

13.

Medycyna nuklearna

Leszek Królicki

ANALOGI SOMATOSTATYNY – somatostatyna (SST) jest cyklicznym polipeptydem pochodzącym z białka prekursorowego. Występuje w dwóch formach: SST-14 i SST-28. SST jest jednym z głównych inhibitorów wydzielania hormonalnego i zewnątrzwydzielniczego u ludzi. W surowicy czas półtrwania somatostatyny jest bardzo krótki i wynosi tylko 1–3 minuty. Z tego względu nie jest ona przydatna w praktyce klinicznej. Opracowano kilka syntetycznych analogów SST (SSA) o dłuższym okresie półtrwania. W praktyce klinicznej stosuje się obecnie: lanreotyd i oktreotyd (analogi SSA pierwszej generacji) oraz pasyreotyd (analog SSA drugiej generacji).

Analogi somatostatyny w schorzeniach onkologicznych stosowane są przede wszystkim w leczeniu guzów neuroendokrynnych. Wykazano, że większość tych guzów charakteryzuje się dużą ekspresją receptorów somatostatynowych. Z tego względu analogi somatostatyny zostały zastosowane jako radiofarmaceutyki w celach diagnostycznych i leczniczych w medycynie nuklearnej. W celach diagnostycznych analogi znakowane są: ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (radiofarmaceutyki do obrazowania z wykorzystaniem techniki SPECT), a przede wszystkim ^{68}Ga (radiofarmaceutyk do obrazowania techniką PET). Pierwszym radiofarmaceutykiem zastosowanym w celach diagnostycznych (i terapeutycznych) był [^{111}In]In-DTPA-DPhe1-oktreotydu [^{111}In -pentetretotyd]. Obecnie wykorzystuje się:

- DOTA-TOC;
- DOTA-NOC;
- DOTA-TATE.

Każdy z tych analogów różni się właściwościami farmakokinetycznymi – wykazuje różne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptorów somatostatynowych. Wykazano, że podobną rolę mogą odgrywać antagoniści receptorów somatostatynowych. Nie ulegają one internalizacji do wnętrza komórki, dzięki czemu czułość badania scyntygraficznego jest lepsza.

ANGIOGENEZA – polega na tworzeniu nowych naczyń krwionośnych w obrębie zmiany nowotworowej. Głównym czynnikiem wywołującym angiogenezę jest hipoksja – jedno z podstawowych zjawisk charakteryzujących środowisko guza nowotworowego. Hipoksja prowadzi do zwiększonego wydzielania przez komórki nowotworowe czynników proangiogenicznych, stymulujących powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Zjawisko to obserwuje się także w obrębie guzów leczonych z zastosowaniem promieniowania jonizującego. Komórki nowotworowe, które przeżyły napromienienie, wydzielają do środowiska zewnątrzkomórkowego czynnik wzrostu VEGF. Czynnikiem ten chroni komórki śródbłonna naczyń nowotworowych przed cytotoksycznym działaniem promieniowania jonizującego oraz indukuje powstanie nowych naczyń. W angiogenezie nowotworowej bierze również udział szereg innych czynników wzrostowych: ANG-2, PDGF, TNF- α , FGF, HGF, IL-8, IL-6, TGF- β oraz białko HMGB1. Angiogeneza nowotworowa jest procesem samopodtrzymującym się i pozbawionym kontroli. Powstające naczynia krwionośne charakteryzują się nieprawidłową budową, co jest przyczyną zaburzeń przepływu krwi.

APARATY HYBRYDOWE – urządzenia stosowane do obrazowania medycznego, zbudowane z dwóch elementów o różnej modalności. Najczęściej stosowane są aparaty pozwalające na obrazowanie w tym samym czasie procesów czynnościowych (aktywności układów receptorowych, procesów metabolicznych i innych) oraz zmian morfologicznych. Aparat hybrydowy składa się najczęściej z urządzenia do tomografii komputerowej (*computed tomography*, TK) lub tomografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) oraz kamery gamma typu SPECT (*single photon emission computed tomography* – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) lub PET (*positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna). Aparaty hybrydowe charakteryzują się wieloma zaletami:

- obraz TK (tomografia komputerowa) przedstawiający gęstość tkanek pozwala na zastosowanie metod umożliwiających korekcję pochłaniania promieniowania emitowanego przez uprzednio podany radiofarmaceutyk. Korekcję zjawiska pochłaniania przeprowadza się na podstawie map współczynników osłabienia promieniowania w obrazowanych warstwach ciała, uzyskanych na podstawie niskodawkowego badania TK tego obszaru. Równoważnik dawki pochłoniętej promieniowania emitowanego przez TK nie przekracza wartości 1 mSv. Dzięki korekcji pochłaniania możliwa jest redukcja dawki radiofarmaceutyku i znaczna poprawa jakości obrazu scyntygraficznego;
- nałożenie (fuzja) obrazów obu modalności umożliwia znacznie dokładniejszą lokalizację ognisk nieprawidłowego gromadzenia radiofarmaceutyku, co z kolei znacznie zwiększa przydatność kliniczną badania.

Aparaty hybrydowe PET-MRI umożliwiają wykorzystanie zalet badania radioizotopowego i rezonansu magnetycznego. Tomografia rezonansu magnetycznego nie pozwala na uzyskanie bezpośrednich danych dotyczących gęstości badanych tkanek koniecznych do korekcji zjawiska pochłaniania.

Oba badania przeprowadzane są w tym samym dniu, w trakcie tego samego pobytu chorego w zakładzie diagnostycznym. Obecnie stosowane są aparaty hybrydowe:

- SPECT-TK;
- PET-TK;
- PET-MRI;
- SPECT-MRI.

CHLOREK RADU ($[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$) W LECZENIU PRZERZUTÓW DO KOŚCI – przerzuty do układu kostnego z powodu raka prostaty są negatywnym czynnikiem prognostycznym. Są one przyczyną: nasilonych bólów kostnych, złamań patologicznych i ucisku rdzenia kręgowego oraz korzeni nerwowych. W leczeniu objawowych przerzutów w przebiegu raka prostaty stosowane są:

- Sipuleucel-T – lek immunoterapeutyczny;
- Kabazytaksel – lek z grupy taksanów, który blokuje zdolności komórek nowotworowych do rozpadu ich wewnętrznego „szkieletu” – dochodzi do tego w procesie ich podziału i namnażania;
- Denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko RANKL;
- Abirateron – wybiórczy inhibitor cytochromu CYP17, hamuje biosyntezę androgenów;
- Enzalutamid – silny inhibitor przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy;
- chlorek radu $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$.

Rad-223 jest emitерem promieniowania alfa o energii 5,6–74 MeV, czasie półtrwania 11,4 dni i zasięgu < 100 μm .

Rad-223 ulega rozpadowi w kolejnych sześciu przemianach. Każdy kolejny rozpad jest związany z emisją promieniowania alfa. Ostatecznym produktem jest stabilny ołów-207. Rad jest analogiem wapnia, wbudowuje się w strukturę nowo tworzącej się kości, również w najbliższej okolicy ognisk przerzutowych. Po podaniu dożylnym $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ intensywnie gromadzi się w kościach – proporcjonalnie do przepływu krwi i nasilenia procesów osteoblastycznych. Wydalany jest głównie drogą układu pokarmowego. Mechanizm działania leczniczego polega na napromienieniu promieniowaniem alfa ognisk przerzutowych, w obrębie których doszło do gromadzenia się radiofarmaceutyku. Wskazaniem jest leczenie ognisk przerzutowych raka prostaty u chorych, u których:

- stwierdza się hormonooporną fazę choroby nowotworowej (*castrate resistant prostate disease*, CRPC);
- występują objawowe przerzuty do kości (mCRPC);
- nie stwierdza się przerzutów do narządów miękkich;
- przerzuty mają charakter przede wszystkim osteoblastyczny (gromadzą w badaniu scyntygraficznym kości znakowane fosfoniany lub $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$).

Przeciwwskazaniami do leczenia są:

- wskaźnik Karnofsky'ego < 50% lub ECOG > 2;
- ograniczona rezerwa szpikowa przed pierwszym podaniem $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$:
 - bezwzględna liczba neutrofilii < $1,5 \times 10^9/\text{l}$;
 - bezwzględna liczba trombocytów < $100 \times 10^9/\text{l}$;
 - hemoglobina < 10,0 g/dl;
- rezerwa szpikowa przed kolejnymi podaniami:
 - bezwzględna liczba neutrofilii < $1,0 \times 10^9/\text{l}$;
 - bezwzględna liczba trombocytów < $50 \times 10^9/\text{l}$;
 - hemoglobina < 10,0 g/dl.

Ryzyko powikłań hematologicznych jest znacznie większe u chorych po uprzedniej chemioterapii z zastosowaniem leków cytotoksycznych lub radioterapii, a także u chorych z zaawansowanym zajęciem szpiku kostnego – *superscan*. Chorzy ci mogą być leczeni z zastosowaniem $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ po rozważeniu wszystkich czynników ryzyka.

U chorych z uciskiem rdzenia kręgowego/korzeni nerwowych przez przerzut do kręgosłupa należy w pierwszym etapie podjąć odpowiednie leczenie miejscowe (radioterapia, leczenie operacyjne), po którym możliwe jest rozważenie leczenia $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ pozostałych ognisk przerzutowych.

U chorych z rozpoznanymi złamaniami patologicznymi należy w pierwszym etapie podjąć odpowiednie leczenie ortopedyczne (stabilizacja złamania). Podanie $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ jest możliwe z reguły 6–10 tygodni później, gdy nastąpi już zrost (decyduje obraz radiologiczny i kliniczny).

$[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ musi być podawany w powolnej, trwającej ok. minuty iniekcji dożylniej (przez wenflon). Dawka lecznicza wynosi 55 MBq/kg masy ciała. Schemat leczenia zakłada podanie sześciu dawek w odstępach czterotygodniowych. Leczenie

może przebiegać ambulatoryjnie – bez szczególnych ograniczeń wynikających z zasad ochrony radiologicznej.

Możliwe jest wystąpienie trombocytopenii, neutropenii, leukopenii i pancytopenii. Z tego powodu chorzy powinni być okresowo kontrolowani (badanie morfologiczne krwi). Morfologia powinna być wykonywana przed leczeniem, a następnie przed każdym podaniem kolejnej dawki. Jeśli morfologia nie ulegnie poprawie po 6 tygodniach, dalsze leczenie jest możliwe tylko po dokładnym rozważeniu ryzyka i zysku dla chorego.

Przed każdym kolejnym podaniem chory powinien być również dokładnie zbadany neurologicznie w celu wykluczenia nacieku korzeni/rdzenia kręgowego jako przyczyny bólów.

Wykazano, że leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane. Zastosowanie chemioterapii po leczeniu $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ nie wiąże się ze zwiększeniem częstości powikłań. Nie stwierdzono również zależności między dawką pochłoniętą a efektem leczniczym. Nie wykazano istotnych interakcji lekowych. Leczenie $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ jest jedyną procedurą leczniczą z zastosowaniem radioizotopów, która nie tylko działa przeciwbólowo, lecz także wpływa na czas przeżycia; zastosowanie $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ wydłuża czas przeżycia z 11,2 miesięcy (grupa placebo) do 14,9 miesięcy. Leczenie $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ redukuje ryzyko poważnych zdarzeń kostnych (*skeletal-related events*, SREs), takich jak złamania patologiczne czy ucisk rdzenia kręgowego. Obserwuje się zmniejszenie liczby dodatkowych procedur radioterapeutycznych z powodu nasilonych bólów kostnych o 33% i występowania ucisku rdzenia kręgowego o 48%. Następuje poprawa jakości życia. Wśród objawów ubocznych należy wymienić: biegunkę, nudności, wymioty i trombocytopenię. Często obserwuje się: leukopenię, neutropenię, pancytopenię. Rzadko pojawia się limfopenia, martwica zuchwy.

CYKL KOMÓRKOWY A RADIOWRAŻLIWOŚĆ KOMÓREK – faza cyklu komórkowego ma duże znaczenie dla wrażliwości komórek na promieniowanie jonizujące. Przyczyny różnej wrażliwości komórek w poszczególnych fazach cyklu komórkowego nie są do końca poznane. Za najważniejszą przyczynę uważa się zmiany organizacji chromatyny. Z reguły najbardziej wrażliwe na promienie są komórki w trakcie mitozy i w fazie G₂, gdy chromatyna jest skondensowana i najmniej dostępna dla enzymów naprawczych. Z kolei w późnej fazie S komórki są najbardziej promieniooporne, ponieważ rozluźniona struktura chromatyny umożliwia dokonanie szybkiej i skutecznej naprawy popromiennych uszkodzeń DNA. Komórki znajdujące się we względnie opornych fazach cyklu, wykazują większą wrażliwość na promieniowanie o wysokim LET.

DZIAŁANIE BIOLOGICZNE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO – promieniowanie jonizujące wykazuje różnego rodzaju działania biologiczne. Efekty te zależą od typu promieniowania, jego dawki, środowiska, cyklu komórkowego i wielu innych czynników. Działanie promieniowania jest opisywane przy użyciu takich pojęć, jak: liniowy współczynnik przenoszenia energii LET [keV/μm], względna skuteczność biologiczna RBE (*relative biological effectiveness*), współczynnik wzmocnienia tlenowego OER (*oxygen enhancement ratio*).

Efekty biologiczne promieniowania jonizującego związane są przede wszystkim z działaniem na strukturę DNA. Duże znaczenie ma także jego działanie na inne struktury komórkowe. Ważną rolę odgrywa peroksydacja lipidów – produkty tego procesu powodują zmianę struktury błon komórkowych i ich płynności, co wpływa na zachowanie integralności komórek. Peroksydacji ulegają przede wszystkim reszty nienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzące w skład lipidów błon komórkowych. Powstają cytotoksyczne substancje: wodoronadtlenki lipidów, aldehydy lipidów, endoperoksydy i epoksydy. Związki te zwiększają liczbę mutacji, niestabilność genetyczną oraz transformację nowotworową. Wśród wielu produktów peroksydacji zidentyfikowano ważne molekuly sygnalizacyjne, które zmieniają ekspresję genów uczestniczących w regulacji wzrostu i różnicowania się komórek, proliferacji oraz procesu apoptozy.

DZIAŁANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO NA DNA – podstawowym czynnikiem prowadzącym do zaburzeń w czynności napromienianych komórek jest uszkodzenie DNA. Do jego najczęstszych popromiennych uszkodzeń należą: modyfikacje zasad azotowych, utrata zasady azotowej, zmiany reszty cukrowej, pojedyncze pęknięcia nici DNA (*single-strand breaks*, SSB), podwójne pęknięcia nici DNA (*double-strand breaks*, DSB), wiązania krzyżowe DNA–białka.

Cytotoksyczny efekt działania promieniowania jonizującego związany jest głównie z powstawaniem tzw. klastrów uszkodzeń DNA, czyli miejsc wielokrotnych uszkodzeń DNA. Są to regiony obejmujące do 20 par zasad (dwa skręty helisy DNA), w obrębie których występują co najmniej dwa uszkodzenia zarówno na przeciwległych niciach DNA, jak i na jednej nici DNA w tandemie. Do uszkodzeń klastrogennych zaliczane są DSB, a także kombinacje uszkodzeń niezawierających DSB, takie jak: oksydacja zasad azotowych, utrata zasad azotowych oraz SSB. Klastry uszkodzeń DNA są bardzo trudne do naprawy i stają się główną przyczyną działania letalnego oraz mutagennego promieniowania jonizującego. Liczba klastrów wzrasta wraz ze wzrostem LET promieniowania jonizującego.

Do najbardziej niebezpiecznych klastrogennych uszkodzeń DNA należą dwuniciowe pęknięcia DNA (DSB). Umożliwiają

one wymianę symetrycznych lub asymetrycznych odcinków chromatyd lub chromosomów w obrębie tego samego bądź różnych chromosomów, co prowadzi do zmian strukturalnych i ryzyka wystąpienia aberracji letalnych. Nawet pojedyncze nienaprawione DSB może doprowadzić do letalnego uszkodzenia komórki. Szczególnie niebezpieczne są dwuniciowe pęknięcia DNA, które powstają w aktywnych transkrypcyjnie regionach promotorowych warunkujących podstawowe funkcje życiowe komórki. DSB – ze względu na ich strukturę oraz potencjalne implikacje terapeutyczne – dzielone są na złożone i proste. Proste są typem uszkodzenia, podczas którego dwie komplementarne nici podwójnej helisy DNA ulegają jednoczesnemu rozerwaniu w miejscach położonych blisko siebie, a w najbliższym sąsiedztwie (20 par zasad [20 bp]) nie występują inne uszkodzenia struktury DNA. Złożone DSB są uszkodzeniami zawierającymi w najbliższym sąsiedztwie również inne uszkodzenia DNA. Złożone DSB w komórkach poddanych promieniowaniu o niskim LET stanowią do 30–40% wszystkich uszkodzeń DNA. Wraz ze wzrostem LET wzrasta również liczba złożonych DSB; w komórkach ekspozowanych na promieniowanie o wysokim LET złożone DSB mogą stanowić do 90% wszystkich uszkodzeń nici DNA.

Zaburzenia naprawy DSB często prowadzą do powstania mutacji punktowych, translokacji, duplikacji, delecji części genomu, co z kolei zwiększa niestabilność genetyczną i promuje proces nowotworzenia. Na skutek tych procesów dochodzi do aktywacji protoonkogenów i pojawiania się onkogenów. Nienaprawione translokacje chromosomowe mogą spowodować przeniesienie protoonkogenu w sąsiedztwo promotora lub sekwencji wzmacniających genów czynnych transkrypcyjnie, co z kolei może doprowadzić do nadekspresji protoonkogenu. Translokacja może też spowodować połączenie dwóch genów leżących na różnych chromosomach, dzięki czemu powstaje gen hybryda, będący nowym onkogenem. Nagromadzenie aberracji, aktywacja onkogenów i niestabilność genetyczna prowadzą do selekcji agresywnych klonów komórek nowotworowych bardziej odpornych na standardowe terapie.

EFEKT WIDZA (*bystander effect*) – zjawisko polegające na występowaniu zaburzeń w czynności komórek nienapromieniowanych w wyniku sąsiedztwa z komórkami napromienowanymi. Mechanizmy odpowiedzialne za efekt sąsiedztwa są złożone i nie do końca poznane. Uważa się, że uczestniczą w nim liczne cząsteczki sygnalizacyjne uwalniane przez napromienione komórki do środowiska zewnątrzkomórkowego oraz sygnały wysyłane przez międzykomórkowe połączenia szczelinowe (*gap junction*). Oba mechanizmy działają niezależnie od siebie i powodują powstanie w nienapromienionych komórkach przewlekłego stresu oksydacyjnego. Ekspozycja na

promieniowanie jonizujące o wysokim LET uruchamia głównie przesyłanie sygnałów komórka–komórka przez połączenia szczelinowe. Połączenia te umożliwiają przepływ nieorganicznych jonów, wtórnych przekaźników i innych cząsteczek o niskim ciężarze (< 1500 Da). Promieniowanie o niskim LET oddziałuje głównie za pośrednictwem cząsteczek sygnałowych uwalnianych do środowiska zewnątrzkomórkowego. Do najczęściej wydzielanych cząsteczek należą cytokiny IL-1 β , IL-8, TNF- α i FGF, TGF- β 1, PDGF-BB, reaktywne formy tlenu i azotu (RFT/RFN) oraz wolne rodniki organiczne.

Drogi sygnalizacyjne uruchamiane w efekcie sąsiedztwa są różnorodne i inne dla każdego typu komórki. Do najczęstszych zmian w komórkach niepoddanych bezpośrednio działaniu promieniowania jonizującego należą: krótszy czas przeżycia, uszkodzenia cytogenetyczne, nasilenie apoptozy oraz zmiany ekspresji genów uczestniczących w naprawie DNA. Zmiany te mogą mieć korzystny charakter z punktu widzenia terapii izotopowej, możliwy jest też efekt odwrotny w postaci wydłużenia czasu przeżycia i proliferacji nienapromienionych komórek.

EFEKT „Z DALA OD CELU” (*abscopal effect*) – zjawisko polegające na regresji odległych ognisk przerzutowych w wyniku poddania na działanie promieniowania jonizującego jednego lub kilku z nich (od *ab scopus* – z dala od celu). Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie reakcja zapalna i immunologiczna, spowodowana miejscowym naświetleniem pojedynczego ogniska bądź części ognisk nowotworowych. Wydaje się, że apoptoza i martwica wywołane działaniem promieniowania jonizującego na część ognisk chorobowych powodują reakcję układu immunologicznego i produkcję przeciwciał przeciwko antygenom nowotworowym działającym systemowo. Efekt ten obserwuje się rzadko, prawdopodobnie ze względu na jednoczesne stosowanie leków hamujących odpowiedź immunologiczną. Obecnie sugeruje się, że połączenie radioterapii/leczenia radioizotopowego i immunoterapii może spowodować zwiększenie odsetka pozytywnych odpowiedzi na leczenie.

EFEKTY DZIAŁANIA BIOLOGICZNEGO PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO DOGMAT 5R – promieniowanie jonizujące wykazuje różnego rodzaju działania biologiczne. Efekty te zależą od typu promieniowania, jego dawki, środowiska i wielu innych czynników. Działanie promieniowania jest opisywane za pomocą takich pojęć, jak: liniowy współczynnik przenoszenia energii LET [keV/ μ m], względna skuteczność biologiczna RBE (*relative biological effectiveness*), współczynnik wzmocnienia tlenowego OER (*oxygen enhancement ratio*).

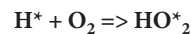
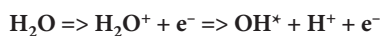
W konwencjonalnej radioterapii zewnętrznej obowiązuje tzw. dogmat 5R, który opisuje procesy biologiczne wpływające na odpowiedź popromienną guza. Należą do nich:

- naprawa uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych (*repair*);
- redystrybucja (*redistribution*) – pierwsza frakcja promieniowania prowadzi do eliminacji komórek znajdujących się w najbardziej promieniowrażliwych fazach cyklu (G2/M). Komórki, które przeżyły napromienienie, ulegają okresowemu zatrzymaniu w tej fazie cyklu, w której uległy uszkodzeniu popromiennemu (tzw. częściowa synchronizacja), a po dokonaniu naprawy uszkodzeń DNA przechodzą przez następną fazę cyklu, czyli podlegają redystrybucji (*desynchronizacji*);
- reoksygenacja (*reoxygenation*) – poprawa utlenowania występująca w klonach hipoksycznych komórek nowotworowych, które przeżyły napromienianie. Eliminacja komórek normoksycznych znajdujących się blisko naczyń krwionośnych i zmniejszenie wymiarów guza umożliwiają poprawę utlenowania komórek hipoksycznych, pierwotnie oddalonych od naczyń krwionośnych;
- repopulacja (*repopulation*) – proliferacja komórek, które przeżyły napromienianie; umożliwia to odtworzenie populacji komórek guza;
- wewnątrzkomórkowa promieniowrażliwość (*radiosensitivity*) – zależna od cech fenotypowych danej komórki; decydują o niej m.in. zdolność do naprawy uszkodzeń DNA, wydajność ochrony antyoksydacyjnej, metabolizm komórki oraz łatwość wchodzenia na drogę apoptozy.

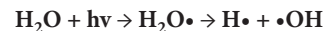
Naprawa uszkodzeń popromiennych i repopulacja sprawiają, że guz nowotworowy może być bardziej promieniooporny na drugą dawkę frakcyjną promieniowania, natomiast efektywny proces redystrybucji i reoksygenacji mogą uwrażliwiać komórki guza na kolejną frakcję promieniowania.

FAZY ODDZIAŁYWANIA PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO – oddziaływanie promieniowania jonizującego na komórki obejmuje trzy fazy: fizyczną, chemiczną i biologiczną.

Faza fizyczna trwa 10^{-18} – 10^{-14} sekundy. W tym czasie następuje absorpcja energii promieniowania przez cząsteczki i atomy leżące na drodze wiązki. W fazie fizycznej powstają cząsteczki zjonizowane, wzbudzone oraz elektrony. Wzbudzone i zjonizowane cząsteczki są nietrwałe i bardzo szybko ulegają rozpadowi – radiolizie. Produktami radiolizy są struktury wolnorodnikowe. Promieniowanie jonizujące o niskim LET deponuje energię głównie w cząsteczkach wody. Produktami radiolizy wody są: uwodniony elektron (e^-) i kationorodnik cząsteczki wody H_2O^+ . Ulegają one szybkiemu rozpadowi, tworząc reaktywny rodnik hydroksylowy $\bullet OH$, odpowiedzialny za większość oksydacyjnych uszkodzeń kwasów nukleinowych, białek, lipidów:



lub



Faza chemiczna trwa 10^{-11} – 10^{-3} sekund. W tej fazie wolne rodniki reagują z innymi makrocząsteczkami struktur komórkowych. Tak powstają toksyczne produkty chemiczne oraz zmienione radiacyjnie składniki struktur komórkowych. Procesy wolnorodnikowego utleniania biocząsteczek w obecności tlenu prowadzą do powstawania wodoronadtlenków. Fragmentacja i przegrupowania wodoronadtlenków powodują powstawanie kolejnych rodników, które wchodzi w reakcje z nieuszkodzonymi cząsteczkami, inicjując całą kaskadę reakcji. W warunkach normoksji powstaje więcej reaktywnych form tlenu (RFT), jak i rodników organicznych o długim okresie półtrwania oraz dochodzi do utrwalenia uszkodzeń dokonanych przez reaktywne formy tlenu i azotu. Wraz ze wzrostem LET wzrasta liczba uszkodzeń bezpośrednich. Dlatego komórki hipoksyczne są mniej odporne na promieniowanie jonizujące o wysokim LET (*linear energy transfer* – liniowy współczynnik przenoszenia energii).

Faza biologiczna może trwać wiele dni, tygodni, a nawet lat. Obejmuje liczne procesy biologiczne, m.in. naprawę popromiennych uszkodzeń DNA i innych makrocząstek, eliminację uszkodzonych komórek, starzenie replikacyjne, zmiany metabolizmu komórkowego, zmiany ekspresji genów i uszkodzenia cytogenetyczne. Stres oksydacyjny indukowany napromienianiem zaburza najważniejsze procesy metaboliczne komórki i może wpływać na utrwalanie efektów biologicznych napromieniowania w czasie odległym od chwili ekspozycji. Zmiany popromienne w komórce, które nie są naprawialne i doprowadzają do jej śmierci, nazywa się letalnymi. Ich liczba wzrasta wraz ze wzrostem LET promieniowania i powstawaniem klastogennych uszkodzeń DNA. Naprawa uszkodzeń popromiennych DNA pozwala komórkom nowotworowym na przeżycie i jest najważniejszą przyczyną niepowodzenia terapii. Czas wymagany do przeprowadzenia skutecznej naprawy DNA zależy od rodzaju uszkodzenia, metabolizmu komórki oraz mutacji białek kodujących białka naprawcze. Może trwać minuty lub wiele dni.

FLARE – zjawisko polegające na zwiększeniu się liczby ognisk przerzutowych do kości i/lub zwiększeniu gromadzenia radiofarmaceutyku w ogniskach poprzednio widocznych w trakcie chemioterapii (między drugim a szóstym miesiącem leczenia). Ogniska te prawdopodobnie występowały przed leczeniem, natomiast nie były widoczne w badaniu scyntygraficznym z powodu wielkości czy niewystarczającego nasilenia procesów

osteoblastycznych. Objaw ten – jak się uważa – jest pozytywnym wskaźnikiem skuteczności leczenia. Może mu towarzyszyć zwiększenie dolegliwości bólowych. Świadczy o nasileniu procesów osteoblastycznych w obrębie sąsiadującej z przerzutami tkanki kostnej, wskazujących na proces gojenia. Zjawisko to zanika w ciągu 4–6 miesięcy. Dotyczy ono przede wszystkim ognisk przerzutowych do kości raka płuca, gruczołu piersiowego i prostaty.

Odpowiedź na leczenie zmian przerzutowych w obrębie tkanek miękkich i kości może być zróżnicowana – dobrej odpowiedzi ognisk chorobowych w narządach mięszzowych (oceniana np. według kryteriów RECIST) nie musi towarzyszyć równie dobra odpowiedź zmian położonych w układzie kostnym. Jest to szczególnie istotne w monitorowaniu leczenia nowoczesnymi lekami onkologicznymi. Częstość występowania zjawiska *flare* u chorych na raka prostaty wynosi nawet 41%. Jest ono obserwowane nie tylko po zastosowaniu chemioterapii, lecz także terapii hormonalnej, radioterapii czy leczenia $[^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$. Z powodu *flare* wyniki scyntygraficzne kości sugerujące progresję choroby (jako jedyne badanie) muszą być interpretowane bardzo ostrożnie. Zwiększenie liczby ognisk przerzutowych do kości nie powinno być podstawą do zmiany sposobu leczenia.

FLUOREK SODU ($\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$) – radiofarmaceutyk stosowany w diagnostyce zmian chorobowych w obrębie układu kostnego z użyciem techniki PET. Rozkład radioaktywności jest odzwierciedleniem procesów przebudowy kostnej i przepływu krwi. Badanie z zastosowaniem $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ wykazuje znacznie większą czułość niż badanie po podaniu $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$. $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ jest stosowany do lokalizacji: ognisk nowotworowych, zapaleń i zmian zwyrodnieniowych stawów, zapaleń szpiku, urazów, martwicy jałowej kości, chorób metabolicznych kości, martwicy kości żuchwy, przerostu kości żuchwy, dysplazji włóknistej, choroby Pageta, *hyperostosis frontalis*, *myositis ossificans*. Niemal cała pula fluorków gromadzi się w tkance kostnej już w trakcie pierwszego przejścia. Gromadzenie w obrębie szpiku kostnego jest znikome.

Mechanizm gromadzenia $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ polega na szybkiej chemiabsorpcji fluorku sodu na kryształach hydroksyapatytów. Następnie ulegają one wymianie z grupami hydroksylowymi, w wyniku czego tworzą się fluoroapatyty. Fluorki gromadzą się przede wszystkim w warstwie powierzchniowej kości (w obrębie której procesy „remodelingu” są najbardziej nasilone). Dlatego stopień gromadzenia fluorków, poza przepływem krwi, zależy od powierzchni struktur kostnych (powierzchnia struktur kostnych w próbce ważącej 1 gram wynosi 300 m²). Gromadzenie $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ w obrębie przerzutów jest 3–10 razy większe niż w prawidłowej tkance kostnej. W przeciwieństwie do $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$ radiofarmaceutyk ten nie łączy się z biał-

kami osocza, dzięki czemu jest szybko usuwany przez nerki do moczu. Nie stwierdza się również powinowactwa radiofarmaceutyku do błon komórkowych ani innych struktur komórki. Radioaktywność w krwinkach czerwonych wynosi ok. 30% podanej dawki. Największe gromadzenie radiofarmaceutyku występuje między 45. a 90. minutą po jego podaniu. Badanie wykonywane jest 60 minut po dożylnym podaniu 250–450 MBq (8–12 mCi). $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ gromadzi się we wszystkich okolicach układu kostnego, jednak szczególnie intensywnie w obrębie kręgosłupa i miednicy, następnie w okolicach okołostawowych. Zwiększone gromadzenie znacznika w ogniskach przerzutowych obserwuje się zarówno w obrębie zmian osteoblastycznych, jak i osteolitycznych (każdej zmianie osteolitycznej towarzyszy choćby niewielka aktywność osteoblastyczna, możliwa do uwidocznienia w PET, nie zawsze jednak możliwa do uwidocznienia w SPECT). Z tego względu PET z użyciem $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ jest badaniem czulszym w porównaniu ze scyntyografią z użyciem $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$.

Wskazaniem do badania z $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ jest duże ryzyko rozsiewu nowotworowego do kości, mimo prawidłowego lub niejednoznacznego obrazu w scyntygrafii z zastosowaniem $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$, oraz stwierdzenie choroby nowotworowej, w przebiegu której przerzuty do kości mają zwykle charakter osteolityczny. Obecnie przyjmuje się, że wskazaniem do badania z wykorzystaniem $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ jest przede wszystkim rozpoznanie raka płuca, gruczołu piersiowego i prostaty. Badanie $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ nie jest stosowane w rutynowej diagnostyce przerzutów do kości z uwagi na ograniczoną swoistość.

FLURO-DEOXY-GLUKOZA ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) – analog glukozy. Stopień gromadzenia tego radiofarmaceutyku w tkankach odzwierciedla aktywność mechanizmów transportujących typu GLUT oraz aktywność heksokinazy. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ jest transportowana do komórki dzięki tym samym mechanizmom, które odpowiadają za transport glukozy. Następnie ulega fosforylacji w wyniku aktywności heksokinazy. Produkty fosforylacji nie są dalej metabolizowane. Badanie PET wykonuje się 40–60 minut po podaniu dożylnym. $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ gromadzi się w narządach wykazujących bardzo duże zużycie glukozy – przede wszystkim w mózgowiu oraz w większości guzów nowotworowych, a także w ogniskach procesów zapalnych. Stopień gromadzenia radiofarmaceutyku ocenia się, stosując tzw. standaryzowany współczynnik gromadzenia (SUV). W schorzeniach onkologicznych badanie z użyciem $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ wykorzystuje się m.in. w diagnostyce chłoniaków, raka jelita grubego, raka gruczołu piersiowego, czerniaka, raka płuca. W zastosowaniach neurologicznych badanie to jest stosowane w celu lokalizacji ogniska padaczkowego, w diagnostyce schorzeń otępiennych, ocenie złośliwości i wznowy procesu nowotworowego. Badanie jest stosowane w przypadkach kardiologicznych w ocenie tzw. zy-

wotności mięśnia sercowego, a także w diagnostyce procesów zapalnych w okolicy różnego rodzaju implantów (zastawek, elektrod itd.).

HIPOKSJA A PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE – stężenie parcjalne tlenu jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na radiooporność komórek nowotworowych. W rozwijającym się guzie nowotworowym występują skupiska komórek zarówno przewlekłe, jak i ostro niedotlenionych. Przewlekła hipoksja (*diffusion-limited hypoxia*) występuje głównie wokół obszarów martwiczych i jest efektem zwiększającej się odległości między proliferującymi komórkami nowotworowymi a naczyniami krwionośnymi. Zmienny przepływ krwi w naczyniach nowotworowych powoduje pojawianie się również cyklicznego, zmiennego niedotlenienia – ostrej hipoksji (*perfusion-limited hypoxia/intermittent hypoxia*), trwającej najczęściej od kilku minut do kilku godzin. Dla ostrej hipoksji charakterystyczne jest naprzemienne występowanie stanów hipoksji i reoksygenacji. Oba typy hipoksji prowadzą do selekcji oraz powstania nowych, bardziej agresywnych klonów komórek nowotworowych opornych na standardowe terapie. Ostra hipoksja może mieć większy wpływ na progresję nowotworów niż przewlekła. Komórki w stanie ostrej hipoksji charakteryzują się większą zdolnością do przerzutowania i bardziej agresywnym fenotypem niż komórki przewlekłe niedotlenione.

W warunkach zmniejszonego stężenia tlenu w komórkach nowotworowych dochodzi do aktywacji wielu mechanizmów adaptacyjnych, takich jak: stymulacja angiogenezy, przeprogramowanie metabolizmu komórek, inicjacja sygnałów apoptozy lub autofagii, promocja przeżycia, kontrola różnicowania, aktywacja procesów migracji komórek nowotworowych. Hipoksja odgrywa znaczącą rolę w regulacji puli komórek macierzystych: utrzymuje stan ich odróżnicowania, samoodnowę oraz repopulację.

IZOTOPY, RADIOIZOTOPY – **izotopami** nazywane są atomy tego samego pierwiastka różniące się liczbą neutronów budujących jądro atomowe (liczba protonów w jądrach atomowych tego samego pierwiastka jest taka sama). Z tego powodu izotopy tego samego pierwiastka różnią się liczbą masową, ale mają taką samą liczbę atomową. Pierwiastki mogą występować w formie kilku–kilkunastu izotopów. Izotopy tego samego pierwiastka charakteryzują się podobnymi właściwościami fizycznymi i chemicznymi, jednak mogą różnić się gęstością, temperaturą wrzenia, topnienia, sublimacji, reaktywnością w reakcjach chemicznych (efekt izotopowy). Izotopy mogą być stabilne lub nietrwałe – emitujące promieniowanie jonizujące. Nazywane są wówczas **radioizotopami** lub izotopami promieniotwórczymi.

KOMÓRKI MACIERZyste NOWOTWORU (*cancer stem cells, CSCs*) – inicjujące, niezróżnicowane komórki nowotworowe obecne w guzach nowotworowych. Przekształcają się we wszystkie rodzaje komórek nowotworowych tworzących masę nowotworową. Komórki macierzyste są prekursorami innych komórek nowotworowych i odgrywają kluczową rolę w rozwoju raka. Komórki te są bardziej odporne na standardowe terapie niż zróżnicowane komórki tworzące masę guza.

Promieniowanie jonizujące oraz chemioterapia mogą powodować dodatkowe mutacje oraz zmiany epigenetyczne w CSCs, a także prowadzić do selekcji bardziej opornych, agresywnych klonów.

Podstawowe znaczenie dla przeżycia napromieniowanej komórki nowotworowej ma mikrośrodowisko niszy, w której komórka ta się znajduje: uwalniane liczne substancje sygnalizacyjne oraz kontakty komórka–komórka. Uwalniane cząsteczki sygnałowe przez napromienione komórki uruchamiają szlaki sygnałowe, takie jak szlak Hedgehog (Hh), Wnt oraz Notch, związane z utrzymaniem stanu odróżnicowania komórek, samoodnowy, kontroli przeżywalności CSCs. Liczne cytokiny i czynniki wzrostowe uwalniane przez napromienione komórki mikrośrodowiska oraz złożona sieć interakcji komórkowych chronią SCS przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego. W CSCs inicjowane są sygnały hamujące apoptozę oraz zatrzymujące cykl komórkowy do momentu naprawy DNA. Szybka aktywacja naprawy DNA, zwiększona ekspresja enzymów antyoksydacyjnych oraz kinaz Chk1 i Chk2 powodują, że CSCs są bardziej odporne na promieniowanie niż pozostałe komórki nowotworowe. Warunkiem niezbędnym do uzyskania trwałej remisji jest eliminacja wszystkich nowotworowych komórek macierzystych. Nieefektywna eliminacja to najważniejsza przyczyna niepowodzenia standardowych terapii i nawrotu choroby.

LECZENIE METODAMI RADIOIZOTOPOWYMI – terapia radioizotopowa polegająca na podaniu radiofarmaceutyku (w formie otwartego źródła promieniowania) znakowanego emitерem promieniowania beta, alfa lub Augera, który selektywnie gromadzi się w zmianach chorobowych.

W praktyce cel ten nie jest możliwy do zrealizowania, ponieważ pewna (różna, w zależności od właściwości biologicznych) frakcja radiofarmaceutyku gromadzi się również w innych narządach. Dawka promieniowania musi być tak dobrana, aby ryzyko uszkodzenia innych narządów było jak najmniejsze, natomiast dawka pochłonięta przez ognisko lub ogniska patologiczne jak największa. Dawka pochłonięta w zmianie chorobowej zależy od radioaktywności podanego radiofarmaceutyku oraz biologicznego okresu półtrwania. Zbyt krótki okres biologicznego półtrwania może być przyczyną zdeponowania niewystarczającej energii do letalnego uszkodzenia DNA.

Za długi okres biologicznego półtrwania jest przyczyną zbyt dużej dawki pochłoniętej przez pozostałe tkanki, a tym samym większego ryzyka działań ubocznych. Ważnym elementem decydującym o efektach leczenia jest wybór izotopu promieniotwórczego – zarówno typu oraz energii emitowanego promieniowania, jak i czasu fizycznego półtrwania. Drugim czynnikiem są właściwości chemiczne radioizotopu umożliwiające tworzenie stabilnych kompleksów radiofarmaceutyku *in vivo*. Większość radioizotopów stosowanych terapeutycznie w medycynie nuklearnej emituje promieniowanie beta minus, o energii 0,05–2,300 MeV, zasięgu 0,05–12 mm (kilkaset komórek) oraz liniowym współczynnikiem przenoszenia energii LET $\sim 0,2$ keV/ μm .

Stosunkowo duży zasięg promieniowania beta (rzędu milimetrów) powoduje, że jego działaniem objęte są nie tylko komórki, z którymi wiąże się radiofarmaceutyk, lecz także komórki w ich najbliższym sąsiedztwie (zjawisko *crossfire effect*). Dzięki temu możliwe jest leczenie guzów zawierających komórki o zróżnicowanej zdolności do gromadzenia radiofarmaceutyku. Cząsteczki alfa charakteryzują się dużą energią (5–9 MeV) i bardzo krótkim zasięgiem w tkankach (40–100 μm) oraz LET ~ 80 keV/ μm . Duża wartość LET pozwala na uzyskanie wysokiego efektu cytotoksycznego w odniesieniu do komórek położonych w okolicy miejsca emisji i ograniczenie działania na pozostałe, prawidłowe komórki.

Obecnie emitery alfa są znacznie rzadziej stosowane niż emitery beta. Podstawowym ograniczeniem terapii emitarami alfa jest uzyskanie stabilnego radiofarmaceutyku, który pozwoliłby na trwałe związanie radionuklidu i produktu jego rozpadu (w większości przypadków innego emitera alfa) użytego do radioterapii. Jedynym zarejestrowanym radiofarmaceutykiem wykorzystującym promieniowanie alfa jest [^{223}Ra]RaCl₂.

Niewielki zasięg promieniowania alfa predysponuje zastosowanie jego emitatorów w niszczeniu: izolowanych komórek nowotworowych krążących we krwi, oligoklonalnych grup komórek nowotworowych pochodzących z guza pierwotnego (mających zwiększony potencjał do tworzenia przerzutów) oraz mikrop przerzutów. Obecnie metody radioizotopowe stosowane są w leczeniu rozsianych procesów nowotworowych w przebiegu: raka tarczycy, guzów neuroendokrynnych, chłoniaków, przerzutów do układu kostnego, raka prostaty, nowotworów typu *neuroblastoma*, *pheochromocytoma*. Najczęściej występujące powikłania polegają na zaburzeniu czynności szpiku kostnego. Inne powikłania są związane z zastosowanym radiofarmaceutykiem i jego właściwościami farmakokinetycznymi.

LINIOWY WSPÓŁCZYNNIK PRZENOSZENIA ENERGII LET (keV/ μm) – gęstość jonizacji jest jednym z najważniejszych czynników fizycznych, od którego zależy efekt biologiczny w napromienionej komórce. Wraz ze wzrostem gęstości jonizacji wzrasta liczba letalnych uszkodzeń DNA. Miarą

średniej gęstości jonizacji jest wielkość liniowego współczynnika przenoszenia energii LET (*linear energy transfer*) oznaczająca stratę energii cząstki promieniowania ΔE po przebyciu drogi Δx .

$$\text{LET} = (\Delta E / \Delta x)$$

LET określa ilość energii promieniowania jonizującego absorbowaną w jednostce odległości. Wartość LET zależy od typu promieniowania: jest bardzo duża dla promieniowania alfa i znacznie mniejsza dla promieniowania beta oraz gamma.

MECHANIZMY ŚMIERCI NAPROMIENIONEJ KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ – celem terapii radioizotopowej jest selektywne i letalne uszkodzenie komórek nowotworowych. Uszkodzenie tych komórek następuje głównie w wyniku katastrofy mitotycznej i apoptozy. Określono również inne mechanizmy śmierci komórki nowotworowej, są nimi: nekroza/nekroptoza, autofagia czy przedwczesne, indukowane stresem starzenie (*stress-induced premature senescence*, SIPS). Mechanizm odpowiedzialny za zniszczenie komórek nowotworowych zależy od rodzaju komórki i jej mikrośrodowiska, rodzaju promieniowania jonizującego, zaabsorbowanej dawki i czasu ekspozycji na promieniowanie jonizujące. Zostały poznane niektóre procesy odpowiedzialne za oporność komórek nowotworowych na apoptozę i ograniczające skuteczność konwencjonalnych terapii. Należą do nich mutacje białka p53 czy zmiany w profilu ekspresji genów kodujących białka o charakterze pro- i antyapoptotycznym. Nie wszystkie rodzaje śmierci komórkowej są korzystne z punktu widzenia terapii. Komórki skierowane na drogę przedwczesnego, indukowanego stresem starzenia wydzielają do środowiska zewnątrzkomórkowego prozapalne cytokiny, czynniki wzrostu, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs), aktywatory plazminogenu, fibronektynę i inne. Czynniki te mogą promować zarówno proliferację i inwazyjny wzrost komórek nowotworowych, jak i procesy neoangiogenezy. Autofagia może działać dwukierunkowo: umożliwiać adaptację komórek do warunków stresowych i tym samym zwiększać ich przeżycie lub przyczyniać się do ich eliminacji.

MEDYCYNA NUKLEARNA – samodzielny dział medycyny wykorzystujący otwarte źródła promieniowania jonizującego w celach diagnostycznych oraz terapeutycznych.

Medycyna nuklearna należy do równie ważnych specjalności medycznych, jak radiologia i radioterapia. Rozwój tej dziedziny staje się wykładnikiem postępu w diagnostyce i terapii.

Metody radioizotopowe już od dawna są uznanymi technikami obrazowania molekularnego i odgrywają podstawową rolę w rozwoju teranostyki i medycyny precyzyjnej.

W zakładach medycyny nuklearnej prowadzone są badania u chorych na schorzenia onkologiczne, m.in. w zakresie:

- diagnostyki zmian przerzutowych do układu kostnego;
- diagnostyki zmian rozrostowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
- diagnostyki zmian nowotworowych układu pokarmowego;
- diagnostyki guzów nowotworowych typu neuroendokrynnego;
- lokalizacji węzła wartowniczego (standard postępowania w leczeniu m.in. raka gruczołu piersiowego i czerniaka).

Badania o charakterze onkologicznym stanowią co najmniej 50% badań prowadzonych w zakładach medycyny nuklearnej (z wyłączeniem badań techniką PET).

Ponadto w zakładach tych prowadzone są badania perfuzyjne serca (wstępna diagnostyka choroby niedokrwiennej serca), badania przepływu krwi w mózgu (diagnostyka chorób otępiennych, padaczki, schorzeń naczyńopochodnych i innych), badania układów receptorowych w mózgu (diagnostyka choroby Parkinsona i innych schorzeń degeneracyjnych OUN), badania endokrynologiczne (diagnostyka schorzeń tarczycy, kory nadnerczy, rdzenia nadnerczy, przytarczyc), nefrologiczne, ortopedyczne, gastrologiczne, pulmonologiczne, badania w kierunku procesów zapalnych z zastosowaniem znakowanych leukocytów.

Medycyna nuklearna dysponuje również wieloma procedurami leczniczymi. Uznaną procedurą jest zastosowanie technik radioizotopowych w leczeniu schorzeń tarczycy, leczeniu objawów bólowych u chorych z przerzutami nowotworowymi do układu kostnego, stanów zapalnych układu kostno-stawowego, rozsianych procesów nowotworowych (rak tarczycy, nowotwory typu neuroendokrynnego). Liczącymi się osiągnięciami w tym zakresie są: leczenie rozsianych guzów neuroendokrynnych z zastosowaniem znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny, miejscowe leczenie guzów mózgu, leczenie z zastosowaniem PSMA rozsianej formy raka prostaty.

MIERNIKI AKTYWNOŚCI BEZWZGLĘDNEJ – są stosowane do pomiaru radioaktywności substancji promieniotwórczych, głównie aktywności indywidualnej dawki radiofarmaceutyku przeznaczonego do podania choremu. Mierniki te (tzw. kalibratory dawek) składają się z detektora (najczęściej komory jonizacyjnej) i układu pomiarowego. Komora jonizacyjna wypełniona jest gazem – najczęściej argonem – i składa się z dwóch elektrod, między którymi występuje duża różnica potencjałów. Promieniowanie pochodzące z mierzzonego źródła radioaktywności prowadzi do jonizacji gazu wypełniającego komorę; w wyniku działania różnicy potencjałów między elektrodami powstające jony kierują się do odpowiednich elektrod, powodując przepływ prądu. Jego natężenie zależy od liczby powstałych w gazie jonów (w jednostce czasu), co z kolei

zależy od natężenia promieniowania jonizującego. Aktywność źródła jest podawana w jednostkach bezwzględnych (MBq lub mCi). Kalibracja urządzenia polega na wyznaczeniu współczynników uwzględniających wydajność odpowiedzi detektora na rodzaj i energię mierzonego promieniowania. Współczynniki kalibracyjne dla różnych nuklidów promieniotwórczych są zapisane w pamięci urządzenia. W czasie pomiaru wybór właściwego numeru kalibracyjnego jest niezbędny do otrzymania poprawnej aktywności próbki. Zakres pomiarowy mierników aktywności bezwzględnej powinien być jak największy: ma obejmować pomiar aktywności rzędu kilku MBq (aktywności źródeł stosowanych do kalibracji), kilkuset MBq (aktywności stosowane w praktyce klinicznej) oraz kilkuset GBq (aktywności radioizotopów wytwarzanych bezpośrednio w generatorze czy cyklotronie). Prawidłowo funkcjonujące urządzenia wykazują dużą liniowość pomiarów ($\pm 2\%$), stałość wskazań, wysoką precyzję zliczeń oraz dokładność pomiarów – parametry te są okresowo kontrolowane.

MIERNIKI PRZESTRZENNEGO RÓWNOWAŻNIKA MOCY DAWKI ORAZ MIERNIKI SKAŻEŃ – niezbędnym wyposażeniem zakładów medycyny nuklearnej są mierniki dozymetryczne. Wykorzystuje się je w celu pomiarów radioaktywności w środowisku pracy. Pozwalają one na pomiary: dawki pochłoniętej promieniowania gamma, mocy dawki pochłoniętej, przestrzennego równoważnika dawki, przestrzennego równoważnika mocy dawki. Urządzenia te muszą być urządzeniami kalibrowanymi. Pomiary wyrażane są w mSv lub mSv/h. Mierniki działają na zasadzie detektorów gazowych. Różnice między nimi polegają na wielkości różnicy potencjałów między katodą i anodą detektora, co określa ich zastosowanie do pomiaru małych lub dużych radioaktywności.

NAPRAWA DNA W NAPROMIENIONYCH KOMÓRKACH – uszkodzenia DNA są wykrywane w komórkach dzięki licznym cząsteczkom sygnałowym i białkom sensorowym. Uszkodzenie DNA powoduje uruchomienie szlaku odpowiedzi (*DNA damage response*, DDR). Sygnał DDR jest przekazywany od białek sensorowych, a następnie przez białka mediatorowe i przekaźnikowe – do białek efektorowych. Pobudzenie białek efektorowych prowadzi m.in. do zahamowania cyklu komórkowego (*checkpoint control system*), uruchomienia systemów naprawy DNA lub skierowania komórki na drogę śmierci. Aktywacja szlaku DDR powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w określonych punktach kontrolnych: na granicy faz G1 i S oraz G2 i M. W punkcie G1 i S odbywa się kontrola integralności genomu. Punkt kontrolny G2/M zapobiega wejściu komórki z nienaprawionymi uszkodzeniami DNA w fazę

mitozy. Jeżeli szlak DDR działa prawidłowo, komórki z nienaprawionymi uszkodzeniami DNA zostają skierowane na drogę programowanej śmierci: apoptozę, nekroptozę, autofagię.

Kluczową rolę w szlaku DDR pełni transkrypcyjne białko p53. Białko to kontroluje aktywację genów zaangażowanych m.in. w: kontrolę cyklu komórkowego, naprawę DNA, procesy proliferacji, różnicowania, angiogenezy, metabolizmu oraz programowanej śmierci komórki. W komórce nienarażonej na czynniki genotoksyczne (np. promieniowanie jonizujące) białko p53 jest niestabilne (czas półtrwania wynosi ok. 20 minut). Ulega ono stałej ubikwitynacji i degradacji w proteasomach. W odpowiedzi na czynniki genotoksyczne białko p53 jest aktywowane – w wyniku fosforylacji (przez kinazy ATM, ATR, Chk1, Chk2) następuje hamowanie procesu ubikwitynacji i degradacji białka p53. Stabilne białko p53 reguluje ekspresję wielu docelowych genów odpowiedzialnych za uruchomienie mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA lub eliminacji komórki. W komórkach nowotworowych często występują mutacje genu kodującego białko p53, które – zmutowane – promuje przeżycie komórek nowotworowych, ich proliferację i tendencję do przerzutów. Komórki nowotworowe z nadekspresją zmutowanego białka p53 wykazują znaczną oporność na apoptozę, stają się niewrażliwe na mutagenne działanie promieniowania jonizującego i chemioterapii, mogą proliferować.

Celem leczenia radioizotopowego jest indukcja letalnych uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych. Izolowane uszkodzenia przez promieniowanie jonizujące pojedynczej nici DNA (SSB) naprawiane są bardzo szybko i precyzyjnie (druga nić DNA jest swoistą matrycą dla naprawczej replikacji). Mechanizmy naprawy są znacznie mniej wydajne w przypadku uszkodzenia dwuniciowego (DSB). Poznano dwa główne szlaki naprawy pęknięć DSB – rekombinację homologiczną (*homologous recombination*, HR) oraz niehomologiczne łączenie końców DNA (*nonhomologous end-joining*, NHEJ).

Szlak HR pozwala na wierne odtworzenie nici DNA, jest jednak czasochłonny (matrycą do odtworzenia nici DNA jest siostrzana chromatyda). Szlak NHEJ przebiega szybko, ale nie zapewnia wiernego odtworzenia nici DNA. Uważa się, że o wyborze danego szlaku naprawy DSB decydują: rodzaj promieniowania, typ komórki, zmiany ekspresji i aktywność białek naprawczych DNA, stopień kondensacji chromatyny oraz dostępność matrycy DNA dla szlaku HR. Uszkodzenie DSB jest rozpoznawane przez kompleks MRN (Mre11-Rad50-NBS1) utworzony przez trzy białka: NBS1 (*nijmegen breakage syndrome protein 1*), MRE11 (*meiotic recombination 11*) i RAD50. Po rozpoznaniu DSB kompleks białkowy MRN promuje przyłączenie innych białek niezbędnych do inicjowania i przekazywania sygnału o uszkodzeniu DNA oraz uczestniczy w obróbce końców podwójnych pęknięć DNA. Obróbka ta może polegać na wyrównywaniu końców DNA do połączenia na drodze

NHEJ lub indukowaniu tworzenia długich jednoniciowych końców DNA, niezbędnych w naprawie szlakiem HR.

NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA – oznacza uszkodzenia genomu występujące w wielu odległych pokoleniach komórek, pochodzących z podziału komórki ekspozowanej na działanie promieniowania jonizującego. Do najczęstszych uszkodzeń genomu należą mutacje genów, aberracje chromosomalne (aberracje strukturalne i liczbowe) oraz niestabilność mikrosatelitarna.

Niestabilne genetycznie klony komórek przez wiele pokoleń uwalniają do środowiska zewnątrzkomórkowego cytotoksyczne związki, uszkadzając tym samym kolejne komórki potomne. Podstawową rolę w rozwoju niestabilności genetycznej odgrywają przewlekły stres oksydacyjny oraz zmiany epigenetyczne (zmiana wzorca metylacji DNA, modyfikacja struktury chromatyny, zmiana ekspresji mikroRNA [miRNA]). Zmiany epigenetyczne są specyficzne dla danej linii komórkowej i zależą od mocy dawki promieniowania jonizującego i rodzaju promieniowania.

Uwalniane w wyniku stresu oksydacyjnego reaktywne formy tlenu (RFT) powodują mutacje w mitochondrialnym DNA (mtDNA) i zaburzenia funkcji kompleksów łańcucha oddechowego. Prowadzi to do zmian metylacji DNA jądrowego. Zmiana wzorca metylacji zmienia ekspresję genów uczestniczących w kontroli cyklu komórkowego, procesach naprawy DNA i apoptozy. Efektem jest zmiana wrażliwości na promieniowanie jonizujące. Promieniowanie jonizujące o niskim LET powoduje zmniejszenie poziomu metylacji globalnej w powtórzeniach rozproszonych LINE (*long interspersed nuclear elements* – długie rozproszone elementy jądrowe) i sekwencjach Alu (krótkie elementy powtórzeniowe). Prowadzi to do aktywacji transpozonów (odcinków DNA złożonych z setek lub tysięcy par nukleotydów, mogących ulegać spontanicznemu przemieszczeniu, czyli transpozycji). Procesy te mogą skutkować znacznymi zmianami w strukturze genomu (inwersje, delecje, duplikacje dużych fragmentów DNA), powodującymi utratę funkcji lub wzmoczoną ekspresję genów. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia stabilności chromosomów. Promieniowanie – zarówno o wysokim, jak i niskim współczynniku LET – indukuje również zmiany ekspresji miRNA (małe niekodujące cząsteczki RNA o długości 21–23 nukleotydów, regulujące ekspresję licznych genów na poziomie posttranskrypcyjnym). Zmiany ekspresji miRNA w napromienionych komórkach wpływają na różnicowanie, proliferację, apoptozę, naprawę DNA i kontrolę cyklu komórkowego, remodeling chromatyny i stopień metylacji DNA.

NISZE – złożone struktury zbudowane z naczyń krwionośnych (prawidłowych i nowo powstałych w wyniku angiogenezy nowotworowej) oraz określonych subpopulacji

komórek nowotworowych, a także licznych komórek układu immunologicznego, fibroblastów, macierzy pozakomórkowej. Nisze są niezbędne dla przeżycia nowotworowych komórek macierzystych, umożliwiając ich proliferację, zdolność do różnicowania, transróżnicowania lub utrzymania stanu odróżnicowania. Nisze zapewniają odpowiednie warunki do rozwoju określonej subpopulacji komórek nowotworowych. W niszy znajdującej się w regionie hipoksji (*hypoxic niche*) może dochodzić do swoistego odróżnicowania komórek nowotworowych (non-SCCs) i nabycia przez nie nowych fenotypowych cech charakterystycznych dla CSCs. Uważa się, że w procesie tym może odgrywać rolę zjawisko przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT).

OBRAZOWANIE MOLEKULARNE – metody pozwalające na obrazowanie, charakterystykę i pomiary procesów biochemicznych zachodzących na poziomie molekularnym i komórkowym w żyjących organizmach. Badania MRI czy TK umożliwiają ocenę zmian morfologicznych będących konsekwencją procesu chorobowego, natomiast do podstawowych technik umożliwiających badania funkcjonalne należą technika SPECT, PET, a także funkcjonalny MRI (fMRI) i spektroskopia MRI (MRS). Metody te stosuje się w diagnostyce wstępnej, ocenie stopnia zaawansowania choroby, kontroli leczenia i kontroli chorych po leczeniu. Coraz częściej stanowią one podstawowe narzędzie w poszukiwaniu nowych form leczenia czy optymalizacji obecnie przyjętych technik terapii. Obrazowanie molekularne znajduje zastosowanie głównie w diagnostyce schorzeń nowotworowych oraz w kardiologii i neurologii.

PERCIST (*positron emission tomography response criteria in solid tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych opracowane na podstawie badań pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Kryteria te opierają się na informacjach o charakterze funkcjonalnym, pozwalających na ocenę żywotności zmiany nowotworowej. Uwzględniają one cztery kategorie:

- całkowita odpowiedź metaboliczna (CMR);
- częściowa odpowiedź metaboliczna (PMR);
- postępująca choroba metaboliczna (PMD);
- stabilna choroba metaboliczna (SMD).

W celu określenia odpowiedzi metabolicznej na zastosowane leczenie porównuje się wartość wskaźnika SUL. Jest to znormalizowana wartość gromadzenia radiofarmaceutyku skorygowana o beztłuszczową masę ciała. W ocenie odpowiedzi na leczenie porównuje się wartość *SULpeak*, czyli największą wartość SUL w kulistym obszarze zainteresowania o objętości 1 cm³ położonym w obrębie guza, wykazującym największe gromadzenie radiofarmaceutyku (VOI). Jeśli schorzenie ma charakter rozsiały, w celu monitorowania przebiegu choroby

należy wybrać reprezentatywną zmianę chorobową, w obrębie której będą prowadzone dalsze pomiary. Podstawowym radiofarmaceutykiem stosowanym do oceny PERCIST jest [¹⁸F]FDG.

Jeśli wartość *SULpeak* dla [¹⁸F]FDG jest mniejsza niż średnia wartość SUL dla wątroby i zbliżona do radioaktywności tła, nie stwierdza się nowych ognisk zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku, a inne ogniska chorobowe również wykazują radioaktywność na poziomie tła, należy rozpoznać całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR). Jeśli występuje rozbieżność między kryteriami PERCIST i RECIST, o rozpoznaniu decydują kolejne badania.

Częściową odpowiedź metaboliczną (PMR) należy rozpoznać, jeśli wartość *SULpeak* zmniejszy się pod wpływem leczenia o co najmniej 30% i spadek tej wartości wynosi co najmniej 0,8 jednostek SUL, jeśli nie stwierdza się w innych ogniskach wzrostu wartości *SULpeak* powyżej 30% wartości wyjściowej oraz jeśli nie pojawiają się nowe ogniska zwiększonego gromadzenia [¹⁸F]FDG.

Stabilną chorobę metaboliczną (SMD) należy rozpoznać, jeśli nie stwierdza się objawów CMR, PMR lub postępującej choroby metabolicznej (PMD) oraz nie występują nowe ogniska zwiększonego gromadzenia [¹⁸F]FDG.

Progresję choroby nowotworowej (postępującą chorobę metaboliczną) należy rozpoznać, jeśli stwierdza się wzrost wartości *SULpeak* powyżej 30% i powyżej 0,8 jednostek w porównaniu z badaniem przed leczeniem, a także jeśli stwierdza się jakościowo wyraźne zwiększenie gromadzenia radiofarmaceutyku w obrębie zmiany bądź zmian chorobowych lub obserwuje się nowe ogniska zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku (konieczne jest wykluczenie możliwych nowych ognisk zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku, wynikających z procesu zapalnego). Konieczność wprowadzenia kryteriów opartych na ocenie parametrów czynnościowych wynika ze zmiennej dynamiki parametrów morfologicznych ocenianych w skali RECIST: niejednokrotnie leczenie nie wpływa lub wpływa na wielkość (objętość) guza albo guzów z dużym opóźnieniem. Kryteria PERCIST szczegółowo opisują metody kontroli jakości badań [¹⁸F]FDG-PET i porównywania badań wykonywanych w różnych przedziałach czasowych. Metoda została zweryfikowana w zakresie kontroli leczenia m.in. raka drobnokomórkowego płuc, raka jelita grubego, chłoniaków nieziarniczych, raka przełyku czy mięsaka Ewinga.

POŚREDNIE I BEZPOŚREDNIE DZIAŁANIE – promieniowanie jonizujące może bezpośrednio uszkadzać makromolekuły struktur komórkowych lub działać w sposób pośredni, tzn. w wyniku tworzenia się wolnych rodników jako efektu radiolizy wody. Wolne rodniki są cząsteczkami lub atomami mającymi niesparowane elektrony, HO*₂, OH* i H*. Są one silnymi utleniaczami. Reagując ze składnikami komórek,

powodują ich destrukcję (patrz FAZY ODDZIAŁYWANIA PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO).

W komórkach eksponowanych na promieniowanie jonizujące o niskim LET ok. 70% uszkodzeń powstaje w mechanizmie pośrednim, pozostałe ok. 30% stanowią uszkodzenia bezpośrednie. Z kolei w komórce eksponowanej na promieniowanie o wysokim LET uszkodzenia makrocząsteczek powstają głównie w mechanizmie bezpośrednim, bez udziału wolnych rodników. Mogą one stanowić nawet 80–90% uszkodzeń.

POZYTONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA/TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA (PET/TK) – należy do metod medycyny nuklearnej, łączącej gammakamerę pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i rentgenowski tomograf komputerowy (TK). Jest to więc technika obrazowania hybrydowego. Wyniki badania PET pozwalają na ocenę wybranych procesów molekularnych, natomiast dane uzyskane na podstawie badań TK stosowane są do korekcji zjawiska pochłaniania i dokładnej, morfologicznej lokalizacji ognisk nieprawidłowego gromadzenia radiofarmaceutyku (dzięki fuzji obu obrazów). Radiofarmaceutyki stosowane w badaniu PET są emiterami promieniowania pozytonowego. Promieniowanie to charakteryzuje się dwiema podstawowymi właściwościami: w wyniku anihilacji powstają dwa promienie gamma o ściśle określonej energii 511 keV, skierowane antyrównolegle. Biorąc pod uwagę powyższe właściwości, konstrukcja gammakamery do obrazowania PET polega na zastosowaniu setek bloków detekcyjnych umocowanych w gantry i na rejestracji tylko takich zdarzeń, które w tym samym czasie powodują pobudzenie dwóch leżących przeciwstawnie detektorów (zasada koincydencji). Dzięki korekcji zjawiska pochłaniania i znacznego ograniczenia zjawiska rozproszenia obrazy PET charakteryzują się wysoką jakością i rozdzielczością sięgającą kilku milimetrów.

Obecnie technika PET odgrywa istotną rolę w diagnostyce onkologicznej, a szczególnie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. W zależności od zastosowanego radiofarmaceutyku technika ta pozwala na ocenę nasilenia procesów metabolicznych, ekspresji układów receptorowych, aktywności mechanizmów transportujących przez błony komórkowe.

PRZEJŚCIE EPITELIALNO-MEZENCHYMALNE (*epithelial-mesenchymal transition*, EMT) – proces polegający na przemianie komórek epitelialnych w komórki mezenchymalne, wywołany hipoksją. Hipoksja zwiększa ekspresję czynników transkrypcyjnych (SNAIL, TWIST, SLUG, ZEB), które inicjują i kontrolują proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego. Komórki nowotworowe tracą fenotyp epitelialny. Zwiększona ekspresja E-kadheryny, zaburzenia adhezji międzykomórkowej, wzrost ekspresji wimentyny oraz N-kadheryny prowadzą do powstania fenotypu mezenchymalnego.

Komórki uzyskują zdolność samodzielnego przemieszczania się oraz migracji do odległych miejsc. W procesie EMT obserwuje się zahamowanie apoptozy i selekcję subpopulacji komórek zdolnych do przeżycia, mimo braku kontaktu z macierzą zewnątrzkomórkową. Antyapoptyczny sygnał umożliwia przeżycie komórek w warunkach braku adhezji i jednocześnie promuje inwazyjny fenotyp, zdolny do tworzenia przerzutów. Uważa się, że indukcja procesu EMT powoduje nie tylko nabycie przez komórki nowotworowe cech mezenchymalnych, lecz także pojawienie się markerów charakterystycznych dla komórek macierzystych, takich jak białko Notch, Oct-4. W komórkach nowotworowych ujawniają się fenotypowe cechy charakterystyczne dla komórek macierzystych, np. zdolność do samoodnowy, oporność na sygnały proapoptotyczne oraz sygnały starzenia (*senescence*). Proces ETM umożliwia migrację napromienionych komórek nowotworowych w pobliże naczyń nowotworowych. Zasiedlenie i kolonizacja nowej niszy naczyniowej zwiększa szansę ich przeżycia, a jednocześnie zwiększa ryzyko miejscowej wznowy, wystąpienia przerzutów oraz ich odróżnicowania w kierunku komórek macierzystych.

RADIOFARMACEUTYK – produkt leczniczy, który zawiera jeden lub więcej radionuklidów (izotopów promieniotwórczych) i jest wykorzystywany do celów medycznych; idea zastosowania związków chemicznych znakowanych radioizotopami w celu śledzenia procesów fizjologicznych została sformułowana przez G. von Hevesy'ego. Radiofarmaceutyki mogą być znakowane radioizotopami o zróżnicowanych właściwościach fizycznych. W zależności od energii i typu emitowanego promieniowania używa się ich w celach diagnostycznych lub leczniczych. Radiofarmaceutyki stosowane są w tak małych stężeniach, że nie wywołują zazwyczaj efektu farmakologicznego. Zawsze należy natomiast rozważyć radioaktywność radiofarmaceutyku i ryzyko związane z jego stosowaniem zarówno dla chorego, jak i personelu medycznego.

Radiofarmaceutykami mogą być radionuklidy w postaci atomowej, cząsteczkowej lub jonowej, złożone związki chemiczne z wbudowanym w cząsteczkę radioizotopem, a także peptydy, białka oraz komórki (leukocyty, trombocyty i inne). Radiofarmaceutyki powinny wykazywać bardzo dużą swoistość. Te stosowane w celach diagnostycznych muszą charakteryzować się zdolnością do obrazowania określonych funkcji: procesów metabolicznych, ekspresji układów receptorowych, mechanizmów transportujących związki chemiczne przez błony komórkowe, fagocytozy, przepływu krwi, chłonki. Dawki pochłonięte, związane z wykonaniem badania z zakresu medycyny nuklearnej, są z reguły znacznie mniejsze w porównaniu z dawkami związanymi z badaniami radiologicznymi. Radiofarmaceutyki stosowane w celach leczniczych

powinny swoiście i stabilnie łączyć się z komórkami odpowiedzialnymi za proces chorobowy, natomiast dawka emitowanego promieniowania jonizującego ma spowodować efekt terapeutyczny.

RADIOIMMUNOTERAPIA (RIT) – radioimmunoterapia oraz radioimmunoscintygrafia wykorzystują swoiste immunoglobuliny (przeciwciała) jako nośniki radioizotopów zarówno w celach diagnostycznych, jak i leczniczych.

Mianem przeciwciał określa się immunoglobuliny obecne w surowicy, których zadaniem jest neutralizacja patogennych substancji. Spośród pięciu typów immunoglobulin szczególną rolę odgrywają immunoglobuliny typu G (IgG). Przeciwciała neutralizują aktywność receptora znajdującego się na błonie komórkowej, co prowadzi do: fagocytozy zależnej od przeciwciał (ADCP), cytotosyczości zależnej od przeciwciał (ADCC) lub cytotosyczości zależnej od dopełniacza (CDC). W immuno- i radioimmunoterapii stosuje się przede wszystkim przeciwciała monoklonalne (MAb).

Skuteczność RIT zależy od wyboru odpowiednio swoistego przeciwciała skierowanego przeciw antygenowi znajdującemu się głównie na komórkach docelowych (nowotworowych). Powinna ona wynosić co najmniej 100 000 miejsc na komórkę rakową. Natomiast powinowactwo wiązania przeciwciała dla antygeny musi wynosić $\sim 10^9$ l/mol. Immunoreaktywność znakowanego radioaktywnie przeciwciała powinna wynosić > 90%. Kompleks antygen–przeciwciała może ulegać internalizacji lub pozostawać na powierzchni zewnętrznej błony komórkowej. W przypadku internalizacji, do znakowania przeciwciał stosuje się radiometale (ulegają one sekwestracji, nawet jeśli nastąpi odłączenie od przeciwciała). Jeśli kompleks pozostaje na powierzchni komórki, przeciwciała może być znakowane również innym radioizotopem. Kolejnym czynnikiem decydującym o skuteczności RIT jest wrażliwość guza na promieniowanie jonizujące. Zależy ona od typu nowotworu. Do nowotworów wrażliwych na promieniowanie należą chłoniaki – w ich przypadku leczenie okazuje się skuteczne już przy dawkach promieniowania pochłoniętego rzędu 15–20 Gy. Guzy lite wymagają dawek 35–100 Gy. Dla porównania – wrażliwość szpiku kostnego wynosi > 1,5 Gy, a nerek i płuc do 15–20 Gy. Wybierając odpowiedni radioizotop do znakowania przeciwciał, należy uwzględnić nie tylko energię, lecz także zasięg promieniowania: emitory promieniowania beta – ze względu na większy zasięg – są skuteczniejsze w leczeniu większych zmian nowotworowych, a zwłaszcza nowotworów o heterogennej ekspresji antygeny na poszczególnych komórkach (dzięki efektowi *cross fire*). Emitory promieniowania alfa są skuteczniejsze w leczeniu znacznie mniejszych ognisk (pojedynczych komórek czy homogennych klastrow komórkowych). Najczęściej stosuje się ^{131}I oraz ^{90}Y . Dawka radioaktywności powinna być określona na podstawie obliczeń dozymetrycznych. Następnym istotnym

czynnikiem w wyborze przeciwciała do RIT jest biodystrybucja radiofarmaceutyku. Przeciwciała powinny być gromadzone śladowo w wątrobie, śledzionie czy nerkach. Indeks terapeutyczny ma wynosić > 10 dla nerki i > 50 dla szpiku kostnego. Ważną kwestią decydującą o skuteczności RIT jest zdolność radiofarmaceutyku do dyfuzji w obręb guza nowotworowego. Zdolność ta może być ograniczona przez „barierę miejsca wiązania” – zjawisko to polega na gromadzeniu przeciwciał o bardzo dużym powinowactwie do receptorów tylko w części obwodowej guza. Drugim czynnikiem ograniczającym równomierny rozkład radioaktywności w obrębie guza jest endocytoza kompleksu przeciwciała–antygen. RIT jest szczególnie przydatna w leczeniu nowotworów układu krwionośnego. Przykładem zastosowania RIT w schorzeniach hematologicznych jest wprowadzenie ^{90}Y ibritumomab tiuxetanu.

RADIOIZOTOPOWE LECZENIE RAKA TARCZYCY – ogólny schemat leczenia raków zróżnicowanych tarczycy polega na leczeniu operacyjnym (całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy), uzupełnianym leczeniu radioizotopowym z zastosowaniem ^{131}I (ablacja pozostałej tkanki tarczycowej) oraz leczeniu hormonami tarczycy. Dodatkowo należy uwzględnić leczenie odległych rozsianych przerzutów raka tarczycy. Decyzja o przeprowadzeniu leczenia radioizotopowego zależy od stadium zaawansowania TNM oraz klasyfikacji ryzyka nawrotu choroby. Nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym chorych na raka anaplastycznego lub rdzeniastego tarczycy.

Celem leczenia radiojodem jest: zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym, sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i w węzłach chłonnych, sterylizacja mikroprzerzutów odległych. Stosowanie powyższego schematu postępowania u chorych na raki zróżnicowane tarczycy pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych wyników: dziesięcioletnie przeżycie u chorych na raka brodawkowatego tarczycy uzyskuje się w 90–95% przypadków, a u chorych na raka pęcherzykowego w 85–90%. Mechanizm działania lecniczego opiera się na zdolności tyreocytów i komórek nowotworowych tarczycy do aktywnego wychwytu jodków. Radiojod powinien być podawany w trakcie stymulacji TSH endogennej (stężenie TSH > 30 UI/ml) lub egzogennej (Thyrogen). Następnym uszkodzeń popromiennych jest śmierć komórki lub utrata zdolności do wzrostu i podziałów. Leczenie powinno być przeprowadzone między pierwszym a trzecim miesiącem po zakończonym leczeniu operacyjnym (wygojona rana pooperacyjna, ustąpienie obrzęku w łożu tarczycy). Podanie radiojodu w późniejszym okresie jest leczeniem opóźnionym. Jeśli chory nie był poddany leczeniu radioizotopowemu ponad 12 miesięcy po operacji i nie stwierdza się objawów wznowy, można odstąpić od podawania ^{131}I . Wskazaniami do leczenia radioizotopowego po operacji są stadia zaawansowania

pT3N0M0 i pT4N0M0 oraz pN1, niezależnie od wielkości guza pierwotnego. Od leczenia izotopowego można odstąpić u chorych z niskim ryzykiem w stadium pT1b-T2N0M0 po operacji radykalnej, jeżeli wykazują oni bardzo dobrą odpowiedź na leczenie (całkowite wycięcie tarczycy, nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych zweryfikowana w biopsji śródoperacyjnej), jeżeli nie obserwuje się znaczącej jodochwytności w łożu tarczycy, a stężenie tyreoglobuliny po stymulacji TSH jest mniejsze niż 1–2 ng/ml.

Przeciwwskazaniami do leczenia radioizotopowego są ciąża (u pacjentek w wieku prokreacyjnym należy ją wykluczyć, wykonując test ciążowy) oraz karmienie piersią (minimalny odstęp między zakończeniem karmienia piersią a leczeniem izotopowym to trzy tygodnie).

RADIOIZOTOPY – izotopy emitujące promieniowanie jonizujące (patrz IZOTOPY).

RADIOIZOTOPY POZYTONOWE – radioizotopy emitujące promieniowanie pozytonowe; charakteryzują się niedoborem neutronów w jądrze atomowym. W wyniku transmutacji protonu w neutron emitują one pozyton (beta plus) i neutrino (ν_e). Pozytony różnych radioizotopów charakteryzują się różną energią, co decyduje o ich zasięgu. Emitowany pozyton ulega interakcji z pobliskim elektronem, w wyniku której następuje zjawisko anihilacji. Jej efektem jest powstanie dwóch promieni gamma charakteryzujących się dwiema właściwościami: energia obu promieni gamma jest taka sama i wynosi 511 keV; są one emitowane w dwóch przeciwnych kierunkach.

Zasada rejestracji promieniowania pozytonowego polega na wykorzystaniu par detektorów: układ pomiarowy rejestruje dane zdarzenie tylko wówczas, gdy w określonym przedziale czasowym (wynoszącym kilka nanosekund) zostaną pobudzone oba detektory. Zasada ta jest również nazywana zasadą koincydencji.

Emitery promieniowania pozytonowego są uzyskiwane dzięki generatorom lub cyklotronom. Do radioizotopów – emiterów promieniowania pozytonowego uzyskiwanych metodą generatorową – należą ^{82}Rb czy ^{68}Ga . Do radioizotopów cyklotronowych należą m.in. ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O . Radioizotopy pozytonowe znajdują obecnie zastosowanie w diagnostycznych metodach obrazowych techniką PET.

REKONSTRUKCJA 3D OBRAZÓW DIAGNOSTYCZNYCH – metody rekonstrukcji 3D opierają się na danych o badanym obiekcie uzyskanych w różnych projekcjach. Stosuje się analityczne lub algebraiczne metody rekonstrukcji 3D. Najczęściej wykorzystywaną i historycznie pierwszą jest metoda analityczna filtrowanej projekcji wstecznej (*filtered back*

projection, FBP). W metodzie tej rekonstrukcja pojedynczej warstwy opiera się na jej profilach wybranych z każdej projekcji. Po przeprowadzeniu jednowymiarowej transformaty Fouriera (tzn. przeniesieniu profilu do przestrzeni częstotliwości) uzyskane dane są filtrowane z zastosowaniem filtru *ramp*, który tłumi niskie i wzmacnia wysokie częstotliwości. Następnie stosuje się filtr wygładzający (tłumiący wzmocnione wysokie częstotliwości do określonego poziomu – w celu redukcji szumu). Po przeprowadzeniu powyższych etapów stosuje się odwrotną transformatę Fouriera, wracając do przestrzeni położeń. Każdy przefiltrowany profil jest wstecznie rzutowany na całą płaszczyznę rekonstruowanej warstwy – wszystkim pikselom danej projekcji przypisuje się równe wartości. Superpozycja wstecznie rzutowanych profili tworzy ostateczny obraz po rekonstrukcji. Złożenie wszystkich serii przekrojów pozwala na uzyskanie trójwymiarowego obrazu badanego obiektu.

W metodach algebraicznych wykorzystuje się liniowy układ równań, w którym zakłada się dyskretny charakter pomiaru. Do rekonstrukcji są stosowane algorytmy iteracyjne. Jednym z nich jest algorytm MLEM (*maximum likelihood-expectation maximization*), bazujący na wyznaczaniu estymatora największej wiarygodności. W procedurze iteracyjnej, na każdym jej etapie, otrzymywana jest estymowana liczba zliczeń wektorów projekcji. Są one porównywane z pomiarowymi wektorami projekcji, a ich stosunek jest wykorzystywany do modyfikacji estymaty kolejnej projekcji. Proces ten zostaje powtórzony kilkukrotnie, aż do osiągnięcia właściwego poziomu wiarygodności. Znacznym udoskonaleniem procesu rekonstrukcji przy użyciu algorytmu MLEM jest wprowadzenie dodatkowo algorytmu OSEM (*ordered subset expectation maximization*), istotnie przyspieszającego proces rekonstrukcji. Otrzymane metodami analitycznymi lub iteracyjnymi obrazy dwuwymiarowe są podstawą do otrzymania obrazu trójwymiarowego (3D) oraz obrazów w innych płaszczyznach. Technika 3D charakteryzuje się lepszą czułością. Jest jednak bardziej wrażliwa na artefakty związane ze zjawiskiem rozproszenia, a w przypadku badania PET również przypadkowych koincydencji. Wymaga także większych mocy obliczeniowych.

ROLL (*radioguided occult lesion localization*) – technika stosowana w celu lokalizacji zmiany nowotworowej. Polega ona na przedoperacyjnym wstrzyknięciu do guza makroagregatów albuminy ludzkiej (MAA) znakowanej $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pod kontrolą mammografii lub USG. Zastosowane makroagregaty nie ulegają dyfuzji i nie są usuwane drogą układu krwionośnego. Zdeponowany w guzie radiofarmaceutyk jest łatwy do zlokalizowania w trakcie operacji za pomocą śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej. Skuteczność metody wynosi 100%.

SCYNTYGRAFIA KOŚCI – obok przeglądowego zdjęcia RTG, badania TK i MRI jest to jedna z istotnych metod obrazowych, stosowana w diagnostyce schorzeń układu kostnego.

W klasycznych metodach scyntygrafii kości stosowane są (jako radiofarmaceutyki) fosfoniany: hydroxymetandifosfonian (HMDP), dikarboxydifosfonian (DDT) oraz najczęściej używany metylenodifosfonian (MDP). Związki te znakowane są ^{99m}Tc . Kompleks fosfonianowy nie łączy się w znaczącym stopniu z białkami krwi. Jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej przez nerki. Gromadzenie w tkance kostnej zachodzi w wyniku chemiabsorpcji. Jest ono proporcjonalne do miejscowego przepływu krwi i nasilenia przebudowy kostnej, zależnej od aktywności osteoblastów i osteoklastów.

Poza związkami fosfonianowymi scyntygrafia kości może być wykonana innymi znacznikami: $\text{Na}^{[18\text{F}]}\text{F}$ (radiofarmaceutyk do badań techniką PET), znakowanymi leukocytami i koloidami.

Badany nie wymaga szczególnego przygotowania. Po podaniu radiofarmaceutyku powinien wypić 1–2 litrów wody w celu wymuszenia diurezy i usunięcia tej części radiofarmaceutyku, która nie uległa wbudowaniu do tkanki kostnej. Przed wstrzyknięciem radiofarmaceutyku zalecane jest zablokowanie wychwytu wolnego nadtechnecjanu przez tarczycę przez podanie nadchloranu potasu (Irenatu).

Badanie odgrywa istotną rolę szczególnie w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości. Przerzuty do kości pochodzą najczęściej z raka żołądka, nadnerczy, prostaty, tarczycy, gruczołu piersiowego. Lokalizacja i liczba przerzutów w kościach nie koreluje z natężeniem bólu (chorzy z rozszianymi zmianami kostnymi mogą odczuwać ból o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, podczas gdy u chorych z pojedynczymi zmianami może występować ból silny i bardzo silny). U 13% chorych ogniska przerzutowe nie powodują dolegliwości bólowych. Ogniska przerzutowe w obrębie układu kostnego występują u 60% chorych na raka gruczołu piersiowego, 50% chorych na raka prostaty, 30% chorych na raka tarczycy, 25% chorych na raka oskrzela. Nowotworowe ogniska przerzutowe w układzie kostnym położone są w: kręgach (70%), kościach miednicy (40%), kościach długich – głównie bliższej części kości udowej (25%), czaszce (15%). Typowym objawem wskazującym na obecność przerzutu jest ognisko zwiększonej radioaktywności – objaw ten dotyczy przede wszystkim przerzutów osteoblastycznych. W przypadku przerzutów osteolitycznych nie stwierdza się gromadzenia fosfonianów lub obserwuje się ognisko zmniejszonego gromadzenia radiofarmaceutyku. Ognisko „zimne” może występować w każdym typie przerzutów, najczęściej jednak jest obserwowane u chorych na szpiczaka, raka nerki, *neuroblastoma*. Ocenia się, że ogniska „zimne” występują u 2% chorych na nowotwory. W praktyce proces nowotworowy w kości nigdy nie ma jednolitego charakteru; w każdym ognisku przerzutowym

występują oba procesy. Scyntygrafia układu kostnego, poza potwierdzeniem rozsiewu nowotworowego do kości, dostarcza dodatkowych informacji o rozległości i lokalizacji zmian. Czułość tego badania w wykrywaniu zmian przerzutowych jest nawet kilkukrotnie większa od czułości przeglądowego badania RTG (czułość badania RTG wynosi ok. 50%, natomiast scyntygrafii ok. 90%). Scyntygrafia pozwala na stwierdzenie ognisk zmienionego metabolizmu kostnego już o wielkości kilku milimetrów i zmiany gęstości macierzy kostnej (odwapnienia) o ok. 10%. Istotnym ograniczeniem badania scyntygraficznego pozostaje mała swoistość. Jednak zastosowanie technik hybrydowych SPECT-TK znacznie zwiększa skuteczność badania. Wyróżnia się kilka schematów rozkładu zmian przerzutowych w badaniu scyntygraficznym:

- liczne ogniska (obraz najbardziej typowy);
- pojedyncze ognisko zwiększonego gromadzenia radiofarmaceutyku (jest przerzutem tylko u 5–15% chorych na nowotwory);
- superskan (bardzo nasilone, nierównomierne gromadzenie radiofarmaceutyku w obrębie całego układu kostnego).

Interpretacja obrazu scyntygraficznego kości musi uwzględniać efekty interwencji leczniczych.

SESTAMIBI – hexakis(2-metoksyizobutyloizonitryl)technet-99m (^{99m}Tc]Tc-sestaMIBI); radiofarmaceutyk wykorzystywany w medycynie nuklearnej do obrazowania przede wszystkim perfuzji mięśnia sercowego. Znajduje również zastosowanie w diagnostyce i charakterystyce niektórych schorzeń onkologicznych. Po podaniu dożylnym radiofarmaceutyk ten ulega prawdopodobnie swobodnej dyfuzji przez błony komórkowe do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, a następnie do mitochondriów. Dyfuzja zwrotna uzależniona jest od potencjału elektrycznego błon mitochondrialnych (podobnie jak innych kationów lipofilowych). Opisywany mechanizm jest odpowiedzialny za zwiększone gromadzenie radiofarmaceutyku w komórkach zawierających znaczną liczbę mitochondriów o ujemnym potencjale elektrycznym błon (serce, wątroba, nerki, mięśnie szkieletowe). Mechanizm ten jest również odpowiedzialny za gromadzenie się sestamibi w komórkach niektórych typów nowotworów: kostniakomięsakach, glejakach, rakach płuc, gruczołu piersiowego, nosogardzieli, przytarczyc, tarczycy. Stwierdzono również, że sestamibi, w wyniku działania białka Pgp, może ulegać aktywnemu transportowi na zewnątrz komórek nowotworowych. Ten sam mechanizm odpowiada za oporność niektórych nowotworów na chemioterapeutyki z grupy alkaloidów Vincetyna, antracyklin i aktynomycynę D (są one usuwane z komórek w podobny sposób co sestamibi, z udziałem białka Pgp). Stwierdzono, że zmniejszone gromadzenie sestamibi wskazuje na zwiększone stężenie białka Pgp i zwiększoną oporność komórek nowotworowych na tę grupę chemioterapeutyków.

Zwraca się również uwagę, że szybki zanik gromadzenia sestamibi może świadczyć pośrednio o uszkodzeniu mitochondriów w przebiegu apoptozy.

SNOLL (*sentinel node and occult lesion localization*) – technika polegająca na jednoczesnym podaniu do niewyczuwalnego palpacyjnie guza gruczołu piersiowego zarówno znakowanych makroagregatów (w celu lokalizacji guza), jak i substancji koloidowej (w celu lokalizacji węzła wartowniczego). Zastosowanie techniki SNOLL pozwala na równoczesną lokalizację węzła wartowniczego i ewentualne pobranie go do badania histopatologicznego, jeśli ognisko pierwotne okaże się zmianą rozrostową. Dawka ekspozycyjna dla chorej i personelu medycznego jest bardzo mała. Zastosowanie techniki SNOLL pozwala na optymalną lokalizację guza pierwotnego oraz węzła wartowniczego.

SUV (*standardized uptake value*) – standaryzowana wartość gromadzenia radiofarmaceutyku; termin stosowany w ocenie gromadzenia radiofarmaceutyku w obrębie badanej zmiany chorobowej – głównie w badaniach PET, a także w nowoczesnej skalibrowanej tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT). Wartość ta oznacza aktywność radiofarmaceutyku w badanym obszarze (głównie w obrębie zmiany chorobowej), skorygowaną względem masy ciała badanego i podanej aktywności radiofarmaceutyku. SUV pozwala na półilościową ocenę rozkładu radiofarmaceutyku (jest wartością bezwymiarową). Wartość SUV zależy od wielu czynników – protokołu badania, indywidualnych parametrów aparatury, algorytmów rekonstrukcyjnych. Stosowane są różne wartości SUV:

- **SUVmean** – średnia wartość SUV w obrębie badanego guza;
- **SUVmax** – największa wartość SUV zmierzona w pojedynczym pikselu w obrębie obszaru zainteresowania;
- **SUVpeak** – największa uśredniona wartość SUV z określonej objętości w obrębie badanego obszaru.

SUVmax jest najczęściej stosowanym parametrem, łatwym w użyciu i niezależnym od operatora. Jednak na jego wartość mogą wpływać fluktuacje statystyczne (zwłaszcza gdy czas akwizycji jest zbyt krótki). Przyjmuje się, że bardziej wiarygodnym parametrem jest SUVpeak. Ponieważ VOI, w obrębie którego dokonuje się uśrednionego pomiaru SUV, obejmuje kilka pikseli, zakłada się, że SUVpeak jest mniej wrażliwy na artefakty związane z fluktuacjami pomiarowymi. Przyjmuje się, że pomiar ten jest bardziej wiarygodny w monitorowaniu odpowiedzi guza na leczenie. Główną wadą SUVpeak jest brak jednoznacznie zdefiniowanej objętości obszaru zainteresowania, w ramach której należy wykonać pomiary: VOIpeak powinien być wystarczająco duży, aby zapobiec wpływowi fluktuacji pomiarowych i efektowi *partial volume*, a jednocześnie nie może być zbyt duży, aby uniknąć włączenia do pomiarów vokseli poza guzem. Zgodnie z klasyczną definicją SUVpeak

przyjmuje się objętość 1 cm³ jako standardową objętość tkanki, w obrębie której przeprowadzane są pomiary. Objętość ta zalecana jest również w protokole pomiarów PERCIST.

Wartości SUV mogą być stosowane do porównywania gromadzenia radiofarmaceutyku w obrębie obszaru badanego z obszarem przyjętym jako referencyjny – wartość taką oznacza się z kolei skrótem SUVr.

SUV = aktywność w ROI (μCi/ml)/dawka (mCi)/waga (kg).

WĘZŁ WARTOWNICZY – pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z okolicy guza nowotworowego. Ocena węzła wartowniczego pozwala na analizę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej; jeśli w obrębie węzła wartowniczego nie stwierdza się komórek nowotworowych, przyjmuje się, że schorzenie ma charakter miejscowy, jeśli w obrębie węzła wartowniczego występują komórki nowotworowe, należy przyjąć, że schorzenie ma charakter rozsiany. Czułość badania histologicznego węzła wartowniczego jest bardzo duża, znacznie większa niż badań obrazowych, ze względu na częste występowanie tzw. mikroprzerzutów (niewidocznych nawet w badaniu PET). Dużym problemem jest ustalenie położenia węzła wartowniczego (w celu pobrania go do badań). Początkowo wykorzystany był błękit Evansa, obecnie zastosowanie mają nanokoloidy znakowane radioizotopowo (najczęściej ^{99m}Tc). Wielkość cząsteczek znacznika determinuje ich odpływ układem naczyń chłonnych. Przyjmuje się, że optymalna wielkość cząsteczek wynosi 80–200 nm. Stosowane są następujące radiofarmaceutyki:

- koloid siarczkowy (*Sulfur Colloid*[®]) o wielkości cząsteczek 100–200 nm;
- koloid antymonu (*antimony trisulphide [Lymph-Flow*[®]) o wielkości cząsteczek 5–30 nm;
- *sulphide nanocolloid (Lymphoscint*[®]) o wielkości cząsteczek 10–50 nm;
- *nanocolloid albuminowy (Nanocoll*[®]) o wielkości cząsteczek 5–80 nm;
- siarczek renu (*rhenium sulphide [Nanocis*[®]) o wielkości cząsteczek 50–200 nm.

Radiofarmaceutyk wstrzykiwany jest śródskórnym w zależności od typu badania: w przypadku czerniaka radiofarmaceutyk należy podać w kilku miejscach w odległości 5–10 mm od granicy ogniska pierwotnego. U chorych na raka gruczołu piersiowego radiofarmaceutyk jest podawany bezpośrednio do zmiany ogniskowej lub podskórnym w okolicy brodawki piersiowej (spływ chłonki z tkanki gruczołowej i splotów śródskórnych gruczołu piersiowego jest taki sam).

Po dotarciu do najbliższego (wartowniczego) węzła chłonnego radiofarmaceutyki ulegają fagocytozie przez fagocyty i w ten sposób znakują węzeł. Następnie węzeł ten jest lokalizowany na podstawie badania scyntygraficznego i śródoperacyj-

nej sondy scyntylicyjnej. Przyjmuje się różne kryteria rozpoznania węzła wartowniczego: węzeł położony najbliżej zmiany pierwotnej, węzeł o najwyższej radioaktywności w obrazach limfoscyntygraficznych, węzeł, który pojawia się jako pierwszy, każdy węzeł wykazujący radioaktywność w badaniu śródoperacyjną sondą scyntylicyjną.

Badanie radioizotopowe powinno składać się z następujących etapów: badania dynamicznego, wczesnego statycznego i późnego statycznego. Badanie dynamiczne należy rozpocząć bezpośrednio po podaniu radiofarmaceutyku. Pozwala ono różnicować między węzłem wartowniczym (uwidaczniającym się jako pierwszy) i innymi węzłami (drugiego rzutu). Faza ta powinna trwać 10–20 minut, z zastosowaniem matrycy 128×128 . Bezpośrednio po zakończeniu fazy dynamicznej należy wykonać scyntygramy wczesne statyczne. Wykonuje się obrazy planarne, 5-minutowe, z użyciem matrycy 256×256 , z uwzględnieniem prawdopodobnego położenia węzła wartowniczego. Faza późna jest wykonywana 1–3 godziny po podaniu radiofarmaceutyku.

Przyczyną wyników fałszywie dodatnich mogą być: kontaminacja skóry po podaniu radiofarmaceutyku, węzły drugiego rzutu (zwłaszcza jeśli wykonywane jest badanie tylko opóźnione – bez fazy dynamicznej), naczyniaki z naczyń chłonnych. Przyczyną wyników fałszywie ujemnych mogą być maskowanie węzła przez miejsce wstrzyknięcia radiofarmaceutyku, znacznie spowolniony odpływ radiofarmaceutyku.

Najczęściej stosowane są dwie metody znakowania węzła wartowniczego: metoda radioizotopowa i z zastosowaniem błękitu Evansa. 13% węzłów wykazuje tylko gromadzenie koloidu radioizotopowego, 1% – tylko błękitu Evansa, pozostałe 86% węzłów gromadzi oba znaczniki.

WSPÓŁCZYNNIK WZMOCNIENIA TLENOWEGO (*oxygen enhancement ratio*, OER) – jednym z najważniejszych czynników modyfikujących wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące jest stopień ich utlenowania. Hipoksyczne komórki wykazują zwiększoną oporność na promieniowanie jonizujące i stanowią jedną z głównych przyczyn ograniczonej skuteczności radioterapii.

Radioprotekcyjny efekt hipoksji może być wyrażony ilościowo przez współczynnik wzmocnienia tlenowego OER, który oznacza stosunek dawek promieniowania wywołujących ten sam efekt biologiczny, podanych w warunkach hipoksji i normoksji.

$$\text{OER} = D \text{ hipoksja} / D \text{ normoksja}$$

gdzie:

D hipoksja – dawka wywołująca efekt F w warunkach hipoksji w stanie hipoksji

D normoksja – dawka wywołująca efekt F w warunkach hipoksji w stanie normoksji

Wartość OER dla promieniowania o niskim LET (promieniowanie X, gamma, beta minus) wynosi 2,5–3. Oznacza to, że hipoksyczne komórki wykazują 2,5–3-krotnie większą oporność na promieniowanie jonizujące o niskim LET niż komórki w stanie normoksji. W komórkach eksponowanych na promieniowanie o niskim LET uszkodzenia DNA mają głównie charakter pośredni, zależny od reaktywnych form tlenu (RFT). W warunkach hipoksji powstaje mniej RFT, które mogłyby uszkadzać DNA napromienionych komórek. Z kolei dla promieniowania o wysokim LET większość uszkodzeń DNA powstaje w mechanizmie bezpośrednim, niezależnym od RFT. Podsumowując, wraz ze wzrostem LET obserwuje się spadek wartości współczynnika OER, co oznacza zmniejszenie radioprotekcyjnego efektu hipoksji. Dla LET z zakresu od 61 do 110 keV/μm współczynnik OER wynosi odpowiednio między 2 a 1,3. W większości modeli eksperymentalnych – dla LET większego niż 165 keV/μm – OER wynosi 1. Zastosowanie promieniowania jonizującego o wysokim LET zwiększa możliwość uszkodzenia komórek nowotworowych w niedotlenionych obszarach guza, opornych na promieniowanie o niskim współczynniku LET.

Promieniowanie o wartości LET ok. 100 keV/μm wykazuje największą względną efektywność biologiczną (RBE_{max}), ponieważ w komórce w wyniku przejścia jednej jonizacji powstaje najwięcej podwójnych pęknięć nici DNA. Dla wartości LET 100 keV/μm średnia odległość centrów jonizacji odpowiada średnicy podwójnej helisy DNA (2 nm) i zwiększa prawdopodobieństwo powstania podwójnego pęknięcia nici DNA na torze pojedynczego przejścia cząsteczki. Jednak dla LET powyżej 100–110 keV/μm spada wartość RBE, ponieważ w cząsteczce DNA deponuje się więcej energii niż jest to konieczne.

Graficzne przedstawienie zależności efektu (przeżywalność komórek) określonego rodzaju promieniowania jonizującego od dawki obrazuje krzywa przeżycia. Jej kształt zależy od: rodzaju promieniowania, wewnętrznej promieniowrażliwości komórek, cyklu komórkowego oraz stopnia utlenowania komórki. Obecnie najczęściej używane są dwa modele opisujące przebieg krzywych przeżywalności: model liniowy (L) i model liniowo-kwadratowy (LQ).

Model liniowo-kwadratowy jest charakterystyczny dla promieniowania jonizującego o niskim LET. Zgodnie z nim krzywą przeżycia komórki można opisać wzorem:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

gdzie:

S – prawdopodobieństwo przeżycia komórki

D – dawka promieniowania jonizującego

α – nienaprawialne uszkodzenia DNA

β – naprawialne uszkodzenia DNA

Krzywe przeżywalności po ekspozycji na promieniowanie o niskich wartościach LET mają wyraźne ramię na poziomie najniższych dawek, a następnie stają się prostoliniowe. Początkowe nachylenie krzywej przeżycia charakteryzuje współczynnik alfa, określający liczbę komórek zabitych w wyniku przejścia jednej cząstki promieniowania. Jest on zależny od LET oraz wewnętrznej promieniowrażliwości komórki. Dla promieniowania o niskim LET udział współczynnika alfa stanowi niewielki procent całkowitego efektu popromiennego (przeważa zdolność do naprawy uszkodzeń popromiennych, określanych przez współczynnik beta). Dla promieniowania o wysokim LET współczynnik alfa stanowi większą część efektu popromiennego i decyduje o nachyleniu krzywej na poziomie wyższych dawek (współczynnik beta nie ma wpływu na przeżycie komórki, ponieważ przeważają uszkodzenia nienaprawione). Po ekspozycji na promieniowanie o wysokich wartościach LET krzywe przeżywalności mają przebieg prostoliniowy, który można opisać wzorem:

$$S = e^{-\alpha D}$$

W wyniku zastosowania dawki promieniowania o wysokim LET przeżywa znacznie mniej komórek niż w wyniku działania tej samej dawki promieniowania o niskim LET.

WZGLĘDNA SKUTECZNOŚĆ BIOLOGICZNA (*relative biological effectiveness*, RBE) – promieniowanie o różnych wartościach LET wykazuje różne działanie biologiczne w przeliczeniu na jednostkę dawki pochłoniętej. Aby umożliwić porównywanie działania różnych rodzajów promieniowania, wprowadzono pojęcie względnej skuteczności biologicznej.

RBE jest stosunkiem dawki promieniowania referencyjnego do dawki badanego promieniowania, która powoduje ten sam efekt biologiczny F:

$$RBE = D_{ref}/D$$

gdzie:

D_{ref} – dawka promieniowania referencyjnego

D – dawka badanego promieniowania

Promieniowaniem referencyjnym jest zwykle promieniowanie X, generowane przy napięciu 250 kV.

Wartość RBE jest zależna od wybranego efektu biologicznego (np. przeżywalność, mutacje, częstość aberracji chromosomowych), typu komórki i jej promieniowrażliwości, rodzaju promieniowania, wielkości dawki oraz sposobu jej frakcjonowania. Wartość RBE zwiększa się wraz ze wzrostem wartości LET promieniowania do 100–110 keV/μm. Z kolei powyżej tej wartości na ogół się zmniejsza. Zależność RBE od wybranego kryterium odpowiedzi uzyskanego w określonych warunkach eksperymentalnych spowodowała, że użycie współczynnika RBE w codziennej praktyce klinicznej nie znalazło zastosowania.

ZAPALENIA (DIAGNOSTYKA RADIOIZOTOPOWA) – do istotnych problemów klinicznych należą rozpoznawanie procesów zapalnych i ich lokalizacja. Proces chorobowy rozpoznawany jest najczęściej na podstawie objawów klinicznych. Metody obrazowe służą do potwierdzenia podejrzenia klinicznego, lokalizacji i oceny rozległości ogniska oraz wykazania ewentualnych powikłań. Metody obrazowe są również stosowane do oceny skuteczności leczenia. Główną rolę w lokalizacji procesów zapalnych odgrywają USG, TK czy MR. Techniki te charakteryzują się jednak ograniczoną swoistością. Metody radioizotopowe wykorzystują radiofarmaceutyki zarówno nieswoiście (zwiększone ukrwienie, zwiększona przepuszczalność śródbłonna), jak i swoiście gromadzące się w ogniskach zapalnych (migracja leukocytów, gromadzenie się immunoglobulin, przeciwciał). Metody radioizotopowe wykazują dużą czułość i swoistość w diagnostyce różnicowej stanów zapalnych.

Obecnie najczęściej stosowanymi radiofarmaceutykami są znakowane leukocyty własne chorego (znakowane *in vivo*) oraz [¹⁸F]FDG (technika PET). Stosowane są także przeciwciała monoklonalne przeciwko antygenowi położonemu w błonie komórkowej granulocytów – NCA-95 (bezylezomab). Badanie polega na znakowaniu przeciwciała ^{99m}Tc-, a następnie podaniu radiofarmaceutyku dożylnie choremu. Znakowanie granulocytów następuje *in vivo*. Tak wyznakowane granulocyty nie tracą właściwości chemotaktycznych. W metodzie [¹⁸F]FDG-PET wykorzystuje się zjawisko zwiększonego metabolizmu glukozy w komórkach stanu zapalnego (głównie makrofagach).