

# MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK $^{32}\text{P}$ -FOSZFÁT KEZELÉSE -MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM procedure guideline for  $^{32}\text{P}$  phosphate treatment of myeloproliferative diseases)

Tennvall J., Brans B.

Fordította: Rajtár Mária és Földes Iván

## Célkitűzés

Az irányelvek célkitűzése az, hogy segítséget nyújtson a nukleáris medicinát gyakorló orvosoknak:

- Azon betegek vizsgálatában, akik jelöltjei lehetnek a myeloproliferatív betegség miatti  $^{32}\text{P}$  terápiának
- A kezelés elvégzésével kapcsolatos információk biztosításában
- A terápia következményeinek megértésében és vizsgálatában

## 1. Háttér információk és definíciók

### 1.1. Definíciók

- 1.1.1. A  $^{32}\text{P}$  reaktorban előállított, tisztán béta-sugárzó, 14,3 nap fizikai felezési idővel rendelkező radionuklid. A maximum és az átlag béta-részecske energiák 1,71 MeV illetve 0,695 MeV. A szöveti hatótávolság átlag 3 mm, maximum 8 mm.
- 1.1.2. A terápia ebben az összefüggésben, a vízben oldott  $^{32}\text{P}$ -ortofoszfát intravénás vagy orális adását jelenti.
- 1.1.3. A myeloproliferatív betegség ebben az összefüggésben a polycythaemia verát és az essentialis thrombocythaemiát jelenti.

### 1. 2. Háttér információk

A  $^{32}\text{P}$  terápia a myeloproliferatív betegségnek több mint 30 éve elfogadott kezelési módja. Intravénás beadás után a radiofarmakon eltűnését a teljes vérből és a plazmából biexponenciális egyenlet írja le, melynek két gyors komponense 1,7 és 0,8 nap, lassú komponense kb. 20 nap.

A csontvelőben a biológiai féllidő 7–9 nap. A legnagyobb sugárterhelést a csontvelő, máj és a lép kapja. A  $^{32}\text{P}$  aktív módon beépül a gyorsan osztódó sejtek nukleinsavaiba. A radiofarmakon a hyperproliferatív sejtvonalakat általában csak elnyomja, de nem pusztítja el azokat.

## 2. Leggyakoribb indikációk

### 2. 1. Polycythaemia vera (PV)

A PV egy krónikus progresszív myeloproliferatív betegség, amelyet a vörösvérsejt tömeg abszolút megnövekedése jellemez. Leukocytosis, thrombocytosis és splenomegalia rendszerint jelen van. A terápia kezdeményezése előtt a PV diagnózisát meg kell erősíteni a secundaer polycythemia kizárásával. A PV nem tekinthető ritka betegségnek. A statisztikák szerint az incidencia átlagosan 1-2 eset/100000 fő/ év, az incidencia az életkor előrehaladtával növekszik. Az 50 évesnél fiatalabb betegek terápiája lényegesen különbözik a 60 évesnél idősebbek kezelésétől. A fiatalok kezelésének legnagyobb kihívása, hogy a PV átmehet aplasiába (spentphase) vagy akut leukémiába. Az idősek számára a trombózis a fő veszély. Időskorban a betegséghez kapcsolódó klinikai kockázat alapvetően vascularis jellegű, ez növeli meg leginkább a halálozást, az életben maradtak számára a következmények súlyosak, rontják az egyén életminőségét, a közösségnek, pedig jelentős anyagi megterhelést okoznak. <sup>32</sup>P jól tolerálható és hatékony az idősebb korosztályban (> 65 év), a kezelés után hosszú a túlélés és kiváló az életminőség.

A betegség lefolyásának valószínű súlyosságát jelzi, hogy van-e gyors visszaesés az első <sup>32</sup>P-indukálta remisszió után. Ha az értékelésből kizárjuk azokat a betegeket, akik az életet veszélyeztető vascularis történések át, akkor az így alkotott betegcsoport 5 éves túlélése nem különbözött az azonos életkorú és nemű, PV-ben nem szenvedő populációtól. <sup>32</sup>P kezeléssel nem rövidebb a túlélés, és nem nagyobb az akut myeloid leukémia (AML) incidencia, mint a busulfan vagy hydroxyurea kezelés esetében. Két tanulmányban, amelyek nagyszámú 65-70 év feletti beteg kezelésének eredményét értékelték, az AML incidenciája 10 évvel a <sup>32</sup>P kezelés után kb. 10% -nak adódott [1, 2].

### 2. 2. Essentialis thrombocythaemia (ET)

Az ET olyan krónikus myeloproliferatív betegség, amelyet tartós, nem csökkenő thrombocytaszám emelkedés jellemez. Lényeges a secundaer thrombocytosis kizárása. A betegség ritka, de a prevalenciája úgy tűnik, növekszik. A vascularis komplikációk kockázata ugyanolyan nagy, mint a PV esetében. A <sup>32</sup>P terápiát általában 65-70 évesnél idősebb betegekre korlátozzák.

## 3. Kontraindikációk

### 3. 1. Abszolút

Terhesség, szoptatás

### 3. 2. Relatív

3. 2. 1. A radiofarmakon nem javasolt reproduktív korban lévő nők számára

3. 2. 2. PV: Össz-fehérvérsejtszám <2. 0x10<sup>9</sup>/l

Gyorsan romló vesefunkció

3. 2. 3. ET: Össz- fehérvérsejtszám <2. 0x10<sup>9</sup>/l

Hemoglobin <90 g /l

Gyorsan romló vesefunkció

#### **4. Módszertan**

##### **4.1. Tárgyi feltételek és személyzet**

A szükséges felszereltség függ a tisztán béta-sugárzó terápiás szerekre vonatkozó nemzeti törvényektől. Ha a nemzeti törvények fekvőbetegként írják elő a kezelést, ahhoz megfelelően árnyékolts, és külön fürdőszobával ellátott helyiség szükséges. A kezelést végző osztálynak megfelelő személyzettel kell rendelkeznie, sugárvédelmi eszközökkel, radioaktív hulladék kezelésére és tárolására szolgáló eszközökkel, a kontamináció kezelésére alkalmas felszereléssel, szennyezettségmérő monitorral.

A <sup>32</sup>P beadását megfelelően képzett orvos személyzetnek kell végeznie az ápoló személyzet támogatásával. A kezelést végző orvosnak tisztában kell lennie a betegség patofiziológiájával, lefolyásának menetével, ismernie kell az egyéb kezelési lehetőségeket, szorosan együtt kell működnie a beteg kezelésében résztvevő többi orrossal. A nyílt sugárforrással terápiát végző orvosnak ismernie és alkalmaznia kell a vonatkozó nemzeti és helyi jogszabályokat, előírásokat.

##### **4. 2. Beteg előkészítése és felvilágosítása**

###### 4. 2. 1. Előkészítés

- PV betegeket venasectioval kell előkezelnni annak érdekében, hogy a hematokrit érték 42-47% alá csökkenjen.
- A kemoterápiát, a <sup>32</sup>P adását követő 1 héten belül abba kell hagyni.
- Friss vérkép, vesefunkciós eredmények szükségesek, valamint a testsúly ismerete.

###### 4.2.2. Felvilágosítás

A betegnek mind írott, mind szóbeli információt kell kapnia a beavatkozásról a terápia alkalmazását megelőzően. A betegről írásbeli beleegyező nyilatkozatot kell kérni.

##### **4.3. Radiofarmakon**

4. 3. 1. Elfogadott megnevezés: Nátrium (<sup>32</sup>P) foszfát

A radiofarmakont ortofoszfát ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) vizes oldat formájában forgalmazzák.

#### 4.3.2. Radiofarmakon beadásának módja

A radiofarmakon intravénás injekció formájában vagy orálisan kerül beadásra.

A beadás előtt az aktivitást aktivitáskalibrátorban le kell mérni.

### 4. 4. A kezelés kivitelezése, alkalmazott aktivitások

#### 4. 4. 1. Fix aktivitás

- Kezdő aktivitás 74-111 MBq (2-3 mCi)/testfelület  $\text{m}^2$   
A beadandó aktivitás felső korlátja 185 MBq (5 mCi)
- Vagy a kezdő aktivitás valamivel nagyobb 3. 7 MBq/testsúlykg (0. 1 mCi/kg)  
A beadandó aktivitás aktivitás felső korlátja 260 MBq (7 mCi), ami gyakorlatilag egy 70 kg súlyú emberre számított fix aktivitást jelent.

Számos szakember, azt ajánlja, hogy a beadandó aktivitást 80 éves életkor felett 25 %-kal csökkenteni kell.

#### 4. 4. 2. Dózis eszkalációs séma

- Fix kezdő aktivitás 111 MBq (3 mCi), majd amennyiben a válasz nem megfelelő (PV: haematokrit <47%; thrombocytá és leukocita szám csökkenése > 25%; ET: thrombocytaszám <450×10<sup>9</sup>/l), akkor 3 hónap múlva egy újabb kezelés következik, az aktivitást 25 %-kal megnövelve.  
A háromhavonkénti dózisznövelést mindaddig folytatni lehet, amíg a megfelelő választ el nem érjük.  
Az egyszerre beadható aktivitás felső korlátja 260 MBq (7 mCi).  
A megfelelő válasz elérése akár hónapokig, évekig is eltarthat. A betegség progressziója esetén az újbóli kezelés szóba jöhet.

### 4. 5. Óvintézkedések, követés, mellékhatások

#### 4. 5. 1. Óvintézkedések

- A kezelő orvosnak tájékoztatnia kell a beteget a családtagok és a nyilvánosság (lakosság) szükségtelen sugárterhelésének csökkentéséről.

- Kezelés után a betegnek tartózkodnia kell a terhességtől legalább 4 hónapig. Igazából valószínűtlen, hogy reproduktív korban lévő nő alkalmas legyen  $^{32}\text{P}$  terápiára.
- A terápiát követő 2 napon át a vizelet  $^{131}\text{I}$ -excretiója külön törődést igényel. A betegnek szigorú higiénét kell tanácsolni az ugyanazon WC-t használó rizikócsoporthoz tartozó kontaminációjának elkerülése érdekében.
- Amennyiben a kezelés kórházi bennfekvéssel történik, akkor az ápolószemélyzetnek ismernie kell a sugárvédelmi előírásokat. Az egészségi állapotban bekövetkező bármilyen változást észlelni kell, és fel kell jegyezni. Amennyiben a betegnek sürgős orvosi ellátásra van szüksége, akkor ez a legfontosabb, és a sugárvédelmi megfontolások csak másodlagos jelentőségűek.

#### 4. 5. 2 Követés

- A kezelés után a beteg hematológiai státuszát feltétlenül követni, a vérképet 4-6 hetenként ellenőrizni kell, részben azért, hogy a szignifikáns myeloszuppressziót időben észleljük, másrészt azért, hogy megtervezhessük a következő izotópkezelési ciklust
- Az ösztrogént vagy androgén hormont tartalmazó gyógyszerek megváltoztathatják a  $^{32}\text{P}$  biodisztribúcióját.

#### 4. 5. 3. Mellékhatások

##### 4. 5. 3. 1. Korai:

Leukopenia, thrombocytopenia

Általában a kezelés után 4–6 héttel észlelhető és spontán megszűnik 4 hónapon belül.

##### 4.5.3.2. Késői:

A PV-hez az akut leukémia fokozott rizikója társul. A  $^{32}\text{P}$  kezelés megnöveli a leukémia egyébként is meglévő kockázatát, a leukémia előfordulását 10 éves távlatban az irodalom 2% és 15% között adja meg. Ez a gyakoriság azonos, mint a betegségben leggyakrabban használt kemoterápiás protokollok alkalmazásakor észlelt leukémia előfordulás. A chlorambucil, busulfan és a  $^{32}\text{P}$  kezelés esetében a leukemogen hatás bizonyított. Számos tanulmány azt sugallja, hogy a hydroxyurea is leukemogen lehet, de randomizált vizsgálat eddig még nem történt. Újabban két másik gyógyszert is kipróbáltak a PV és az ET kezelésében, nevezetesen az, interferon-alpha-t és az anagrelide-t, de leukémiás transzformációt előidéző hatásukat eddig még nem mérték fel. Két új, hosszú követési idejű

vizsgálatban nem találtak szignifikáns összefüggést a  $^{32}\text{P}$  által közölt sugárdózis és a leukémia kockázata között.

## 5. Sugárterhelés

Radiofarmakon	Kritikus szerv dózisa (mGy/MBq)	Effektív dózis (mSv/MBq)
Nátrium ( $^{32}\text{P}$ ) ortofoszfát	Csontfelszín	11,0
	Vörös csontvelő	11,0
	Emlő	0,92
	Egyéb nagyobb szervek	0,74
		2.4

ICRP. 53 alapján

## 6. Nyitott kérdések

A  $^{32}\text{P}$ -nak a PV és az ET kezelésében játszott szerepét rendszeresen értékelik az új eredmények birtokában.  $^{32}\text{P}$  jól tolerálható és hatékony az időskori PV kezelésében, hosszú túlélést és kiváló életminőséget biztosít. [1, 2]. A fiatalkori PV vagy ET kezelésében nem az izotóp, hanem más gyógyszerek ajánlottak, amelyeknek a késői kockázata valószínűleg kevésbé kifejezett, ezek, pl. az interferon-alpha és az anagrelide [3, 4, 5].

## 7. Ajánlott irodalom

1. Najean Y, Rain JD for the French Polycythemia Study Group. Treatment of polycythemia vera: use of  $^{32}\text{P}$  alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. Blood 1997;89(7):2319–27.
2. Brandt L, Anderson H. Survival and risk of leukaemia in polycythemia vera and essential thrombocythemia treated with oral radiophosphorus. Eur J Haematol 1995;54(1):21–6.
3. Fruchtman SM. Treatment paradigms in the management of myeloproliferative disorders. Semin Hematol 2004;41 (2 suppl 3):18–22.
4. Barbui T. The leukaemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin Hematol 2004;41 (2 Suppl 3):15–7.
5. Fruchtman SM, Pettit RM, Gilbert HS, Fiddler G, Lyne A. Anagrelide Study Group. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. Leukemia Res 2005;29:481–91.

**Utolsó módosítás: 2007.03.30.**