

Zastosowanie radiosynowektomii w leczeniu chorób reumatycznych

Use of radiosynovectomy in treatment of rheumatoid diseases

Magdalena Matryba, Małgorzata Wiśłowska

Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie,
ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: radiosynowektomia, radioznaczniki, leczenie chorób reumatycznych.

Key words: radiosynovectomy, radionuclides, treatment of rheumatoid diseases.

Streszczenie

Radiosynowektomia to metoda miejscowego leczenia przewlekłych stanów zapalnych stawów, wykorzystująca zjawisko odbudowy błony maziowej pod wpływem promieniowania β , emitowanego przez radiofarmaceutyk podany dostawowo. Stanowi ona alternatywę dla chirurgicznej synowektomii, jest stosowana w przypadku nieskuteczności standardowych form terapii oraz dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów. W pracy przedstawiono jej miejsce w leczeniu wybranych chorób reumatycznych oparte na dotychczasowych doświadczeniach klinicznych.

Wstęp

Radiosynowektomia (RS) oznacza odnowę błony maziowej pod wpływem promieniowania β , emitowanego przez radiofarmaceutyk podany dostawowo. Jest to forma miejscowego leczenia zapaleń stawów, stanowiąca alternatywę dla synowektomii chirurgicznej i dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (GKS), stosowana głównie u pacjentów, którzy nie spełniają bezwzględnych wskazań do ewentualnego zabiegu chirurgicznego, tj. nie mają zaawansowanych zmian radiologicznych, istotnej niestabilności więzadłowej czy znacznego stopnia przerostu błony maziowej. Metoda ta po raz pierwszy została zastosowana w 1952 r. przez Fellingera i wsp. u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Summary

Radiosynovectomy is used to local treatment of chronic arthritis and it leads to renovation of synovium owing to beta radiation emitted by intraarticular injected radionuclide. It is alternative method to surgical synovectomy, used in case of inefficiency of standard therapy and steroid intraarticular injection. In this article we present using of radiosynoviorthesis in treatment of some rheumatoid disease based on clinical experiences.

Radiosynowektomia wykorzystuje fakt, że istotą przewlekłych zapaleń stawów są zmiany patologiczne obejmujące w pierwszej kolejności błonę maziową. Koloidalne cząsteczki radionuklidu są fagocytowane przez makrofagi zmienionej zapalnie błony maziowej. Pod wpływem promieniowania β , emitowanego przez radiofarmaceutyk, dochodzi do martwicy skrzepowej synowocytów, które pochłonęły lek. Towarzyszy temu zwiększenie liczby krwinek białych i stężenia białka całkowitego w płynie stawowym. Badania artroskopowe oraz analiza wycinków błony maziowej po synowierciezie wykazują, że dzięki zabiegowi dochodzi do wyraźnej redukcji liczby i rozmiarów kosmków błony maziowej, a także ograniczenia nacieku błony maziowej przez komórki jednojądrowe z jej postępującym, trwającym do kilku miesięcy procesem włóknienia.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
Praca wpłynęła: 22.12.2009 r.

W jednej z obserwacji grubość błony maziowej oceniana metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) po tygodniu i po roku od zabiegu RS ulegała redukcji odpowiednio o ok. 24% ($p = 0,03$) i 42% ($p = 0,01$) [1]. Dzięki RS, jeżeli terapia została zastosowana we wczesnym okresie choroby, dochodzi do przywrócenia fizjologicznej budowy i właściwości błony maziowej, zahamowania destrukcji struktur stawowych i możliwy staje się powrót pełnej funkcji stawu.

Wykorzystywane obecnie koloidowe roztwory radioizotopów są czystymi emiterami promieniowania β , niezagrażającymi radiacją innym ludziom i środowisku, dlatego mogą być bezpiecznie stosowane ambulatoryjnie. Idealny radiofarmaceutyk powinien emitować na odpowiednią głębokość promieniowanie zdolne do ablacji błony maziowej, bez wpływu lub tylko z minimalnym oddziaływaniem na chrząstkę stawową [2]. Cząsteczki koloidu powinny być stabilne podczas radiosynowioortezy i ulegać późniejszej biodegradacji. Wybór radioizotopu zależy od jego czasu półtrwania, który powinien być wystarczająco długi do zapewnienia odpowiedniego rozmieszczenia w jamie stawowej, ale i odpowiednio krótki, by nie spowodować nadmiernej radiacji i ograniczyć ryzyko wydostania się radionuklidu poza obręb stawu [3].

Brak eliminacji produktów rozpadu leku i ich kumulacja stwarzają zagrożenie wtórnym odczynem zapalnym. Obecnie stosowana i preferowana średnica cząsteczek koloidu 2–5 μm zapewnia ich homogenną dystrybucję w jamie stawowej oraz łatwą fagocytozę przez synowocyty typu A. Wymiary te są jednak na tyle duże, że nie dochodzi do swobodnego wypływu leku drogą naczyń limfatycznych i żylnych do okolicznych węzłów chłonnych i wątroby [2]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM) wymogi idealnego radioizotopu wydają się spełniać obecnie trzy preparaty. Charakteryzujący się wysokoenergetycznym promieniowaniem β (2,2 MeV) itr (cytrynian/krzemian ^{90}Y), stosowany do RS stawów kolanowych, o czasie półtrwania ($T_{1/2}$) – 2,7 dnia i głębokości penetracji promieniowania – 3,6 mm, ren (siarczek ^{186}Re), używany w terapii stawów średniej wielkości, np. łokciowych, nadgarstkowych, barkowych, skokowych i biodrowych, o $T_{1/2}$ – 3,7 dnia i głębokości penetracji promieniowania – 1,0 mm, oraz erb (cytrynian ^{169}Er), wykorzystywany do leczenia drobnych stawów rąk i stóp, o $T_{1/2}$ – 9,4 dnia i głębokości penetracji promieniowania – 0,3 mm [3, 4]. W radiosynowektomii znalazły także zastosowanie inne izotopy – dysproz (^{165}Dy), markoagregaty wodorotlenku żelazowego znakowane holmitem (^{166}Ho), używane w RS stawów kolanowych, koloid złota (^{198}Au), a także fosforan chromu

(32) [5]; niestety, wiele z nich wykazuje działania niepożądane, związane m.in. z wysokim przenikaniem do układu chłonnego, dlatego nie są powszechnie zalecane przez EANM [6].

Do zabiegów radiosynowektomii wprowadza się również nowe radioznaczniki – ostatnio, dzięki zastosowaniu rektora BR2, uzyskano obiecujący radionuklid cyny ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), którego promieniowanie, w przeciwieństwie do tradycyjnych β -emiterów, jest bardziej skuteczne w redukcji bólów związanych z przerzutami nowotworowymi w kościach i który w mniejszym stopniu wywołuje uszkodzenia szpiku kostnego i zdrowych tkanek [7]. Innym przyszłościowym radionuklidem, który może znaleźć zastosowanie w leczeniu zapaleń stawów, jest hydroksyapatyt znakowany izotopem srebra ($^{111}\text{Ag-HA}$). Jego zaletą jest to, iż podawany doświadczalnie do stawów kolanowych królików cechował się dużą, trwającą do 7 dni, stabilnością cząsteczki w błonie maziowej [5]. Kolejnym wartościowym radioznacznikiem wydaje się 1,1-hydroksyetylidenodifosforan ($^{188}\text{Re-HEDP}$), znakowany ^{188}Re , dotychczas wykorzystywany w paliatywnym leczeniu bólów kostnych w przebiegu raka prostaty oraz procesie kondycjonowania przed przeszczepami hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku. Ostatnio podjęto także próby jego zastosowania w radiosynowektomii stanów zapalnych stawów opornych na leczenie [8]. Nowymi radionuklidami są także mikrosfery rodu (^{188}Rh) i hydroksyapatyt samaru (^{153}Sm), choć w przypadku tego ostatniego w badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby nie wykazano klinicznej przewagi leczenia przewlekłych zapaleń stawów za pomocą radiosynowioortezy z jego użyciem w połączeniu z iniekcjami dostawowymi triamcynolonu nad samym dostawowym podaniem GKS [9]. Aktywność rekomendowanych radioznaczników w przeliczeniu na jedną iniekcję wg rozmiaru stawów przedstawiono w tabeli I [10]. W przypadku jednoczesnego podania radioznacznika do kilku stawów całkowita dawka aktywności promieniotwórczej nie powinna przekraczać 370 Mbq.

Podstawowym wskazaniem do RS jest leczenie nawrotowych wysięków stawowych u chorych z przewlekłymi zapalnymi schorzeniami narządu ruchu, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), tłuszczowe zapalenie stawów (ŁZS), kosmkowo-guzkowe barwnikowe zapalenie błony maziowej, reaktywne zapalenie stawów (ReZS), zapalenia stawów towarzyszące przewlekłym, nieswoistym zapaleniom jelit, dnii moczanowej, chondrokalcynozie, boreliozie, chorobie Behçeta, artropatii hemofilowej, niezróżnicowane zapalenia stawów, nawracające wysięki w przebiegu

Tabela I. Używane w radiosynowektomii rekomendowane radioznaczniki i ich aktywność w przeliczeniu na iniekcję wg rodzaju stawu [10]
Table I. Recommend radionuclides and their activity per injection according to type of joint using in radiosynovectomy [10]

Staw	Radionuklid	Zalecana aktywność (MBq)
kolanowy	^{90}Y	185–222
biodrowy	^{186}Re	74–185
ramienny	^{186}Re	74–185
łokciowy	^{186}Re	74–111
nadgarstkowy	^{186}Re	37–74
skokowo-goleniowy	^{186}Re	74
stawy śródstopia	^{186}Re	37–74
śródręczno-paliczkowy	^{169}Er	20–40
śródstopno-paliczkowy	^{169}Er	30–40
międzypaliczkowe bliższe	^{169}Er	10–20

choroby polietylenowej po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego oraz w przebiegu choroby zwyrodnieniowej – głównie gonartrozy.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do RS są: ciąża i okres karmienia, niewyrównane zaburzenia krzepnięcia, ropne zmiany skórne w okolicy stawu, septyczne zapalenie stawu, pęknięta torbiel Bakera dołu podkolanowego i ciężkie uszkodzenia stawu. Do przeciwwskazań względnych należą: wiek poniżej 20 lat, zaawansowany okres radiologiczny wg klasyfikacji Steinbrockera (III, IV), niestabilność więzadłowa z destrukcją kości, znaczący ubytek chrząstki stawowej i przerost błony maziowej. Po artroskopii lub leczeniu operacyjnym stawu RS można wykonać mniej więcej po 6 tygodniach, a po jego wcześniejszej punkcji minimum po 2 tygodniach. Zabieg można powtórzyć po minimum 6 miesiącach [10]. Pacjent kwalifikowany do RS powinien mieć wykonane w ostatnich 6 miesiącach przed zabiegiem badanie obrazowe stawu – zwykle badanie radiologiczne stawu lub MRI. Szczególnie wskazane, zwłaszcza przed RS stawu kolanowego, jest także badanie USG oceniające grubość błony maziowej i wykluczające ewentualne pęknięcie torbieli Bakera. Pomocne bywa także wykonanie 2- lub 3-fazowej scyntygrafii układu kostnego obrazującej nasilenie stanu zapalnego tkanek miękkich stawu.

Skuteczność RS wynika z właściwego nakłucia stawu – prawidłowe umieszczenie igły w stawie kolano-

wym można zweryfikować aspiracją płynu stawowego, a w przypadku drobnych stawów może być ocenione pod kontrolą fluoroskopii. Jednoczesne wstrzyknięcie fizjologicznego roztworu NaCl pomaga zapewnić właściwą dystrybucję radionuklidu w przestrzeni stawu, a podanie długo działającego GKS ogranicza ryzyko wystąpienia ostrego stanu zapalnego błony maziowej po zabiegu. Po RS staw wymaga zabezpieczenia jałowym opatrunkiem. W przypadku jednoczesnej radiosynowierterzy kilku stawów zalecana jest obserwacja szpitalna [10]. Pierwsza kontrola po zabiegu powinna być wykonana w 4.–6. dobie lub wcześniej, a ostateczna 3–4 miesiące później. Badanie USG, MRI, 2- lub 3-fazowa scyntygrafia układu kostnego pomagają w ocenie efektów wykonanej radiosynowierterzy. Kobiętom zaleca się unikanie zajęcia w ciążę co najmniej przez 4 miesiące po zabiegu [10].

Działania niepożądane po RS można podzielić na miejscowe i uogólnione. Do pierwszych zalicza się miejscowy ból, obrzęk i odczyn zapalny, tzw. radiacyjne zapalenie błony maziowej występujące u ok. 2% leczonych, stwardnienie, czarne przebarwienie lub zaczerwienienie skóry w okolicy wkłucia (1–3,4% przypadków), lokalne krwawienie, reakcje alergiczne. Zapalenie ścięgien prostowników, obserwowane po podaniu ^{186}Re do stawu nadgarstkowego, występuje średnio w 1,4% przypadków, a bakteryjne zapalenie stawu średnio w 1 na 35 000 zabiegów – znacznie rzadziej niż w przypadku miejscowego podania GKS, a to ze względu na działanie przeciwbakteryjne izotopu. Najpoważniejsza, ale zdarzająca się wyjątkowo rzadko, jest martwica popromienna w obrębie kanału wkłucia igły związana z niewłaściwym, pozastawowym podaniem radioizotopu. Jej leczenie polega na chirurgicznym wycięciu uszkodzonych tkanek [11].

Doniesienia o niekorzystnym wpływie izotopu na funkcję chondrocytów i przyspieszony rozwój zmian zwyrodnieniowych wydają się niejednoznaczne. W niektórych badaniach chrząstek stawowych zwierząt poddanych RS wykazywano apoptozę chondrocytów, rozpad macierzy pozakomórkowej chrząstki, przejściowe zmniejszenie syntezy mRNA dla kolagenu typu II, obecność ^{90}Y w pojedynczych chondrocytach – związku powstającego w wyniku przemian ^{90}Y oraz wzrost syntezy proteoglikanów chrząstki [2]. W innych pracach nie stwierdzano znaczącego wpływu RS na budowę histologiczną chrząstki stawowej, strukturę glikoaminoglikanu lub proteoglikanów [12, 13].

Najczęstszym niepożądanym objawem ogólnym po RS jest gorączka – pojawia się ona u ok. 2% chorych w ciągu 24 godzin od podania radioizotopu, ma charakter krótkotrwały i przejściowy. Napromieniowanie ciała

zachodzi głównie poprzez układ siateczkowo-śródlonkowy i dotyczy takich narządów, jak wątroba, śledziona, gonady i węzły chłonne. Wydaje się ono śladowe, jeżeli przestrzega się 48-godzinne okresu unieruchomienia leczonego stawu, minimalizującego wypływ koloidu poza jamę stawową. Obliczono, że po podaniu radioznacznika o aktywności 75 Mbq całkowita dawka promieniowania pochłoniętego przez wątrobę może wynosić pomiędzy 7,5 a 100 mGy, przez śledzionę w granicach 26–203 mGy, a przez węzły chłonne w przedziale 15–35 mGy [14–17]. W RS stawu biodrowego lub barkowego z użyciem radionuklidu o aktywności 185 Mbq dawki te są ok. 2,5 razy większe [3]. Potencjalne ryzyko napromienienia gonad jest największe w przypadku RS stawów biodrowych. W jednym z badań wykazano, że dawka promieniowania podawana w trakcie RS stawów skokowo-goleniowych z użyciem ^{186}Re wynosi zaledwie 1/25 dawki pochłoniętej podczas tomografii komputerowej klatki piersiowej [16]. Wymagana po zabiegu immobilizacja kończyny dolnej może potencjalnie zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, dlatego u osób predysponowanych do zakrzepicy należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową.

Oddziaływanie pacjenta poddanego radiosynowiercie na otoczenie wydaje się bez znaczenia – dawki promieniowania pochłoniętego na tej drodze przez współdomowników i kontaktujący się z nim personel medyczny są znacznie niższe niż dopuszczalne przez normy [18]. Istnieją jednak doniesienia, iż u osób przygotowujących i podających radioizotopy emitujące promieniowanie β może dochodzić do przekroczenia górnej granicy radiacji, wynoszącej 500 mSv/rok. Duża liczba wykonywanych zabiegów, zwłaszcza z użyciem ^{90}Y , bezpośredni kontakt ze strzykawką zawierającą izotop w połączeniu z niedostatecznym zabezpieczeniem organizmu i zanieczyszczeniami skóry zwiększają to ryzyko. Samo używanie jedynie specjalnych rękawic jest niewystarczającą ochroną, dopiero stosowanie dodatkowych osłon zabezpieczających na strzykawkę, szczypec i innych manipulatorów przy kontakcie ze strzykawką, zwłaszcza w momencie nakładania igły, odpowiednie przeszkolenie personelu medycznego w zakresie właściwego postępowania się substancjami promieniotwórczymi, używanie osobistych aparatów monitorujących dawkę pochłoniętego promieniowania mogą skutecznie niwelować niekorzystny wpływ promieniowania radioaktywnego [19, 20]. Wykonanie RS nie wiąże się również ze wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową – obecność aberracji chromosomalnych limfocytów krwi obwodowej po zabiegu, tzw. dicentryków, które wykrywa się u mniej niż 2% leczonych, ma charakter przejściowy i jest

odwracalne – zanikają one w okresie do 5 lat [21]. W jednym z badań u pacjentów z hemofilią, z których większość stanowiły dzieci poniżej 12. roku życia, wykazano, że częstość występowania powyższych aberracji była podobna zarówno u osób leczonych, jak i nieleczonych RS z użyciem ^{186}Re [22]. W fińskiej obserwacji, w której przeanalizowano losy 143 chorych poddanych RS z użyciem ^{90}Y stawu kolanowego z powodu RZS, standaryzowany wskaźnik zapadalności na nowotwory w grupie poddanej RS był niższy zarówno w porównaniu z osobami nieleczonymi tą metodą (0,6 vs 1,1), jak i z liczbą nowotworów stwierdzanych w miejscowej populacji (9 vs 14,9) [23].

Skuteczność radiosynowektomii opiera się na antyproliferacyjnym i przeciwzapalnym działaniu promieniowania jonizującego. Istnieją doniesienia o korzystnym oddziaływaniu synowiercie nie tylko na miejscowy, ale także na ogólnoustrojowy proces zapalny, w tym ogólną aktywność takich chorób, jak RZS i spondyloartropatie zapalne. Nie znaleziono statystycznie istotnych zależności między wiekiem chorych, płcią, czasem trwania choroby, stosowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i liczbą wcześniej wykonanych synowierciez a jej skutecznością. Terapeutyczne efekty RS ujawniają się z opóźnieniem – zwykle po upływie miesiąca do pół roku po zabiegu – i mogą być poprzedzone przejściowym nasileniem stanu zapalnego błony maziowej oraz dolegliwości bólowych. Skuteczność zabiegu można ocenić badaniem fizyklanym, określając stopień bolesności i obecność wysięku w stawie, zakres jego ruchomości i stabilności, można też zastosować werbalną 5-stopniową skalę subiektywnej oceny chorego (poprawa znaczna, umiarkowana, brak, pogorszenie, znaczne pogorszenie), skalę VAS, DAS, RADAI, wykonywać pomiary stężenia CRP, OB, fibrynogenu, osteoprotegeryny, kwasu hialuronowego, surowiczego amyloidu A oraz takie badania obrazowe, jak: USG, MRI, 2- i 3-fazowa scyntygrafia układu kostnego. Skuteczność RS u chorych na RZS ocenia się również na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia HAQ i czasu trwania sztywności porannej. Dzięki RS następuje ograniczenie dolegliwości bólowych – wg jednego z doniesień o ponad 20% po ok. 6 miesiącach od zabiegu u ok. 78% chorych, co wg badaczy korelowało z wiekiem ($p = 0,02$) i czasem trwania choroby ($p = 0,05$) [10]. W jednej z metaanaliz poprawę po RS z użyciem ^{169}Er i ^{186}Re po upływie 6 miesięcy stwierdzono u 69% chorych, a po roku u 54% badanych [24]. W tabeli II podano skuteczność radiosynowektomii wg Rampona i wsp. [25].

Istnieją obserwacje negujące korelację między efektami RS a etiopatogenezą choroby ($p = 0,23$), wielkością stawu ($p = 0,69$), rodzajem użytego radioznacznika

Tabela II. Skuteczność radiosynovektomii wg Rampona i wsp. [25]

Table II. Efficiency of radiosynovectomy according to Rampon et al. [25]

Staw	Liczba leczonych chorych	Odsetek skuteczności (%)		
		6 miesięcy	1 rok	2 lata
kolanowy	196	77	66	73
ramienny	56	62	65	54
łokciowy	60	51	50	50
nadgarstkowy	202	79	67	50
MCP	208	54	38	44
PIP	164	53	47	39
biodrowy	14	43	40	44
skokowy	58	76	100	96
łącznie	958	66	58	54

i towarzyszącymi metodami leczenia [10, 26], jednak w metaanalizie Kresnika i wsp., przeprowadzonej na podstawie danych pochodzących z 2190 zabiegów RS, stwierdzono zależność skuteczności zabiegu od etiopatogenezy choroby i wyjściowego stopnia morfologicznej destrukcji stawu [27].

W RZS radiosynowierterza uzupełnia terapię LMPCh, przyczynia się do redukcji bólu i obrzęku, poprawy ruchomości stawów, może dawać korzystne efekty lecznicze na dłużej niż dostawowe iniekcje GKS. Poprawę kliniczną podczas 6–18-miesięcznej obserwacji po zabiegu, w tym istotne zmniejszenie ukrwienia błony maziowej stwierdzane w scyntygrafii, obserwowano u ok. 70% leczonych pacjentów z RZS. Najlepsze efekty lecznicze u chorych na RZS uzyskuje się po RS stawów międzypaliczkowych bliższych rąk i stóp (poprawa w ok. 85% przypadków), kolanowych (72,3%), śródrečno-paliczkowych (70%) i nadgarstkowych (64,6%). Skuteczność RS stawów kolanowych i stawów średniej wielkości ujemnie koreluje ze stopniem zaawansowania radiologicznego wg klasyfikacji Steinbrockera – najlepsze rezultaty osiąga się w stadium I i II [2]. W jednej z prac, opisującej skuteczność RS stawów łokciowych z użyciem ^{186}Re o aktywności 74 Mbq w połączeniu z jednoczesną iniekcją 15 mg triamcynolonu, dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie uzyskiwano u 90% pacjentów, w tym długotrwałą u 80%, a przejściową u 10%. Tylko u 10% chorych nie doszło do satysfakcjonującej poprawy, co tłumaczono zbyt nasiloną destrukcją stawów [28].

W międzynarodowym badaniu klinicznym z randomizacją, z udziałem 81 chorych na RZS, u których występował obrzęk lub bolesność średniej wielkości stawów, porównywano efekty RS z użyciem siarczku znakowanego ^{186}Re ze skutecznością dostawowych iniekcji GKS. Wykazano podobną skuteczność obu zabiegów w pierwszym roku obserwacji, ale większą korzyść z zastosowania RS po upływie 18–24 miesięcy od przeprowadzonego leczenia [29]. W innym, 3-letnim badaniu porównującym efekty dostawowych iniekcji triamcynolonu do stawów skokowo-goleniowych, ramiennych, łokciowych, nadgarstkowych i drobnych rąk w połączeniu lub bez towarzyszącej RS z zastosowaniem ^{186}Re lub ^{169}Er wykazano znacząco lepsze wyniki kliniczne, korespondujące z progresją zmian radiologicznych wg Larsen-Dale-Eka u chorych poddanych skojarzonemu leczeniu. Rezultaty zabiegu zależały również od właściwej immobilizacji stawu [30]. Także większe metaanalizy potwierdzają korzystne działanie terapeutyczne RS u chorych na RZS. Kliniczną skuteczność RS z użyciem ^{186}Re stwierdzano u 42–92% chorych w badaniach prospektywnych i u 61–90% chorych w ocenie retrospektywnej [3]. Analiza wyników 72 badań z zastosowaniem RS, wykonanych u chorych na RZS w latach 1975–1992, przeprowadzona przez niemieckich badaczy, wykazała poprawę aż u 60–80% pacjentów w ciągu roku od zabiegu [31]. W 20-letniej obserwacji włoskiej z udziałem 840 chorych na RZS, poddanych łącznie 1030 zabiegom RS stawów kolanowych, najlepsze i najszybsze efekty leczenia uzyskano u chorych z łagodniejszymi postaciami choroby, najczęściej w ciągu 1–3 lat od rozpoczęcia terapii. Dzięki RS aż u 75% chorych osiągnęto znaczącą redukcję obrzęków stawów i poprawę jakości życia [32].

W zakresie innych niż RZS schorzeń zapalnych stawów dobre rezultaty leczenia po RS osiąga się u ok. 48,8%, natomiast w przypadku choroby zwyrodnieniowej u ok. 33,9% chorych. Istotne zmniejszenie ukrwienia błony maziowej stwierdzane w scyntygrafii obserwuje się u 71,4% pacjentów ze spondyloartropatiami zapalnymi i u 68,6% z chorobą zwyrodnieniową [2]. W jednej z prac opisującej 98 przypadków RS, wykonanych u pacjentów z chorobami stawów o etiologii innej niż RZS – na tle choroby zwyrodnieniowej, ZZSK, ŁZS, ReZS, niezróżnicowanych spondyloartropatii, barwnikowego kosmkowo-guzkowego i pooperacyjnego zapalenia błony maziowej stawów, dobre lub bardzo dobre wyniki zabiegu w zakresie redukcji objawów klinicznych stwierdzono u ok. 40% chorych, u 51% nie obserwowano poprawy, co dotyczyło głównie przypadków zajęcia drobnych stawów, a u 9% wystąpiło nasilenie dolegliwości [33].

W seronegatywnych zapaleniach stawów skuteczność RS z użyciem ^{186}Re wydaje się porównywalna

z obserwowaną u chorych na RZS [3], choć w retrospektywnym badaniu Kampena i wsp. z udziałem 25 chorych z zapaleniem stawów o innym podłożu niż RZS, u których wykonywano RS z użyciem ^{186}Re , nie stwierdzono znaczących korzyści z zabiegu, oprócz zahamowania nasilenia objawów chorobowych [34]. Mimo że odsetek RS wykonywanych na podłożu zmian zwyrodnieniowych jest mały i nie przekracza 7%, to wydaje się, iż liczba zabiegów w tej chorobie wykazuje trend wzrostowy [35–37]. Wyniki RS zależą od nasilenia artrozy i mogą być zadowalające u ok. 70% chorych [3].

Radiosynowektomia, jako metoda znacznie mniej inwazyjna niż tradycyjny zabieg chirurgiczny, który może wywołać niekontrolowane powikłania krwotoczne, wydaje się leczeniem z wyboru w hemofilowej artropatii. Jest powszechnie stosowana u dzieci i młodzieży z tą chorobą. Głównymi wskazaniami do powyższego zabiegu mogą być utrzymujące się lub nawracające wylewy krwi do stawu, indukujące przewlekły stan zapalny błony maziowej, który sam w sobie nasila ryzyko kolejnych krwawień dostawowych i powoduje destrukcję stawu prowadzącą m.in. do rozwoju ankylozy. Radiosynowektomia jest stosowana w przypadku nieskuteczności terapii czynnikami antyhemofilowymi [38], poza tym – zmniejszając częstość kolejnych wylewów dostawowych – może również ograniczać konieczność ich stosowania, co z uwagi na ich wysoką cenę przynosi korzyści ekonomiczne. W analizie Kresnika i wsp. takie efekty stwierdzono aż u 91% chorych [27].

W jednej z prac opisującej rezultaty 125 zabiegów RS z użyciem koloidu fosforanu chromu (32), po zabiegach ograniczenie wylewów dostawowych stwierdzono w ponad połowie przypadków, zauważono także, że w grupie wiekowej poniżej 18. roku życia było ono silniejsze niż w grupie osób powyżej 40. roku życia (79 vs 56%). U 73% chorych wykazano poprawę ruchomości stawu, a u 79% znaczącą poprawę jakości życia. Podkreślono także aspekt ekonomiczny zabiegu – obliczono, że koszt RS wynosił zaledwie 5% ceny synowektomii chirurgicznej [39]. W obserwacji Molho i wsp., z udziałem 107 chorych poddanych 206 zabiegom RS, poprawę po 6 miesiącach wykazano aż u 81% z nich [40], podobną skuteczność, dochodzącą do 88%, uzyskano w innym badaniu [22]. W kolejnym badaniu dobre lub bardzo dobre efekty po 7–12 miesiącach od RS stawów łokciowych i skokowych wykazano u 64% chorych [41]. Według jednego z doniesień najlepszą skuteczność zabiegów RS u chorych na hemofilię stwierdza się w przypadku stawów skokowo-goleniowych [42], wg innych autorów u pacjentów z mniej nasilonymi zmianami radiologicznymi. W innej pracy

wykazano, że korzystne efekty zabiegu mogą utrzymywać się u 63% chorych do 6 lat po jego przeprowadzeniu [43].

Radiosynowektomia może być również użyteczną formą leczenia barwnikowego kosmowo-guzkowego zapalenia błony maziowej stawów. W tej bardzo rzadkiej chorobie, w której chirurgiczna lub artroskopowa resekcja zmian nie daje satysfakcjonujących rezultatów i wiąże się z dużym odsetkiem nawrotów, uzupełniająca radioterapia lub RS zapewniają wyraźnie lepsze rezultaty leczenia, hamując progresję choroby i destrukcję kostno-stawową [27, 44]. W pracy niemieckich autorów, oceniającej wyniki chirurgicznej synowektomii stawów kolanowych lub biodrowych z następczą RS z użyciem ^{90}Y lub ^{186}Re , wykazano po 6 miesiącach znaczącą redukcję objawów klinicznych tej choroby ($p < 0,005$) [45].

Doniesiono o skutecznym wykonaniu radiosynowektomii stawu ramiennego z użyciem ^{186}Re u chorych na chondrokalcyozę [46]. Przedstawiono również przypadek skutecznego leczenia tłuszczaka stawu kolanowego za pomocą RS z użyciem ^{90}Y o aktywności 185 Mbq w połączeniu z dostawową iniekcją GKS, co zostało potwierdzone badaniem MRI [47].

Podsumowanie

Synowiorteza radioizotopowa to metoda miejscowego leczenia nawrotowych wysięków stawów, stanowiąca alternatywę dla chirurgicznej synowektomii, stosowana w przypadku nieskuteczności standardowych terapii oraz dostawowych iniekcji GKS. Jej korzystne oddziaływanie na funkcję błony maziowej stawów prowadzi do redukcji wysięku, dolegliwości bólowych oraz poprawy ruchomości stawu, co może ograniczać przyjmowanie innych leków, w tym przeciwbólowych i GKS, obarczonych ryzykiem wielu działań niepożądanych, i przyczyniać się do poprawy jakości życia chorych. Jej skuteczność jest najlepiej udokumentowana dla RZS i artropatii hemofilowych. Nie znaleziono statystycznie istotnych zależności między wiekiem chorych, płcią, czasem trwania choroby, liczbą wcześniej wykonanych synowiortez i stosowanych LMPCh oraz oceną podmiotową i przedmiotową stawu przed zabiegiem a jego skutecznością. Okres anatomiczny koreluje z wynikami terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest szybko i może mieć charakter długotrwały. W porównaniu z leczeniem operacyjnym RS może być wykonywana w warunkach ambulatoryjnych, bez konieczności stosowania obciążającej anestezji, długotrwałego unieruchomienia i rehabilitacji, wymaga mniejszych nakładów finansowych, jest również zabiegiem powtarzalnym.

Piśmiennictwo

- Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, et al. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med* 1999; 40: 1277-1284.
- Zwolak R. Radiosynoviorteza w codziennej praktyce. *Przegl Reum* 2008; 3-4: 1-2.
- Klett R, Lange U, Haas H, et al. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1531-1537.
- Miszczyk L, Wozniak G, Jochymek B, et al. Effectiveness evaluation of knee joint ⁹⁰Y radiosynovectomy. *Przegl Lek* 2007; 64: 450-453.
- Chattopadhyay S, Vimalnath KV, Saha S, et al. Preparation and evaluation of a new radiopharmaceutical for radiosynovectomy, ¹¹¹Ag-labelled hydroxyapatite (HA) particles. *Appl Radiat Isot* 2008; 66: 334-339.
- Clunie G, Fischer M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: BP12-BP16.
- Ponsard B, Srivastava SC, Mausner LF, et al. Production of ^{117m}Sn in the BR2 high-flux reactor. *Appl Radiat Isot* 2009; 67: 1158-1161.
- Lambert B, de Klerk JM. Clinical applications of ¹⁸⁸Re-labelled radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 223-229.
- O'Duffy EK, Clunie GP, Lui D, et al. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 554-558.
- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 48S-54S.
- Peters W, Lee P. Radiation necrosis overlying the ankle joint after injection with yttrium-90. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 542-543.
- Mäkelä OT, Lammi MJ, Uusitalo H, et al. Analysis of lapine cartilage matrix after radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 43-49.
- Mäkelä OT, Lammi MJ, Uusitalo H, et al. Effect of radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate on adult equine cartilage. *J Rheumatol* 2004; 31: 321-328.
- Gratz S, Göbel D, Behr TM, et al. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1242-1249.
- Manil L, Voisin P, Aubert B. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with Erbium-169 and Rhenium-186. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 405-416.
- van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, et al. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq colloidal ¹⁸⁶Rhenium-sulfide: Effect, leakage, and radiation considerations. *J Rheumatol* 2004; 31: 896-901.
- Grmek M, Milcinski M, Fettich J, et al. Assessment of radiation doses at haemophiliacs treated with radiosynoviorthesis with ¹⁸⁶Re colloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (Suppl. 2): S373.
- Badiavas K, Chatzopoulos D, Markou P. Radiation doses from patients undergoing yttrium-90 silicate knee radiosynovectomy. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 65-68.
- Markou P. Can hand radiation absorbed dose from radiosynovectomy be high? *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 191-194.
- Liepe K, Andreeff M, Wunderlich G, et al. Radiation protection in radiosynovectomy of the knee. *Health Phys* 2005; 89: 151-154.
- Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, et al. The genotoxic effects in lymphocyte cultures of children treated with radiosynovectomy by using yttrium-90 citrate colloid. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 393-399.
- Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (Suppl. 2): 50-53.
- Vuorela J, Sokka T, Pukkala E, et al. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 251-253.
- van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, et al. Radiation synovectomy with (⁹⁰)Yttrium, (¹⁸⁶)Rhenium and (¹⁶⁹)Erbium: a systematic literature review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 130-139.
- Rampon S, Bussiere JZ, Prim P, et al. Synoviorthese par les radioisotopes. *Rhumatologie* 1976; 6: 123-135.
- Farahati J, Schulz G, Wendler J. Multivariate analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 114-119.
- Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 683-688.
- Rozeboom S, Dörr U, Bihl H. Radiosynovectomy for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow joint. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 91-97.
- Tebib JG, Manil LM, Mödder G, et al. Better results with rhenium-186 radiosynoviorthesis than with cortivazol in rheumatoid arthritis (RA): a two-year follow-up randomized controlled multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 609-616.
- Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, et al. Chronic polyarthritis and radiosynoviorthesis: a prospective, controlled study of injection therapy with erbium 169 and rhenium 186. *Z Rheumatol* 1997; 56: 207-213.
- Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1113-1127.
- Troise Rioda W, Nervetti A, Mgoletii G, Adorni G. Knee radiosynovectomy with ⁹⁰Y in patients with rheumatoid arthritis: our experiences. *Reumatismo* 2008; 60: 206-211.
- Kröger S, Sawula JA, Klutmann S, et al. Efficacy of radiation synovectomy in degenerative inflammatory and chronic inflammatory joint diseases. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 279-284.
- Kampen WU, Brenner W, Kroeger S, et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 239-246.
- Clunie G, Ell PJ. A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 970-976.
- Farahati J, Schulz G, Wendler J, et al. Multivariate analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 114-119.
- Rau H, Lohmann K, Franke C. Multicenter study of radiosynoviorthesis: clinical outcome in osteoarthritis and other disorders with concomitant synovitis in comparison with rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 57-62.

38. Fernandez-Pallazi F, de Bosch NB, de Vargas AF. Radioactive synovectomy in haemophilic haemarthrosis. Follow-up of fifty cases. *Scand J Haematol* 1984; 33: 291-300.
39. Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, et al. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 392: 409-417.
40. Molho P, Verrier P, Stieltjes N. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 1999; 5: 115-123.
41. Grmek M, Milcinski M, Fettich J, et al. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis – Slovenian experience. *Cancer Biother Radio* 2005; 20: 338-343.
42. Türkmen C, Zülflkar B, Taşer O, et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 363-370.
43. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, et al. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 548-550.
44. Nassar WA, Bassiony AA, Elghazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. *HSS J* 2009; 5: 19-23.
45. Kat S, Kutz R, Elbracht T, et al. Radiosynovectomy in pigmented villonodular synovitis. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 209-213.
46. Cayla J, Huchet B, Rondier J, et al. Hemarthrosis of articular chondrocalcinosis. A propos of 28 cases. Importance of treatment by isotopic synoviorthesis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1982; 49: 281-285.
47. Erselcan T, Bulut O, Bulut S, et al. Lipoma arborescens; successfully treated by yttrium-90 radiosynovectomy. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 593-596.