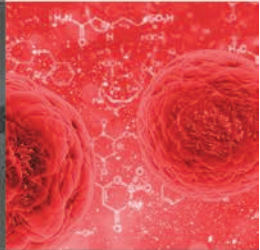




TERAPIA RADIOLIGANDOWA (RLT)



Terapia radioligandowa to sposób leczenia niektórych rodzajów raka, łączący osiągnięcia medycyny celowanej i medycyny nuklearnej. Polega ona na dostarczaniu promieniowania do komórek rakowych w ukierunkowany i precyzyjny sposób, przy minimalnym wpływie na zdrowe komórki, co pozwala na efektywność leczenia.

WSPARCIE I INFORMACJA DLA PACJENTÓW

Stowarzyszenie Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne **RAKOWIAK** rakowiak.pl oraz Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych **pkopo.pl**

CO TO JEST TERAPIA RADIOLIGANDOWA (RLT) I W JAKIM CELU JEST STOSOWANA?

Pomimo postępu w leczeniu raka, nadal w niektórych chorobach nowotworowych brakuje skutecznych opcji leczenia. Szczególnie w przypadku agresywnych lub rzadkich postaci raka. Potrzebne są nowe strategie, aby poprawić nie tylko czas przeżycia, ale także jakość życia. Jednym z takich rodzajów leczenia jest terapia radioligandowa, która podnosi skuteczność leczenia i jakość życia wielu osób z nowotworami neuroendokrynnym (guzami neuroendokrynnymi układu pokarmowego umiejscowionymi m.in. w żołądku, jelitach, trzustce i w ogniskach o nieustalonym punkcie wyjścia) oraz chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami do kości i tkanek miękkich.

Terapia radioligandowa, polegająca na celowanym i precyzyjnym dostarczaniu promieniowania do komórek nowotworowych, od niedawna została wprowadzona do standardów leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego, choć leczenie za pomocą radioizotopów jest znane w medycynie od dziesięcioleci, jak choćby stosowanie radiojodu w leczeniu dobrze zróżnicowanego raka tarczycy, które wprowadzono w latach czterdziestych XX wieku.

NA CZYM POLEGA TERAPIA RADIOLIGANDOWA I CO TO SĄ RADIOLIGANDY?

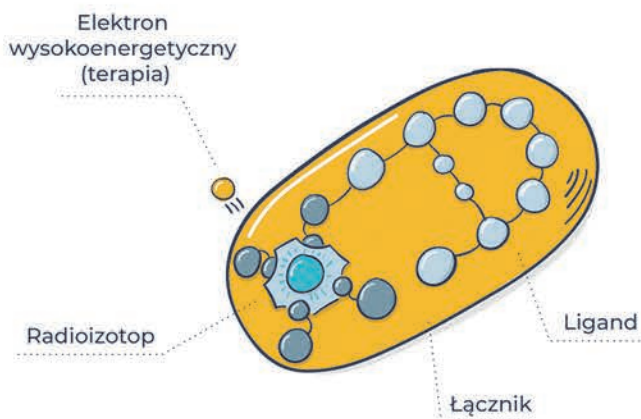
Metoda ukierunkowanego promieniowania ewoluowała od precyzji na poziomie narządów do precyzji na poziomie komórkowym, dzięki postępowi naukowemu, rozwojowi biologii molekularnej i medycyny celowanej. Dało to początek powstaniu terapii radioligandowej.

Terapia radioligandowa polega na celowanym i precyzyjnym niszczeniu komórek nowotworowych poprzez swoiste związanie się znakowanego radioizotopowo ligandu z odpowiednim receptorem na komórce nowotworowej. Jej podstawą jest radioaktywna substancja biochemiczna – radioligand.

Radioligand składa się z trzech części:

- 1 ligandu**, który jest substancją biologiczną (peptydy, hormony, aminy biogenne),
 - mającą powinowactwo do określonego receptora powierzchniowego będącego zwykle w nadmiarze na błonie komórki rakowej,
 - lub posiadającą możliwość penetracji do wnętrza komórki nowotworowej poprzez specyficzny mechanizm transportu i dalszego gromadzenia we wnętrzu komórki rakowej,
- 2 specyficznego radioizotopu promieniotwórczego**, spełniającego rolę „konia trojańskiego”, z którego w trakcie jego rozpadu dochodzi do uwolnienia wysokoenergetycznych cząstek,
- 3 łącznika** spajającego ligand z pierwiastkiem promieniotwórczym.

Radioligand w RLT



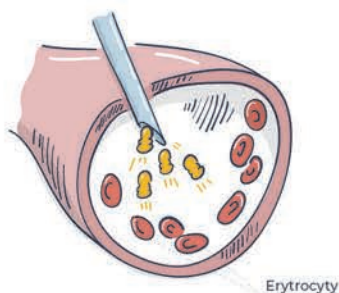
JAK DZIAŁA TERAPIA RADIOLIGANDOWA

Po wstrzyknięciu do krwi radioligand szybko gromadzi się w komórkach nowotworowych, gdzie dostarcza promieniowanie, powodując w ten sposób śmierć komórek nowotworowych.

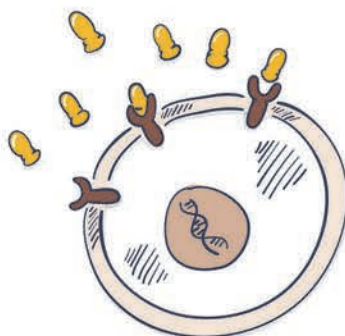
Ligand łączy się z receptorami na komórkach nowotworu neuroendokrynnego, których jest nadmiar. Jest on połączony z promieniotwórczym radioizotopem, który po sprzężeniu z komórką nowotworową, zaczyna ją napromieniować.

W radioterapii celowanej podajemy dożylnie radiofarmaceutyk, który wędrując z krwią, dochodzi do komórek guzów neuroendokrynnych i przez fakt nadekspresji receptorów, łączy się z nimi napromieniowując konkretny cel, czyli nowotwór.

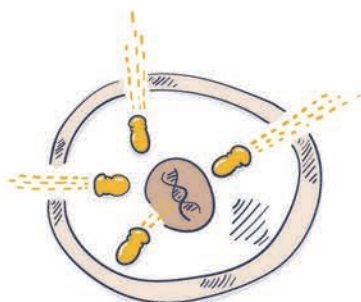
Jest to zupełnie inny rodzaj terapii, w której źródło napromieniania jest wprowadzane do wnętrza organizmu chorego. W trakcie tego procesu dochodzi do napromieniania pacjenta, ale jest to już bardzo celowane napromienianie, które minimalizuje ryzyko uszkodzenia zdrowych komórek.



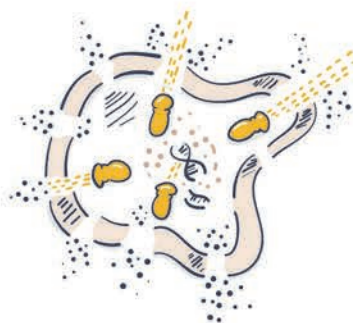
- 1** Wstrzyknięcie radioliganda do żyły obwodowej (może też być podanie dotętnicze)



- 2** Ligand wiąże się receptorami na powierzchni błony komórki nowotworowej, które występują w nadmiarze na błonie komórek nowotworowych; w ten sposób łączy się trwale przez receptor z komórką guza.



- 3** Radioligand dostarcza promieniowanie do komórek nowotworowych.



- 4** Promieniowanie powoduje śmierć komórek nowotworowych inicjując złożone procesy biologiczne, powodujące w końcowym efekcie śmierć komórki. Jest to długi proces powodujący uszkodzenie popromienne komórek guza i w efekcie stymulację do programowanej śmierci komórki nowotworowej – apoptozy.

CO NALEŻY POWIEDZIEĆ LEKARZOWI PRZED PODDANIEM SIĘ TERAPII RADIOLIGANDOWEJ

Stosowanie terapii radioligandowej wiąże się z narażeniem na promieniowanie. Radiofarmaceutyki wymagają zastosowania określonych środków ostrożności w celu ograniczenia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie chorego.

Dlatego należy poinformować osoby prowadzące leczenie o:

- swojej chorobie, w tym o jej objawach i związanych z nią uczuleniach,
- wszystkich przyjmowanych lekach (w szczególności, analogach somatostatyny – lekarz może zalecić przerwanie i/lub zmianę leczenia w krótkim okresie czasu),
- zaburzeniach morfologicznych dróg moczowych,
- nietrzymaniu moczu,
- łagodnej do umiarkowanej przewlekłej niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny niższym niż 50 ml/min,
- leczeniu w przeszłości chemioterapią,
- toksyczności hematologicznej, jeśli jest większa lub równa 2 stopniu klasyfikacji działań niepożądanych leków stosowanych w leczeniu raka (CTCAE) przed leczeniem z wyjątkiem limfopenii,
- przerzutach do kości,
- leczeniu radioterapią z użyciem związków jodu promieniotwórczego lub innych sposobach leczenia za pomocą otwartych źródeł promieniotwórczych,
- zachorowaniu w przeszłości na inne choroby nowotworowe,
- ciąży (należy potwierdzić brak ciąży wykonując test ciążowy),
- karmieniu piersią,
- stosowanej diecie,
- każdej zmianie codziennych zwyczajów.

KWALIFIKACJA DO LECZENIA RADIOLIGANDAMI

Aby zakwalifikować pacjenta do terapii radioligandami w konsultacji z lekarzem medycyny nuklearnej należy:

- uwzględnić wszystkie schorzenia współistniejące,
- sprawdzić dostarczone przez chorego wyniki morfologii – odpowiednią ilość białych i czerwonych ciałek krwi oraz płytek krwi,
- określić stopień wydolności nerek i wątroby,
- poznać stan ogólny chorego,
- określić rodzaj nowotworu i stopień jego zaawansowania, czy doszło do przerzutów do innych narządów.

Najważniejszym elementem kwalifikacji do leczenia radioizotopowego jest potwierdzenie występowania nadekspresji receptora na komórkach nowotworowych, aby radiofarmaceutyk miał gdzie zadziałać, mógł napromieniować komórki nowotworowe.

PRZYGOTOWANIE DO RLT

Procedura terapii RLT nie polega tylko na podaniu radiofarmaceutyku, ale jest połączona z podaniem aminokwasów, które mają na celu ochronę nerek, zminimalizowanie działań niepożądanych, ponieważ radiofarmaceutyk jest wydalany przez nerki.

Podczas zwrotnego wchłaniania znakowanego ligandu przez nerki, dochodzi do wyższego napromieniowania tego narządu. Aby ochronić nerki przed nadmiernym promieniowaniem, chory otrzymuje wlew aminokwasów przed, w trakcie i optymalnie przez okres kilku godzin po zakończeniu wlewu radiofarmaceutyku.

Niestety aminokwasy mają także działania niepożądane – nasilają nudności i mogą wywoływać wymioty. Z tego powodu przed ich podaniem chory, dostaje dożylnie standardowe leki przeciwwymiotne, blokujące nudności oraz wymioty i zapewniające pacjentowi jak najlepszy komfort w trakcie wykonywanej procedury RLT.

ZABIEG PODANIA RADIOFARMACEUTYKU

Zwykle około pół godziny od rozpoczęcia wlewu dożylnego aminokwasów, pacjentowi podawany jest roztwór radiofarmaceutyku, który jest wcześniej sprawdzony i przygotowany z dostarczonej przez producenta specjalnie zabezpieczonej fiolki.

Zabieg przebiega w taki sposób, że do jednej ręki wstrzykiwane są aminokwasy, a do drugiej jest podawany radiofarmaceutyk, który jest wypłukiwany z fiolki przez sól fizjologiczną lub podawany jest w postaci przygotowanego roztworu z użyciem pompy strzykawkowej. Przez fiolkę z izotopem sól fizjologiczna dostaje się do układu żylnego pacjenta i z krwiobiegiem wędruje do komórek nowotworu neuroendokrynnego, łączy się z nimi i je niszczy.

Czas trwania i kolejność procedury RLT:

- Podanie leków przeciwwymiotnych pół godziny przed podaniem aminokwasów.
- Rozpoczęcie powolnego wlewu aminokwasów o odpowiednim składzie.
- Podanie radiofarmaceutyku minimum po pół godzinie od rozpoczęcia wlewu aminokwasów.
- Kontynuacja podawania roztworu aminokwasów łącznie z wlewem radiofarmaceutyku.
- Dalsza kontynuacja podawania roztworu aminokwasów po zakończeniu podawania radiofarmaceutyku.

Łącznie zabieg może trwać od czterech do ośmiu godzin w zależności od tolerancji chorego na wlew aminokwasów. W trakcie procedury personel kontroluje przebieg podawania radiofarmaceutyku oraz w dalszej kolejności stan chorego podczas podawania roztworu aminokwasów.

Po zakończeniu zabiegu pacjent jest badany z użyciem Gamma kamery w celu rejestracji gromadzenia podanego radiofarmaceutyku w obrębie zmian chorobowych, potwierdzenie zgodności badania poterapeutycznego z badaniem diagnostycznym.

Na zakończenie procedury u chorego **wykonuje się pomiary dozymetryczne**, rejestrując poziom emitowanej energii na zewnątrz. Pacjent opuszcza pracownię po stwierdzeniu odpowiedniej dawki promieniowania.

Przed, w trakcie i po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku należy pić dużo wody w celu jak najczęstszego oddawania moczu, aby ułatwić eliminację radiofarmaceutyku z organizmu.

ZASADY BEZPIECZEŃSTWA TERAPII RLT

Radiofarmaceutyki wymagają zachowania określonych środków ostrożności w celu ograniczenia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie zarówno pacjenta, jak i osób w jego otoczeniu.

Terapia radioligandowa jest podawana w kontrolowanym, nadzorowanym miejscu zwykle w pomieszczeniach pracowni medycyny nuklearnej, tak aby nie narażać na promieniowanie personelu i innych pacjentów diagnozowanych i leczonych w tej placówce. Specjaliści w dziedzinie medycyny nuklearnej są przeszkoleni i wykwalifikowani w bezpiecznym stosowaniu radiofarmaceutyków.

Po powrocie do domu pacjent, który otrzymał radioizotop musi zachować określone zasady bezpieczeństwa:

- ogólnie przez 7 dni po wstrzyknięciu radioligandu należy unikać bliskiego kontaktu (odległość mniejsza od 1 metra) z domownikami,
- przez 14 dni po podaniu tego radiofarmaceutyku należy ograniczyć bliskie kontakty (odległość mniejsza od 1 metra) z dziećmi w wieku poniżej 10 lat i z kobietami w ciąży.

Należy także zachować ograniczenia kontaktów w nocy:

- przez 7 dni po podaniu radioliganda należy spać w oddzielnym łóżku w odległości co najmniej 1 metra od innych osób, optymalnie spać w innej sypialni,
- w przypadku kobiet w ciąży i dzieci spanie w innym pomieszczeniu powinno być wydłużone do 15 dni.

Powinno się też zachować wszystkie zasady codziennej higieny to jest mycie rąk po każdym skorzystaniu z toalety. Należy pamiętać o dwukrotnym spłukiwaniu toalety, ponieważ większość tego radiofarmaceutyku jest wydalana przez nerki wraz

z moczem. Dobrze jest oddzielnie przez dwa tygodnie prać swoje ubrania; zbierać swoje pranie do osobnego worka foliowego i później 2-3-krotnie wyprać w pralce. Są to podstawowe zasady bezpieczeństwa. Nie ma konieczności zamykania pacjenta po leczeniu RLT w szpitalu na tydzień, czy dwa tygodnie, wyrzucenia, palenia wszystkich ubrań.

MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE TERAPII RLT

WCZESNE

Najczęstszymi wczesnymi działaniami niepożądanymi terapii radiologandowej związanymi z podaniem roztworu aminokwasów są: nudności, wymioty, uczucie rozbicia i osłabienia, brak apetytu, objawy grypopodobne utrzymujące się przez kilka, kilkanaście dni. Są to przemijające działania tej terapii.

PÓŹNE

Lekarze bardziej obawiają się późnych powikłań, czyli powikłań narządowych, związanych z:

- funkcją nerek, ponieważ ten rodzaj radiofarmaceutyku (połączenie radioizotopu z drobnym peptydem) jest wydalany przez nerki, krążenie radiofarmaceutyku w krwiobiegu, powoduje że przez nerki przepływa z prądem krwi radiofarmaceutyk, który wielokrotnie przepływając przez nerki powoduje ich wzmożone napromieniowanie, dlatego stosowany jest roztwór aminokwasów, który ogranicza napromieniowanie nerek przez krążący radiofarmaceutyk.
- funkcjonowaniem szpiku kostnego, bardzo wrażliwego na promieniowanie, będące przyczyną niedokrwistości, spadku liczby białych krwinek, szczególnie limfocytów oraz spadku liczby płytek krwi.

Jak potwierdzają badania, częstość działań niepożądanych znacznego stopnia jest niewielka, dotyczy 2-3% pacjentów leczonych RLT.

PRZEBIEG LECZENIA RLT

- Leczenie powinno odbywać się zwykle do 4 cykli, mniej więcej co 8-12 tygodnie.
- Leczenie powinno być indywidualizowane w stosunku do każdego pacjenta, ponieważ nie każdy chory jest w stanie przyjąć wszystkie 4 dawki ze względu na bezpieczeństwo nerek i możliwe uszkodzenie szpiku.
- U pacjentów, którzy są leczeni długodziałającymi analogami somatostatyny, należy odstawić ten lek na 4-5 tygodni, aby odblokować receptor i umożliwić połączenie się z nim radiofarmaceutyku.

Materiał powstał z grantu „Poszerzenie wiedzy pacjentów i ich opiekunów na temat terapii RLT i jej bezpieczeństwa” udzielonego przez firmę Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o., a Novartis Company.

Konsultacja medyczna: dr n. med. Agnieszka Kolańska-Ćwikła

Informacje na temat terapii radioligandowej na: www.glospacjenta.pl

