieniowania wynosi odpowiednio ok. 12 mm i 2 mm. Radiofarmaceutyk wydalany jest szybko przez nerki. W ciągu pierwszych 4 godzin wydalane jest ponad 50% radioizotopu. W celu ograniczenia uszkodzenia nerek, konieczne jest stosowanie wlewów aminokwasów, które hamują reabsorpcję zwrotną w cewkach bliższych kanalików nerkowych. Radiofarmaceutyk wydalany się częściowo z żółcią do jelit co może być przyczyną nieswoistego gromadzenia w rzucie pętli jelitowych.

## 2. Dane dozymetryczne.

- 1) dane dotyczące pomiarów dozymetrycznych dla  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE i  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE są ograniczone. Filtracja z krwi i wydalanie z moczem jest szybkie, podobnie jak innych analogów somatostatyny. Dawka pochłonięta dla  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE jest mniejsza w porównaniu z  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC i wynosi odpowiednio:
  - a) śledziona-1.8-2.7 mGy / MBq,
  - b) nerki-1.0-2.2 mGy/MBq (obniżona do 0.7-1.1 mGy/MBq dla nerek po podaniu aminokwasów),
  - c) wątroba- 0,1-0,3 mGy/MBq,
  - d) szpik kostny czerwony-0,05 do 0,08 mGy/MBq.

## 3. Produkty radiofarmaceutyczne dostępne i zalecane do zastosowania.

### Radiofarmaceutyk:

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC

### Izotop:

Itr-90 ( $^{90}\text{Y}$ )

Lutet-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )

### Preparat:

$^{90}\text{Y}$ -[DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotate; DOTA-TATE

$^{177}\text{Lu}$ -[DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotate; DOTA-TATE

$^{90}\text{Y}$ -DOTA - [Tyr3] - Octreotide; DOTA – TOC

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA - [Tyr3] - Octreotide; DOTA - TOC

### Preparatyka:

Zgodnie z Farmakopeą Europejską.

### Kontrola jakości:

Zgodnie z Farmakopeą Europejską.

## 4. Sposoby uzyskiwania danych.

### 1) Scyntygrafia poterapeutyczna z wykorzystaniem $^{90}\text{Y}$ :

#### a) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 2,9-3,7GBq,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 24 do 48 godzin od iniekcji radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała,
- **zakres obrazowania:** wybranej okolicy ciała,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA) wybranej okolicy ciała;

#### Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 100keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 35\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na czas od 300 do 600 sek.;

#### b) Akwizycja typu całe ciało:

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po fazie planarnej,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** całe ciało,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);

#### Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 100 keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 35\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×1024 lub 512×1024,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** przesuw max 15 cm na minutę.

W określonych przypadkach w ocenie diagnostycznej może być pomocna akwizycja typu SPECT.

c) Akwizycja typu SPECT lub SPECT - CT:

- przeprowadzenie takiego badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym -  $360^{\circ}$ , (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^{\circ}$ ),
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po wykonaniu projekcji planarnych,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** wybranej okolicy ciała;

Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 100keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 35\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 64×64 lub 128×128,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** min. 40 sek. na obrazek przy obrocie głowic co  $3^{\circ}$  lub  $6^{\circ}$ ;

2) Scyntygrafia poterapeutyczna z wykorzystaniem  $^{177}\text{Lu}$ :

a) Akwizycja statyczna planarna:

- **aktywność radiofarmaceutyku:** 2,9-3,7GBq,
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** od 24 do 48 godzin od iniekcji radiofarmaceutyku,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała,
- **zakres obrazowania:** wybranej okolicy ciała,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylnia (PA) wybranej okolicy ciała;

Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 216 keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×256,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** ustawiony na czas od 300 do 600 sek.;

b) Akwizycja typu całe ciało:

- **czas rozpoczęcia akwizycji:** bezpośrednio po fazie planarnej,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma wzdłuż ciała zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** całe ciało,
- **projekcje:** przednia (AP) i tylna (PA);

Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 216 keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar 256×1024 lub 512×1024,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** przesuw max 15 cm na minutę.

W określonych przypadkach w ocenie diagnostycznej może być pomocna akwizycja typu SPECT.

c) Akwizycja typu SPECT lub SPECT - CT:

- **przeprowadzenie** badania wymaga rotacji detektora w kącie pełnym -  $360^{\circ}$ , (w przypadku kamery 2-głowicowej – każdy z detektorów wykonuje obrót o  $180^{\circ}$ ),
- **czas rozpoczęcia akwizycji:** po wykonaniu projekcji planarnych,
- **pozycja pacjenta:** leżąca na wznak z rękoma za głową zapewniająca maksymalny komfort i stabilizację pacjenta,
- **zakres obrazowania:** wybranej okolicy ciała;

Parametry akwizycji:

- **pik energetyczny:** 216 keV,
- **okno energetyczne:**  $\pm 10\%$ ,
- **matryca obrazowa:** rozmiar  $64 \times 64$  lub  $128 \times 128$ ,
- **zoom:** 1,
- **czas rejestracji obrazów:** min. 40 sek. na obrazek przy obrocie głowic co  $3^{\circ}$  lub  $6^{\circ}$ .

## 5. Przetwarzanie danych ilościowych i obrazowych.

Minimalne wymagania dla systemu przetwarzania obrazów:

dla akwizycji typu SPECT system powinien umożliwić wykonanie rekonstrukcji obrazów metodą filtrowanej projekcji wstecznej (FBP).

## 6. Kryteria interpretacyjne danych ilościowych i obrazowych.

- 1) przed oceną uzyskanych scyntygramów poterapeutycznych należy zapoznać się ze wskazaniami klinicznymi, danymi z historii choroby, przebiegiem dotychczasowego leczenia;
  - a) zapoznanie się z wynikami innych badań obrazowych MRI, USG, TK, poprzednich badań scyntygraficznych,
  - b) poszukiwanie obszarów ogniskowego, zwiększonego wychwytu radiofarmaceutyku w obrębie całego ciała,
  - c) należy ocenić każde ognisko zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku (ognisko fizjologicznego/patologicznego gromadzenia).

## 7. Optymalne wymagania dla opisu wyników badań.

- 1) wynik badania powinien zawierać informacje:
  - a) dane personalne pacjenta,
  - b) nazwę i aktywność podanego radiofarmaceutyku,
  - c) procedurę badania,
  - d) analizę porównawczą wykrytych zmian z danymi uzyskanymi z historii klinicznej i wynikami innych badań obrazowych,
  - e) ocenę scyntygrafii diagnostycznej całego ciała pod kątem obecności zmian przerzutowych,
  - f) interpretację charakteru wykrytych zmian,
  - g) uwagi dotyczące czynników ograniczających możliwości diagnostyczne,
  - h) w przypadku wątpliwości interpretacyjnych – zalecenia dotyczące ewentualnej przyszłej dodatkowej diagnostyki,
  - i) opis powinien być zaopatrzonej we wnioski;
- 2) do wyniku dla celów poglądowych dołączane są wybrane obrazy (w formie wydruków, klisz, bądź na nośnikach CD/DVD).



### **8. Szczegółowy przebieg procedury leczniczej.**

Terapia radioizotopowa guzów neuroendokrynych możliwa jest do przeprowadzenia zarówno

w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Schemat leczenia obejmuje kilkakrotne (3-4) podanie radiofarmaceutyku w odstępach 4-12 tygodniowych. Jednorazowa dawka terapeutyczna wynosi maksymalnie 3,7GBq dla  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE i 7,4GBq dla  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Przed podaniem radiofarmaceutyku chory musi mieć wykonane badania laboratoryjne -morfologia z rozmazem, koagulogram, ocena czynności nerek, wątroby, kwas moczowy, poziom elektrolitów, glukozy, białka oraz markerów nowotworowych. Po badaniu lekarskim oraz ocenie wyników w/w badań pacjent jest ostatecznie kwalifikowany do podania radiofarmaceutyku. Podawany jest on w iniekcji dożylniej lub wlewie kroplowym. Rozpocząć należy od dożylnego podania leków przeciwwymiotnych z uwagi na silne działanie emetogenne aminokwasów. Następnie niezbędne jest podłączenie wlewu kroplowego, ok.1000 ml roztworu aminokwasów zawierających lizynę i argininę z szybkością 120-150ml/h. Podanie należy rozpocząć 60-90 minut przed podaniem leku, w celu ograniczenia działania nefrotoksycznego. W niektórych ośrodkach podawany jest szybki wlew kroplowy (ok.30min) z 200ml aminokwasów. Przy podaniu radiofarmaceutyku można stosować jedną z dwóch technik podania. Podanie leku wykonuje się przez to samo wkłucie dożylnie przerywając wlew aminokwasów przez kranik trójdrożny w powolnej 3-5 minutowej iniekcji. Konieczna jest osłona strzykawki z pleksi oraz wolframu. Po podaniu strzykawkę przepłukuje się roztworem Ringera. Drugim możliwym sposobem jest podanie radiofarmaceutyku we wlewie kroplowym po rozpuszczeniu w 100 ml 0,9%NaCl przez niezależne wkłucie dożylnie, przez ok 20–30 minu (nie przerywając wlewu aminokwasów) Po jego zakończeniu należy podać 250 ml 0,9% NaCl. Wlew aminokwasów kontynuowany jest przez 6-8 godzin równoległe z powolnym wlewem 500 ml roztworu Ringera. Po 24 godzinach wykonywane są badania obrazowe (badanie całego ciała, SPECT) w celu oceny dystrybucji leku oraz kontrolne badania laboratoryjne. Po wypisaniu ze szpitala chory otrzymuje zalecenie wykonania kolejnych badań krwi po 14 dniach i co 2-4 tygodnie. W przypadku stwierdzenia toksyczności w stopniu G3 lubG4 wg WHO należy kontrolować parametry krwi co 1-2 tygodnie oraz rozważyć celowość kontynuowania leczenia radioizotopowego.

### **9. Monitorowanie efektów leczenia.**

Ze względu na możliwość wystąpienia istotnych działań ubocznych konieczna jest ścisła kontrola lekarska po leczeniu. Wskazane jest monitorowanie badań laboratoryjnych oraz badań obrazowych 3 miesiące, 6 miesięcy, a następnie co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ocena czynności szpiku, wątroby, nerek w pierwszym okresie po leczeniu zalecana jest raz w miesiącu. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników badań dalsze postępowanie ustala lekarz.