

XI. TERAPEUTYCZNA MEDYCYNA NUKLEARNA

11.1 Wstęp

Terapeutyczne zastosowanie izotopów promieniotwórczych datuje się od czasów Marii Skłodowskiej-Curie. Dziś metody te są rozpowszechnione i ulegają stałej ewolucji wraz z rozwojem technik radiofarmaceutycznych: opracowywaniem nowych radiofarmaceutyków i sprawdzaniem ich działania. Oczywiście, wybór konkretnego izotopu promieniotwórczego zależy od jego własności fizycznych, a więc rodzaju emitowanych cząstek i ich energii, okresu połowicznego zaniku, a także własności chemicznych.

W większości wypadków korzysta się z emiterów beta ze względu na wielkość zasięgu tych cząstek, pozwalającego na penetrację tkanek. Dawka od promieniowania beta ma za zadanie uśmiercenie komórek nowotworowych. Jeśli promieniowanie jest miękkie, uśmierceniemu ulega bezpośrednio komórka i jej najbliższe otoczenie. Promieniowanie β o wyższych energiach, jak emitowane z ^{32}P , ^{90}Y czy ^{166}Ho ma zasięg kilku milimetrów i oddziałuje zatem na większy obszar komórek dawką o rozkładzie mniej lub bardziej jednorodnym. W wypadku większych guzów nowotworowych będzie to więc korzystną cechą tych emiterów. Często stosowany izotop jodu ^{131}I daje promieniowanie o pośredniej energii, co skutkuje mniej jednorodnym rozkładem dawki. Niemniej jednak jest on wciąż bardzo przydatny w terapii.

Wspominaliśmy już, że medycyna nuklearna korzysta z elektronów Auger'a. Kluczem jest niska energia tych elektronów, a więc ich bardzo niewielki zasięg. Powinno to skutkować efektem terapeutycznym w stosunku do dawek nowotworowych i praktycznie brakiem narażenia komórek zdrowych. Podobny argument stosowany jest dla promieniowania α z takich emiterów jak ^{211}At i ^{213}Bi . W wypadku α -emiterów musimy jednak brać pod uwagę promieniotwórcze jądra pochodne, których charakterystyki chemiczne mogą być odmienne od jądra macierzystego.

Oczywiście, konkretny izotop podawany jest jako znacznik odpowiedniej substancji, której zadaniem jest potrzebny rozkład biologiczny w organizmie i jej możliwie szybkie wydalenie po terapii i to znaną drogą. Jeśli takich dróg jest wiele lub jeśli metabolizm radiofarmaceutyka jest bardzo złożony, obliczanie dawek staje się rzeczą bardzo skomplikowaną. W większości wypadków dobieramy okres połowicznego zaniku porównywalny z okresem biologicznego okresu połowicznego zaniku, otrzymując sensowny efekt terapeutyczny przy minimalnej toksyczności dla komórek nienowotworowych. W idealnym wypadku, radiofarmaceutyk powinien być wiązany tylko w celowanym narządzie i być wydalany szybko bez wiązania się w innych tkankach i narządach. Sam wybór izotopu też nie zawsze jest sprawą prostą, gdyż choroby wykazują różne patologie, które zmieniają radioczułość narządów.

11.2 Izotopy stosowane w terapii

W ostatniej dekadzie zrobiono znaczące postępy w terapeutycznych zastosowaniach izotopów promieniotwórczych. Coraz częściej są one używane do zwalczania różnych odmian nowotworów, a liczba akceptowanych procedur medycznych np. w USA podwaja się co jakieś 3-4 lata. Obecnie liczba pacjentów leczonych z użyciem izotopów promieniotwórczych osiąga 200 000 rocznie. Najczęściej są to źródła zamknięte, używane do leczenia raków ginekologicznych, głowy i szyi oraz radiofarmaceutyki wykorzystywane w leczeniu raka tarczycy.

Ważną konstatacją jest to, że izotopy używane w terapii są różne od izotopów wykorzystywanych w diagnostyce. Jak zauważyliśmy wcześniej są nimi beta- i alfa-emitory. Część z nich emituje też promieniowanie gamma, które z kolei może być wykorzystane w obrazowaniach rozkładu radiofarmaceutyka w ciele, a także obliczeniu zaabsorbowanej dawki. Ta ostatnia bynajmniej nie jest łatwa do ustalenia w wypadku „czystych” emiterów beta. W Tabeli 11.1 podajemy typowe izotopy wykorzystywane w terapii. Nie ma w niej emiterów elektronów Auger’a, jak ^{111}In .

W wielu wypadkach korzysta się z chlorków izotopów, jak w wypadku ^{111}I czy ^{89}Sr , ale nie jest to reguła. W innych wypadkach poszukuje się cząsteczek biologicznie aktywnych, w tym antyciał, które można oznaczyć danym izotopem promieniotwórczym.

Tab. 11.1 Radioizotopy wykorzystywane do terapii¹

| Izotop | E_{\max}^{β} [MeV] | Średni zasięg [mm] | E_{γ} [keV] dla obrazowania | $T_{1/2}$ [h] |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------|
| ³² P | 1,71 | 1,85 | - | 342 |
| ⁶⁴ Cu | 0,57 i 0,66 | 0,4 | 511 | 12,8 |
| ⁶⁷ Cu | 0,57 | 0,27 | 92 i 185 | 62 |
| ⁹⁰ Y | 2,27 | 2,76 | - | 64 |
| ¹³¹ I | 0,61 | 0,4 | 364 | 193 |
| ¹⁵³ Sm | 0,8 | 0,53 | 103 | 47 |
| ¹⁷⁷ Lu | 0,5 | 0,28 | 113 i 208 | 162 |
| ¹⁸⁶ Re | 1,07 | 0,92 | 137 | 89 |
| ¹⁸⁸ Re | 2,12 | 2,43 | 155 | 17 |
| ¹⁶⁵ Dy | 1,29 | - | - | 2,33? |
| ²²⁵ Ac | - | - | - | 240 |
| ²¹¹ At ⁺ | 5,9 (α) 7,5 (EC) | 0,06 0,08 | 670 | 7,2 |
| ²¹² Bi | 1,36 (β) 6,1 (α) | 0,09 0,06 | 727 | 1,0 |
| ²¹³ Bi | 5,8 (α) 8,4 (α) | 0,06 0,08 | 440 | 0,78 |

Jak wynika z tabeli, izotopy nie mają ultrakrótkich czasów życia, które stosowane są np. w technice PET. To kwestia zarówno dostępu do takich radioizotopów, jak i ich ceny. Większość pokazanych w tabeli izotopów to beta-emitery. Promieniowanie beta i dawka do komórek nowotworowych nie jest jedynym parametrem. Nie bez znaczenia jest bowiem moc dawki. Tam gdzie komórki nowotworowe namnażają się szybko, tj. mają krótki cykl komórkowy, zaletą jest większa moc dawki. Z kolei, promieniowanie gamma, które jest korzystne z punktu widzenia możliwości obrazowania, jest pewną przeszkodą podczas pracy personelu przy pacjencie.

¹ Wg *Nuclear Medicine Therapy*, wyd. J.F.Eary, W.Brenner, Informa Healthcare (2007)

11.3 Procedury

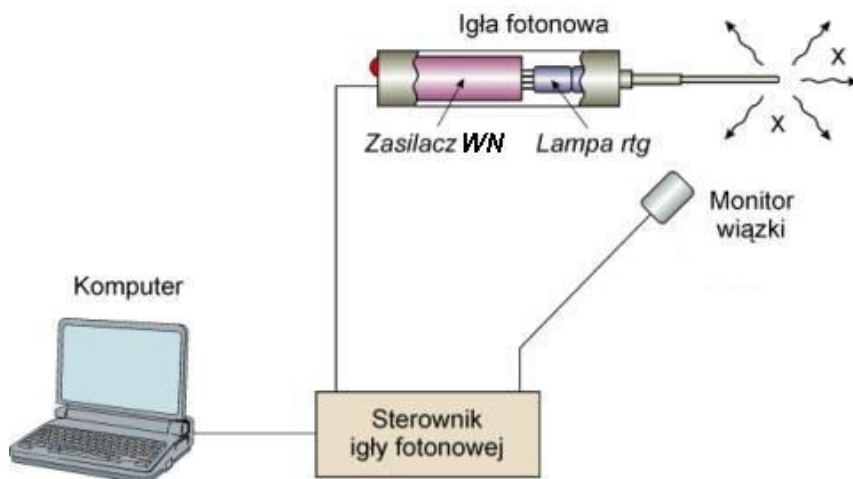
Brachyterapia zyskała sobie znaczącą popularność, gdyż dostarcza potrzebną dawkę bezpośrednio do guza, np. dzięki implantowaniu źródeł do guza lub w jego pobliżu, minimalną zaś do otaczającej go tkanki zdrowej. Na przykład, w wypadku raka prostaty dawka do niej dostarczona musi być rzędu 150 Gy, podczas gdy należy oszczędzić pęcherz moczowy, odbył i moczowody. Metoda implantacji źródeł sprawdziła się ostatnio szczególnie dobrze nie tylko w leczeniu raka prostaty, ale także w zapobieganiu zamykania się arterii po angioplastyce z użyciem baloników, których wprowadzenie powoduje często zdzieranie ścianek arterii, a reperacja uszkodzeń często kończy się ponownym zamykaniem arterii. Dostarczenie do uszkodzonej tkanki dawki 8 – 30 Gy pozwala zapobiec temu efektowi. Najczęściej stosowanymi izotopami są tu emitery beta, jak ^{32}P , czy $^{90}\text{Sr} - ^{90}\text{Y}$. Materiały promieniotwórcze można wprowadzać też bezpośrednio do narzędzi do angioplastyki, np. przez użycie stentu impregnowanego ^{32}P , ^{103}Pd i ^{48}V . Rozważa się i próbuje także napełniać baloniki promieniotwórczym gazem, jak ^{133}Xe lub roztworami izotopów ^{32}P , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re i ^{166}Ho . Tego typu terapia ma szansę pomóc rocznie setkom tysięcy pacjentów. Optymalizacja procedur jest jednak wciąż kwestią bieżących analiz (promieniowanie beta czy gamma?, emitery beta o większej czy mniejszej energii? itp.)

Niewątpliwie najczęściej stosowanym w celach terapeutycznych izotopem jest ^{131}I , który wysyła promieniowanie beta o energii 365 keV i promieniowanie gamma o energii ok. 382 keV. Izotop ten stosuje się w leczeniu nadczynności tarczycy i raka tarczycy. Ponieważ jod gromadzi się najchętniej właśnie w tarczycy, łatwo z niego skorzystać we wspomnianych chorobach. Energia promieniowania beta jest na tyle mała, że grubość połówkowa w miękkich tkankach wynosi tu około 1 mm, promieniowanie więc, działając destrukcyjnie na zmienione nowotworowo komórki tarczycy, nie powoduje jednocześnie silnego napromieniania okolicznych narządów. Promieniowanie gamma jest pewnym problemem, gdyż jest z jednej strony jest ono dogodne ze względu na możliwość monitorowania rozkładu radiofarmaceutyka w tarczycy, z drugiej jednak stanowi pewne zagrożenie radiacyjne. W wypadku raka tarczycy, z reguły usuwa się wpięrowo operacyjnie gruczoł tarczycowy, dawka zaś jodu promieniotwórczego ma za zadanie zniszczenie pozostałej reszty tarczycy. Dawka ta

może z czasem stać się przyczyną pojawienia się kolejnego ogniska rakowego w pozostałości po tarczycy. Leczenie jodem promieniotwórczym stosowane jest także w zmianach przerzutowych, z trudnością poddających się leczeniu innymi technikami.

Zgodnie z niektórymi przewidywaniami, wkrótce będzie można stosować izotopy promieniotwórcze (głównie beta-promieniotwórczych) do leczenia około 80% różnych typów nowotworów. Obecnie najczęściej stosujemy izotopy do leczenia tarczycy i raka prostaty, polycytemii (anomalnego rozrostu czerwonych ciałek krwi i wzrostu ilości krwi), nadczynności tarczycy, a także bólu związanego z rakiem kości.

Szczególnym wariantem brachyterapii jest wykorzystanie tzw. „igły fotonowej”, której schemat przedstawia rys. 11.1, a wygląd poszczególnych elementów układu fot. 10.1.

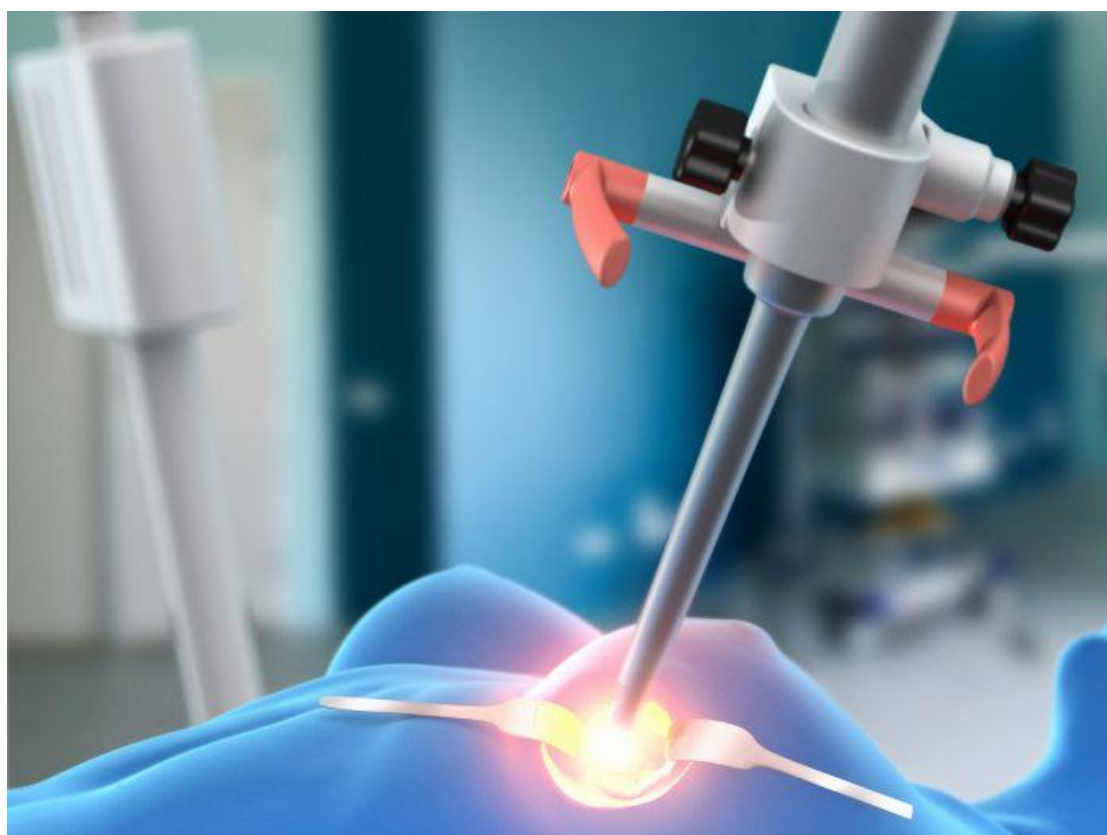


Rys. 10.1 Schemat igły fotonowej (źródła: NCBJ)

Igła fotonowa, to nic innego, jak miniaturowa lampa rentgenowska, zamknięta w długiej, wąskiej tubie, którą można wprowadzić do ciała pacjenta. Jej zaletą jest bardzo dobrze znany rozkład mocy dawki wokół igły, a ponadto możliwość zmiany energii promieniowania i dostosowywania jej do potrzeb terapeutycznych. Taka igła może służyć w szczególności do usuwania pozostałości komórek nowotworowych po operacji np. guza piersi, rys. 10.2.



Fot. 10.1 Podstawowe elementy igły fotonowej (źródło: NCBJ)



Rys. 10.2 Idea wykorzystania igły fotonowej do usuwania pozostałości pooperacyjnych po usunięciu guza w piersi (źródło: NCBJ, Maciej Frołow)

Igły fotonowe są urządzeniami produkowanymi głównie w USA, ale także i w Polsce, w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Świerku.

W Europie leczy się przy pomocy izotopów promieniotwórczych zapalenie stawów i artretyzm, kiedy to podaje się związki koloidowe znakowane ^{90}Y (staw kolanowy), ^{186}Re czy ^{169}Er (mniejsze stawy) oraz ^{32}P (choroby rozrostowe szpiku kostnego). W chorobach stawów istotne jest podanie do jamy stawowej takiej substancji (np. krzemianu) zawierającej izotop, która nie będzie szybko dyfundowała ze stawu. Dobór substancji zależy od konkretnego wypadku. Leczenie ma doprowadzić do martwicy warstwy powierzchniowej, co z kolei ogranicza wysięki stawowe.

Uratowano też życie znacznej liczbie pacjentów z fatalnymi rakami mózgu, białaczkami i chłoniakami. Metody terapeutyczne medycyny nuklearnej są nieinwazyjne i działają systemowo. Potrzebne radiofarmaceutyki gromadzą się bezpośrednio w cząsteczkach DNA (preparaty zawierające ^{131}I), na powierzchni błony komórkowej (przeciwciała, o których mówimy dalej), w substancji międzykomórkowej, bezpośrednio w okolicy zmienionej chorobowo (^{89}Sr) lub w łożysku naczyniowym guza. Te preparaty, które gromadzą się wewnątrzkomórkowo powinny z reguły dostarczać promieniowania o wysokiej wartości LET. W większości wypadków jednak stosowane preparaty niosą promieniowanie beta o niskiej wartości LET.

W ostatniej dekadzie XX wieku szczególnie popularnym izotopem w zwalczaniu różnych form nowotworów był ^{192}Ir o okresie połowicznego zaniku 73 dni. W tym wypadku dawka pochodzi głównie od promieniowania gamma o energii ok. 380 keV. Promieniowanie to jest pochłaniane już przez kilka centymetrów tkanki. Przeciętnie jedno źródło ma aktywność rzędu 10 Ci i może być wykorzystane do terapii przy użyciu dużych mocy dawki - w odróżnieniu od tradycyjnej terapii z wykorzystaniem raczej małych mocy dawek.

W zwalczaniu raka prostaty przy pomocy implantowanych ziaren promieniotwórczych (60 – 100 ziaren) wykorzystywany jest ^{125}I o okresie połowicznego zaniku 60 dni lub ^{103}Pd o okresie połowicznego zaniku 17 dni. W wypadku raka tarczycy

i nadczynności tarczycy do terapii wykorzystywany jest ^{131}I o okresie połowicznego zaniku 8 dni.

Obecnie bada się również możliwość efektywniejszego wykorzystania źródeł alfa-promieniotwórczych w celach leczniczych. Ich potencjalną zaletą jest znacząco krótszy zasięg cząstek alfa w materii. Jeśli chodzi o izotopy, potencjalnymi kandydatami są ^{211}As i ^{213}Bi .

Dla rozwoju metod terapeutycznych zasadniczą sprawą było wynalezienie specyficznego „systemu dostaw”, pozwalającego lekarzowi skierować izotop bezpośrednio do chorej tkanki. W szczególności należy zwrócić tu uwagę na **radioimmunoterapię**, w której to technice izotopy promieniotwórcze doczepiane są do antyciał ze szczególną zdolnością do pochłaniania ich przede wszystkim w komórkach rakowych. Antyciała te „przywożą” izotop, którego promieniowanie niszczy komórki nowotworowe. Sąsiednie, zdrowe komórki są przy tym oszczędzane w znacznym, choć nie 100%-owym, stopniu. Stosowane przeciwciała można porównać do pocisku naprowadzającego się samoczynnie na cel, którym jest połączenie się z odpowiednim antygenem wewnątrz komórki. Choć pierwsze wyniki są bardzo obiecujące, metoda wymaga wciąż rozlicznych badań mikrobiologicznych i klinicznych, przede wszystkim na zwierzętach. Radioimmunoterapia sprawdziła się dotąd w leczeniu białaczek i chłoniaków. Np. w Teksasie, w Centrum Rakowym im. Andersona w Houston, wykorzystano tę metodę u 100 pacjentów z chorobą Hodgkina (ziarnicą złośliwą)². Wszyscy ci pacjenci byli przedtem bezskutecznie poddani konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii. Aż u 80% badanych stwierdzono pozytywne działanie radioimmunoterapii. W podobnym instytucie w Seattle, pięcioletni okres przeżycia wzrósł z 25% do 50% u pacjentów, w których białaczkę leczono jodem-131 przy pomocy odpowiednich antyciał. Badania nad wykorzystaniem radioimmunoterapii rozciągają się obecnie na 3 główne rodzaje raków: płuc, jelita grubego i sutka. W badaniach na zwierzętach osiągnięto już znaczące sukcesy. W badaniach klinicznych na ludziach najczęściej używanym izotopem promieniotwórczym jest ^{90}Y , a także ^{188}Re , używany do leczenia raków sutka i jajników.

² dane z roku 2000

Medycyna nuklearna stosowana jest także w **terapii paliatywnej**, w terminalnych stanach raka, kiedy chodzi tylko o zapewnienie choremu możliwie godnych warunków życia - zniesienia bólu przede wszystkim. W ogóle walka z bólem jest jednym z poważnych problemów w onkologii. W 80% przypadków, przerzuty do kości występują w raku prostaty, sutka i płuc, choć mogą pochodzić też od raka nerek, tarczycy, pęcherza moczowego, szyjki macicy i trzustki. Ból związany jest z naciekiem i uciskiem okostnej i pojawia się na ogół, gdy ciśnienie wewnątrz kości wzrasta powyżej 50 mmHg. Innym źródłem bólu są nacieki i ucisk gałęzi nerwowych w obrębie kanału nerwowego. Radioizotopy stosuje się tylko w tym pierwszym wypadku. Celem leczenia jest zmniejszenie masy guza przerzutowego (w wyniku martwicy popromiennej) i zmniejszenie odczynu ze strony okostnej. Do radiofarmaceutyków najczęściej tu używanych należą ortofosforan (^{32}P), chlorek strontu (^{89}Sr) i cytrynian itru (^{90}Y). Biologiczny okres połowicznego trwania np. strontu wynosi w komórkach nowotworowych 50 dni, podczas gdy w prawidłowej tkance kostnej 14 dni. Dawka pochłonięta stosowana przy zmianach przerzutowych wynosi 9-92 Gy. Dla szpiku kostnego jest ona co najmniej 10 razy mniejsza. U 75% chorych daje się w znaczący sposób ograniczyć bóle, a w wypadku 25% pacjentów znieść je całkowicie³. W znoszeniu bólu stosuje się także związki izotopów ^{153}Sm i ^{186}Re . Warto zauważyć, że stosując chlorek strontu należy zwrócić szczególną uwagę na czystość radiochemiczną, gdyż zanieczyszczenie izotopem ^{90}Sr o okresie połowicznego zaniku 28 lat może spowodować martwicę kości. Jak się wydaje, w niedalekiej przyszłości w tego typu leczeniu może dominować ^{90}Y , który ma lepsze własności: krótszy okres połowicznego zaniku i większą energię cząstek beta, a więc ich większy zasięg.

³ L.Królicki w „Fizyka medyczna”, red. G.pawlicki, T.Pańko, N.Golnik, B.Gwiazdowska i L.Królicki, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit (2002), str.303