

Dr. ΛΗΔΑ ΓΩΓΟΥ

Πυρηνικός Ιατρός

Καθηγήτρια Ραδιοβιολογίας-Ακτινοβιολογίας

ΣΕΥΠ - ΤΕΙ ΑΘΗΝΩΝ

Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα



ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΑΘ. ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ

Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα

5
0
2
1

ΕΥΔΟΞΟΣ

Dr. ΛΗΔΑ ΓΩΓΟΥ
Πυρηνικός Ιατρός
Καθηγήτρια Ραδιοβιολογίας-Ακτινοβιολογίας
ΣΕΥΠ - ΤΕΙ Α

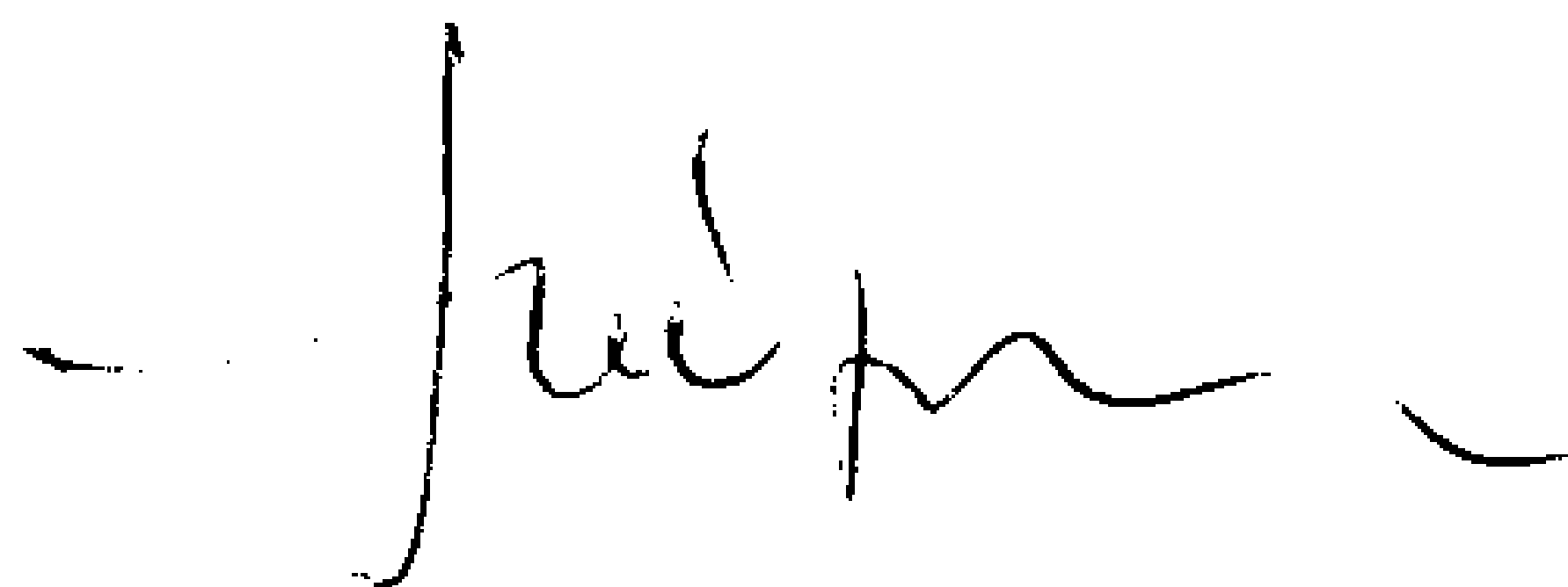
Τ.Ε.Ι. ΛΟΗΝΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
Αρ. βιβ. 83247

Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα



ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΑΘ. ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ

Κάθε γνήσιο αντίτυπο φέρει την υπογραφή της συγγραφέως.



Απαγορεύεται η αναδημοσίευση ή αναπαραγωγή του παρόντος έργου στο σύνολό του ή τμημάτων του με οποιονδήποτε τρόπο, καθώς και η μετάφραση ή διασκευή του ή εκμετάλλευσή του με τρόπο μηχανικό ή ηλεκτρονικό ή οποιονδήποτε άλλο σύμφωνα με τις διατάξεις του ν. 2121/1993 και της Διεθνούς Σύμβασης Βέρνης-Παρισιού, που κυρώθηκε με το ν.100/1975. Επίσης απαγορεύεται η αναπαραγωγή της στοιχειοθεσίας, της σελιδοποίησης, του εξωφύλλου και γενικότερα της εμφάνισης του βιβλίου με φωτοτυπικές, ηλεκτρονικές ή οποιοσδήποτε άλλες μεθόδους σύμφωνα με το άρθρο 51 του ν. 2121/1993 χωρίς γραπτή άδεια των συγγραφέων.

© Copyright: Εκδόσεις Σταμούλη Α.Ε., Αθήνα 2007

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΣΤΑΜΟΥΛΗ Α.Ε.

ΓΡΑΦΕΙΑ - ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ:

ΑΘΗΝΑ: ΑΒΕΡΩΦ 2 Τ.Κ. 104 33 ΤΗΛ.: 2105238305, FAX: 2105238959

ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΑ:

ΑΘΗΝΑ: ΑΒΕΡΩΦ 2 Τ.Κ. 104 33 ΤΗΛ.: 2105238305, FAX: 2105238959

ΠΕΙΡΑΙΑΣ: ΚΑΡΑΟΛΗ & ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 87 Τ.Κ. 185 34 ΤΗΛ.: 2104227504, FAX: 2104227577

e-mail: info@stamoulis.gr <http://www.stamoulis.gr>

Περιεχόμενα

Συντμήσεις Όρων	13
Πρόλογος	17
κεφάλαιο 1	
Θεραπεία Καρκίνου του θυροειδούς	
Θεραπεία με ¹³¹I	
1.1	Εισαγωγή..... 21
1.2	Ιώδιο 131 - (¹³¹ I) 23
1.2.1	Πρόσληψη του ¹³¹ I από τον καρκινικό ιστό..... 23
1.2.2	Θεραπεία με ¹³¹ I 26
1.2.3	Ενδείξεις χορήγησης - αποτελεσματι- κότητα 27
1.3	Προετοιμασία για Χορήγηση ¹³¹ I 30
1.4	Δόσεις..... 32
1.5	Δοσιμετρία..... 33
1.6	Ενδείξεις της Ablation Θεραπείας..... 36

1.7	Μετά τη Λήψη του Θεραπευτικού Ιωδίου	40
1.8	Οδηγίες Ακτινοπροστασίας	42
1.9	Παρακολούθηση Ασθενών για Πρόληψη Φαινομένου Stunning	45
1.10	Χρήση Ανασυνδυασμένης TSH (rhTSH).....	47
1.11	Παρενέργειες Θεραπείας με ¹³¹ I	50
	1.11.1 Άμεσες παρενέργειες.....	50
	1.11.2 Όψιμες παρενέργειες.....	52
1.12	Επίλογος.....	55
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	55

κεφάλαιο 2

Καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς θεραπεία με ¹³¹I

2.1	Θεραπεία Υπερθυρεοειδισμού	59
2.2	Προετοιμασία Ασθενών	60
2.3	Νόσος GRAVES.....	62
2.4	Η Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια (TED)	64
2.5	Πολυοζώδης Βρογχοκήλη	66
	2.5.1 Θεραπευτικό Ιώδιο (¹³¹ I)	67
	2.5.2 Παρενέργειες της θεραπείας.....	69
	2.5.3 Δοσιμετρία	71
2.6	Αυτόνομο Αδένωμα.....	73
	2.6.1 Έλεγχος μετά τη θεραπεία	74
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	77

κεφάλαιο 3

Ραδιο-Αρθροϋμενόλυση

3.1	Εκλογή Ραδιοϊσοτόπου και Χημικής Ενώσεως (Σωματιδίου-Φορέα).....	83
3.2	Προτεινόμενα Ραδιοϊσότοπα για Ραδιοϋμε- νοθεραπεία.....	84
3.3	Τι Συμβαίνει στην Άρθρωση μετά τη Χορήγηση...	84
3.4	Μηχανισμός Δράσης του Ραδιοφαρμάκου.....	89
3.5	Επανάληψη της Ραδιοϊσοτοπικής Αρθροϋμενόλυσης.....	90
3.6	Δοσιμετρία.....	90
3.7	Ανεπιθύμητες Ενέργειες από τη Θεραπεία.....	91
3.8	YTTRIUM-90 (⁹⁰ Y) - Citrate.....	92
	3.8.1 Αποτελέσματα ραδιοϊσοτοπικής αρθροϋμενόλυσης με ⁹⁰ Y-Citrate.....	95
3.9	ERBIUM – 169 (¹⁶⁹ Erb) Citrate.....	96
	3.9.1 Μηχανισμός δράσης.....	97
	3.9.2 Χαρακτηριστικά του προϊόντος.....	97
3.10	RHENIUM 186 (¹⁸⁶ Re) Sulfide.....	99
3.11	Αποτελέσματα και Ποσοστά Βελτίωσης μετά τη Ραδιοαρθροϋμενόλυση ανά Άρθρωση.....	103
3.12	Εκτίμηση του Θεραπευτικού Αποτελέσματος ...	103
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία.....	104

κεφάλαιο 4

**Θεραπεία με Ραδιοεπισημασμένα Βιομόρια
Θεραπεία Πόνου**

4.1	Εισαγωγή.....	107
4.2	Θεραπεία Πόνου με Ραδιοφάρμακα	108
4.3	Επώδυνες Οστικές Μεταστάσεις	110
4.4	Διαχείριση Οστικού Πόνου	112
4.5	Συστηματική Αναλγητική Θεραπεία.....	112
4.6	Στόχος της Θεραπείας με Ραδιοφάρμακα	114
4.7	Εικόνα του Ιδανικού Ασθενούς	115
4.8	Πρόσληψη στα Οστά	115
4.9	Βιολογικά Χαρακτηριστικά του Ραδιοφαρμάκου ..	116
4.10	Phosphorus 32 (³² P) Colloid.....	117
4.11	Strontium 89 Chloride (⁸⁹ Sr-Chloride)	118
	4.11.1 Κλινικές εφαρμογές.....	119
	4.11.2 Τοξικότητα	121
	4.11.3 Οδηγίες ακτινοπροστασίας.....	122
4.12	Rhenium 186	
	Hydroxyethylin Diphosphonate - ¹⁸⁶ Re HEDP.....	123
	4.12.1 Κλινικές εφαρμογές - τοξικότητα.....	123
	4.12.2 Ακτινοπροστασία	125
4.13	Samarium 153 - ¹⁵³ Sm EDTMP	
	(ethylenediaminetetramethylene phosphonate) ...	125
	4.13.1 Δοσιμετρία	126
	4.13.2 Κλινική εμπειρία.....	127
	4.13.3 Τοξικότητα	127
4.14	^{117m} Sn (Tin 117m)	128
4.15	Δοσιμετρία Όγκου	128
4.16	Αντενδείξεις.....	129
4.17	Συμπεράσματα-Προοπτικές	130
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	132

κεφάλαιο 5

Θεραπεία με ¹³¹I MIBG

5.1	Θεραπεία με ¹³¹ I-MIBG (meta Iodo-benzyl-guanidene)	135
5.2	Μηχανισμοί Πρόσληψης σε Αδρεναργικούς Ιστούς	137
5.2.1	Ενδείξεις	137
5.2.2	Αντενδείξεις	138
5.3	Επιλογή Ασθενών	139
5.4	Προετοιμασία	140
5.5	Χορήγηση	141
5.6	Παρακολούθηση	143
5.7	Παρενέργειες	144
5.8	Θεραπεία με ¹²⁵ I-MIBG	146
5.9	Κακήθες Φαιοχρωμοκύττωμα και Θεραπεία με ¹³¹ I-MIBG	147
5.10	Παραγαγγλίωμα	150
5.11	Μυελοειδές Καρκίνωμα του Θυρεοειδούς	150
5.12	Καρκινοειδές	151
5.13	Συμπέρασμα	152
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	153

κεφάλαιο 6

Θεραπεία με Σημασμένους Υποδοχείς Σωματοστατίνης

6.1	Θεραπεία με Σημασμένους Υποδοχείς Σωματοστατίνης	155
6.2	Κλασικοί Νευροενδοκρινείς Όγκοι	157

6.3	Δοσιμετρία.....	164
6.4	Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος.....	165
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	166

κεφάλαιο 7

Θεραπεία Κακοήθων Συηλόγων

7.1	Ενδοκοιλοτική Θεραπεία	169
7.2	Ενδοπλευρική Θεραπεία.....	173
7.3	Ενδοκυστική Χορήγηση	174
7.4	Ενδοαρτηριακή Χορήγηση	178
7.5	Ενδοπερικαρδιακή Θεραπεία	183
7.6	Βραχυθεραπεία μετά την Αγγειοπλαστική.....	183
7.7	Ενδολεμφική Χορήγηση	184
7.8	Τοπική Χορήγηση Μονοκλωνικών Αντισωμάτων... ..	184
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	188

κεφάλαιο 8

Ραδιοανοσοθεραπεία για Λέμφωμα

8.1	Τα Κριτήρια Εισαγωγής Ασθενών στη RIT.....	197
8.2	Αποτελεσματικότητα Θεραπείας.....	200
8.3	Δοσιμετρία.....	202
8.4	Ακτινοπροστασία.....	203
	Επιλεγμένη Βιβλιογραφία	205

Συντμήσεις Όρων

$T_{\frac{1}{2}}$	Φυσικός Χρόνος Ημιζωής
$T_{\frac{1}{2} \beta}$	Βιολογικός Χρόνος Ημιζωής
$T_{\frac{1}{2} \text{ εν.}}$	Ενεργός Χρόνος Ημιζωής
^{131}I	Ιώδιο - 131
Tg	Θυρεοσφαιρίνη
anti-Tg	Αντιθυρεοειδικά (αντισώματα)
T ₃	Τρι-ιωδοθυρονίνη
T ₄	Θυροξίνη
TSH	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
NIS	Συμμεταφορέας Na ⁺ /I ⁻
DNA	Δεοξυ -ριβονουκλεονικό οξύ
In vivo	Σε ανθρώπους
Ablation	Καταστολή
Per Os	Από το στόμα
ΕΦ	Ενδοφλεβίως
Whole Body Scan (W.B.S.)	Ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ^{131}I

mCi	Μονάδα μέτρησης ραδιενέργειας
MBq	Σύγχρονη μονάδα μέτρησης ραδιενέργειας 1mCi = 37MBq
rad	Μονάδα μέτρησης ρυθμού απορρόφησης
Gy	Σύγχρονη μονάδα μέτρησης ρυθμού απορρόφησης
1 Gy = 100 rad	
PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F - Fluoro - Deoxy glucose
¹⁸ F	Φθόριο - 18
Stunning	Θυρεοειδικός ιστός σε "αποπληξία"
probes	Ανιχνευτές
FSH	Θυλακιοτρόπος ορμόνη
T.E.D.	Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια (Thyroid Eye Disease)
CT	Αξονική Τομογραφία
MRI	Μαγνητική Τομογραφία
¹¹¹ In Octreoscan	Ινδίο - 111 Οκτρεοτίδιο
B-Blockers	β-αναστολείς
ATP	Adenosine 5' triphosphate
th TSH	Ανασυνδυσασμένη TSH
^{99m} Tc O ₄ ⁻	Υπερτεχνητικό τεχνητίο
^{99m} Tc MDP	^{99m} Tc Methyl Diphosphonate
FNA	Βιοψία διά λεπτής βελόνης
¹¹¹ In	Ινδίο -111
⁹⁰ Y	Υττριο - 90
¹⁸⁶ Re HEDP	Ρήνιο - 186 H.E.D.P.
HEDP	Hydroxyethylin Diphosphonate
¹⁶⁹ Erβ	Ερμπιο - 169
rem	Μονάδα μέτρησης ενεργού δόσης
m Sv	Σύγχρονη μονάδα μέτρησης ενεργού δόσης 1 mSv = 100 rem

MeV	Μονάδα μέτρησης ενέργειας
E.C.	Σύλληψη ηλεκτρονίων (Electron Capture)
¹⁵³ Sm EDTMP	Σαμάρειο - 153
EDTMP	Ethylenediaminetetramethylene Phosphate
⁸⁹ Sr Chloride	Στρόντιο 89 Chloride
MIBG	Meta - Iodo - Benzyl - Guanidene
H.D.	Hodgkin's λέμφωμα
N.H.L.	Non Hodgkin's λέμφωμα
Flare Φαινόμενο	Παροδική έξαρση πόνου
^{117m} Sn	Tin 117 m
G.E.P.	Νευροενδοκρινείς όγκοι πεπτικού
Auger e ⁻	Ηλεκτρόνια Auger
5-HIAA	5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ
Somatostatic Rc	Υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR1→5)
Rc	Υποδοχείς
PRRT	Peptide Receptor Radio Therapy
LET	Linear Energy Transfer
cross-fire effect	Φαινόμενο διασταυρωμένων πυρών
cocktails	Συνδυασμός ραδιοφαρμάκων
¹¹¹ At	Αστατίνη - 111
WHO	World Health Organization - Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας
RIT	Ράδιο-ανοσο-θεραπεία
Mo Ab	Μονοκλωνικό Αντίσωμα
HAMA	Human Anti Mouse Antibody
ΣΣ	Σπονδυλική Στήλη
KJ	Potassium iodine = Ιωδιούχο Κάλιο

Πρόλογος

Η θεραπεία με ραδιοφάρμακα είναι μια μορφή συστηματικής ακτινοθεραπείας. Είναι γνωστό πως στη θεραπεία του καρκίνου στόχος είναι η πλήρης ύφεση, δηλαδή ο ασθενής να είναι ελεύθερος νόσου. Αρκετές φορές ο στόχος προσεγγίζεται μερικώς και επιτυγχάνεται απλώς να είναι ελεύθερος συμπτωμάτων.

Το πρώτο βήμα στη συστηματική χορήγηση θεραπείας με ραδιοϊσότητα είναι η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας, αρχίζοντας με την εφαρμοσμένη χρήση των βασικών επισημών, τις καλλιέργειες των κυττάρων, τα πειράματα σε ζώα και τέλος όλα τα στάδια εφαρμογής της θεραπείας σε ασθενείς. Συνήθως ακολουθούνται τα ακόλουθα βήματα:

Φάση 1^η: Εκτίμηση τοξικότητας, χρήση κλασμάτων δόσης με επικέντρωση στη δοσιμετρία, τον προσδιορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης και την εκτίμηση επιτρεπτής δόσης ανά όργανο.

Φάση 2^η: Έλεγχος ανταπόκρισης του όγκου (βλάβης) - με ποια ακριβώς δόση, έλεγχος επιβίωσης και επιβεβαίωση δοσιμετρικών μελετών.

Φάση 3^η: Σύγκριση με τις άλλες γνωστές θεραπευτικές τεχνικές. Σχεδιασμός μελέτης-οδηγού και έλεγχος δοσιμετρίας.

Ως προς το ποσό της χορηγούμενης δόσης πολλές απόψεις έχουν εκφρασθεί. Πολλοί υποστηρίζουν τη χρήση συγκεκριμένης (και σταθερής) δόσης σε εφάπαξ ή σε πολλαπλές (επαναλαμβανόμενες) χορηγήσεις. Για τον προσδιορισμό της χορηγούμενης δόσης λαμβάνονται υπ' όψιν και παράμετροι που αφορούν τον ασθενή, όπως το βάρος του σώματος, η γενική κατάσταση του μυελού κ.ά. Η δόση προσδιορίζεται είτε από μια απλή μελέτη ανά ραδιοϊσότοπο, είτε από εξειδικευμένους υπολογισμούς που περιλαμβάνουν πολλά στοιχεία του ασθενή. Κατά τον DeNardo, όσο οι απλές εμπειρικές μέθοδοι παρέχουν ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία, θεωρούνται πάντοτε προτιμητέες. Επίσης, οι μέθοδοι ειδικής δοσιμετρίας πρέπει να αποδεικνύουν ότι η υπέρβαση της τοξικότητας έχει χαμηλό κόστος για τον ασθενή.

Οι πιο γνωστοί οργανισμοί δοσιμετρίας είναι οι ακόλουθοι:

- MIRD = Medical Internal Radiation Dose (από τη Society of Nuclear Medicine)
- ICRU = International Commission on Radiation Units
- ICRP = International Commission on Radiation Protection
- AAPM = American Association of Physicists in Medicine
- EANM = European Association of Nuclear Medicine.

Με το βιβλίο αυτό γίνεται μιά προσπάθεια να δοθεί μια σύγχρονη και λιτή προσέγγιση στο δύσκολο θέμα της θεραπείας με ραδιενεργές ουσίες. Η δυσκολία, όπως αναλυτικά περιγράφεται, είναι στη σωστή χρήση αυτών των φαρμάκων μιας και απαιτούν εξειδικευμένη, προσεκτική και ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένη ομάδα.

Γνωρίζοντας την τρέχουσα Ελληνική Βιβλιογραφία και τις απαιτήσεις των καιρών ο στόχος από την αρχή ήταν για ένα σωστό και εύχρηστο πόνημα, με εκτενή αναφορά στα ευρέως γνωστά ραδιοφάρμακα και προσεκτική αναφορά στις νέες προτεινόμενες (εν εξελίξει) θεραπείες, χωρίς απλουστεύσεις και εκλεκτικές παραλήψεις. Η έρευνα, η τεχνολογία και η ραδιοφαρμακολογία μας επιφυλάσσουν πολλές ευχάριστες εκπλήξεις και εύχομαι να είμαστε γεροί, πρόθυμοι και έτοιμοι να τις αγκαλιάσουμε.

Το βιβλίο αυτό ως διδακτικό εργαλείο αποτελεί εισαγωγικό βοήθημα και απευθύνεται σε νέους σπουδαστές και γιατρούς που θα στελεχώσουν ομάδες θεραπείας. Ελπίζω να αποτελέσει χρήσιμο βοήθημα για την άσκηση της Θεραπευτικής Πυρηνικής Ιατρικής.

Από τη θέση αυτή θα 'θελα να ευχαριστήσω τον ακτινοφυσικό κ. Κώστα Νταλιάνη για τη βοήθεια και τη συμπαράσταση στον επιμέρους έλεγχο όλων των φυσικών παραμέτρων.

Ευχαριστίες στον ενδοκρινολόγο κ. Φίλιππο Καλδρυμίδα για τις παρατηρήσεις και τα σχόλια στα κεφάλαια της ειδικότητάς του.

*Λήδα Γώγου
Καλοκαίρι 2007*

Η θεραπεία με ραδιοφάρμακα είναι μια μορφή εκλεκτικής ακτινοθεραπείας που δίνει τη δυνατότητα της θεραπευτικής χρήσης των ραδιοϊσοτόπων για μια βλάβη με ταυτόχρονα ελάχιστη ακτινική επιβάρυνση των πέριξ ιστών.

Το 1940 έγινε η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση με ραδιοϊσότοπα με την αποτελεσματική χρήση του ^{131}I για θυρεοειδικά νοσήματα και ιδιαίτερα για τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αήματώδης πρόοδος των φυσικών επιστημών, της τεχνολογίας, της φαρμακολογίας και της μοριακής βιολογίας. Η γνώση όλων των ανωτέρω συνέβαλε σημαντικά στην εξάπλωση της θεραπευτικής χρήσης των ραδιοϊσοτόπων στην Ιατρική.

Το βιβλίο αυτό απευθύνεται σε πυρηνικούς ιατρούς και σε ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, σε ακτινοφυσικούς, σε τεχνολόγους και νοσηλευτές που θα στελεχώσουν και θα παρακολουθήσουν τις ομάδες θεραπείας. Με την ευχή να βοηθήσει στην καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση.

K.B.: 2067

ISBN: 978-960-351-724-5



www.stamoulis.gr