

# RADIONUKLIDOVÁ DIAGNOSTIKA A TERAPIE TUMORŮ DĚTSKÉHO VĚKU

## RADIONUCLIDE IMAGING AND TREATMENT OF CHILDHOOD MALIGNANCY

KŘÍŽOVÁ H., VLČEK P.

KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY A ENDOKRINOLOGIE, UK 2.LF A FN V MOTOLE, PRAHA

**Souhrn:** Nukleární medicína hraje po dlouhou řadu let důležitou roli v diagnostice dětských pacientů s nádorovým onemocněním. Scintigrafické metody oproti anatomickým zobrazovacím metodám, jako je CT, sonografie a NMR, podávají navíc informaci funkční. Scintigrafie může být využita v iničiálním stagingu onemocnění, při hodnocení efektu léčby, detekci recidivy onemocnění a komplikací onkologické léčby. Radiofarmaka mohou být užita také terapeuticky. V článku jsou uvedena jednotlivá radiofarmaka využívaná v dětské onkologické diagnostice a terapii.

**Abstract:** Nuclear medicine plays an important role in the management of childhood malignancy, particularly in the solid tumours. Scintigraphy is a complementary investigation to other radiological techniques which adds the functional information to the anatomical investigations such as CT, MRI and ultrasound. Scintigraphy can be used in the initial diagnosis and staging, assessment of tumour response to treatment, detection of recurrence and the diagnosis of complications of cancer treatment. Radionuclides are also used in selected malignancies in treatment. This article discusses the radiopharmaceuticals which can be used for the radionuclide diagnostics and therapy in pediatric oncology.

Nukleární medicína hraje již po dlouhou řadu let důležitou roli v diagnostice dětských pacientů s nádorovým onemocněním, zejména solidními tumory. Scintigrafické metody představují komplementární vyšetření k ostatním zobrazovacím metodám a na rozdíl od anatomických zobrazovacích metod podávají informaci funkční. S dostupností nových gamakamer se při nádorové diagnostice v současné době většinou provádějí celotělová vyšetření, která jsou podle potřeby doplněna tomografií zájmové oblasti (SPET-single photon emission tomography). Součástí nukleární medicíny se stala i pozitronová emisní tomografie (PET), již je věnována samostatná kapitola.

Při scintigrafickém zobrazení nádorové tkáně je využívána řada mechanismů. Vedle radiofarmak s nespecifickou akumulací (např. scintigrafie skeletu pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  MDP,  $^{201}\text{Tl}$ -chlorid,  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI - methoxyisobutylysonitril,  $^{67}\text{Ga}$ -citrát) je možné pro diagnostické či terapeutické účely aplikovat radiofarmaka nádorově specifická. Příkladem může být  $\text{Na}^{131}\text{I}$  využívaný již několik desetiletí v diagnostice a terapii diferencovaného karcinomu štítné žlázy,  $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$  MIBG a  $^{111}\text{In}$ -pentetotrid.

Nejčastěji prováděným scintigrafickým vyšetřením v dětské onkologické diagnostice je **scintigrafie skeletu**. Vyšetření je indikované k vyhledávání vzdálených kostních metastáz u pacientů s primárními maligními kostními tumory a u tumorů extraskeletálních, které do kostí metastázuji. Senzitivita v detekci kostních metastáz se pohybuje kolem 95 % a pozitivní nález může předcházet až o několik měsíců RTG pozitivitu. S určitými omezeními je scintigrafie skeletu využívána k hodnocení efektu léčby, především chemoterapie. Na podkladě scintigrafického vyšetření je možné vybrat vhodné místo k provedení doplňujícího punkčního či bioptického vyšetření, plánovat pole před zevní aktinoterapií nebo posoudit recidivu onemocnění. S rozvojem nových zobrazovacích metod role scintigrafie skeletu v onkologické diagnostice klesá. Její hlavní výhodou však i nadále zůstává dostupnost, přiměřená cena, vysoká senzitivita a možnost vyšetřit v rámci jedné aplikace radiofarmaka celý skelet. Hlavní limitací je nízká specifita.

**MIBG** je syntetický analog guanethidinu a norepinefrinu, který se specificky akumuluje v nádorech neuroektodermového původu. Ve značení s  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  se v dětské onkologii uplatňuje

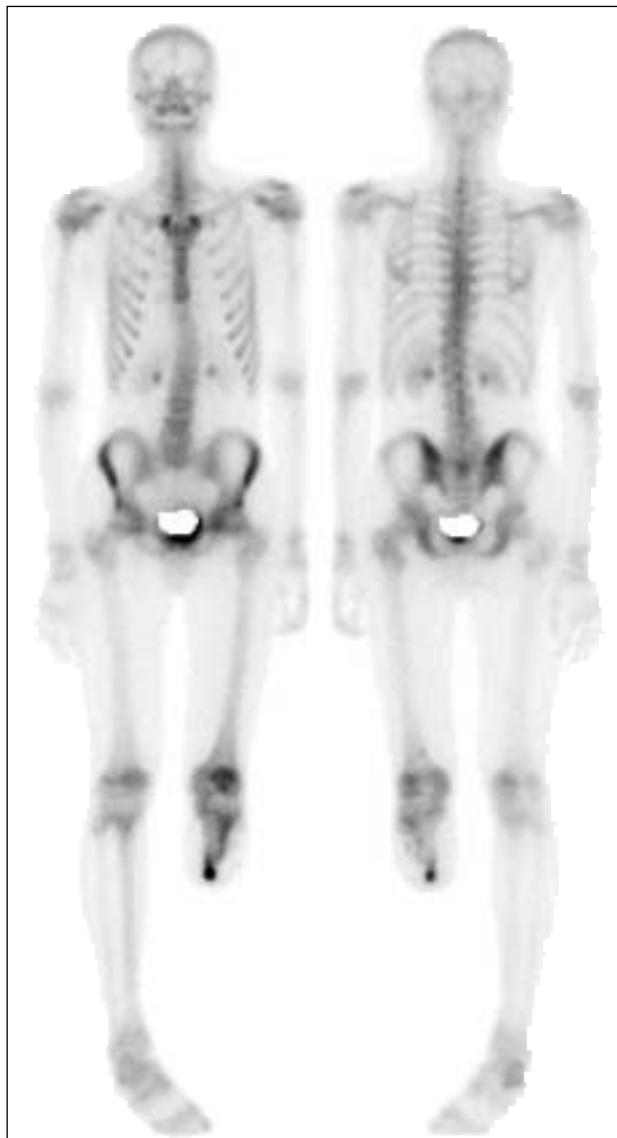
zejména v diagnostice neuroblastomu. Význam má v počátečním stagingu onemocnění, hodnocení efektu léčby, dále pro časnou detekci recidivy a relapsu onemocnění (4). U pacientů se suspektním feochromocytomem je indikován pro vyhledávání extraadrenálního feochromocytomu, metastáz maligního feochromocytomu a v diagnostice pooperačního residua (2). Vyšetření lze využít k vyhledávání metastáz nebo recidivy u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy (MTC), kteří mají po totální tyroidektomii zvýšenou hladinu kalcitoninu a k vyhledávání ložisek karcinoidu. Specifita vyšetření se blíží 100%, senzitivita je u neuroblastomu 90 - 95 %, feochromocytomu 81 - 96 %, MTC 25 - 30 % a karcinoidu kolem 50 % (3,4,5).

**$^{111}\text{In}$  Pentetotrid (preparát OctreoScan®)** je somatostatinnový analog, který se ve tkáních váže na somatostatinnové receptory, zejména typu 2 a 5. V dětské onkologii může být vyšetření indikováno k lokalizační diagnostice karcinoidu, kde se senzitivita pohybuje kolem 80-100 % (1), dále i v diagnostice některých vzácných tumorů dětského věku, např. GIT sekrečních tumorů a MTC. Ve světě byl užit u malého počtu pacientů s neuroblastomem (2).

**$^{201}\text{Tl}$ -chlorid** je na některých pracovištích využíván k neinvazivnímu hodnocení efektu léčby u osteosarkomu nebo v diagnostice např. tumorů měkkých tkání, kostí, plic, mozku a štítné žlázy, v posledních letech je však nahrazován  **$^{99m}\text{Tc}$  MIBI**. Do budoucna se předpokládá, že se  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI bude uplatňovat v predikci rezistence nádorových buněk na chemoterapii.  **$^{67}\text{Ga}$ -citrát** je stále využíván na některých pracovištích zejména u pacientů s lymfomem (2,4). Imunoscintigrafie hraje u dětských pacientů přes mnohaletý intenzivní výzkum zatím pouze limitovanou roli v diagnostice neuroblastomu (např.  $^{131}\text{I}$ -MoAb 3F8).

Scintigrafické metody mohou být využity k posouzení funkce řady orgánů před a v průběhu chemoterapie a napomoci diagnostikovat lékovou nebo radiačně indukovanou orgánovou toxicitu. V dětské onkologii se nejčastěji uplatňuje stanovení clearance  $^{51}\text{Cr}$  EDTA nebo  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA jako ukazatele glomerulární filtrace, kardiotoxicita může být monitorována hodnocením ejekční frakce levé komory v rámci ventikulografie. Základem **radionuklidové terapie** je selektivní vychytávání a prolouvaná retence radiofarmaka v nádorové tkáni, která

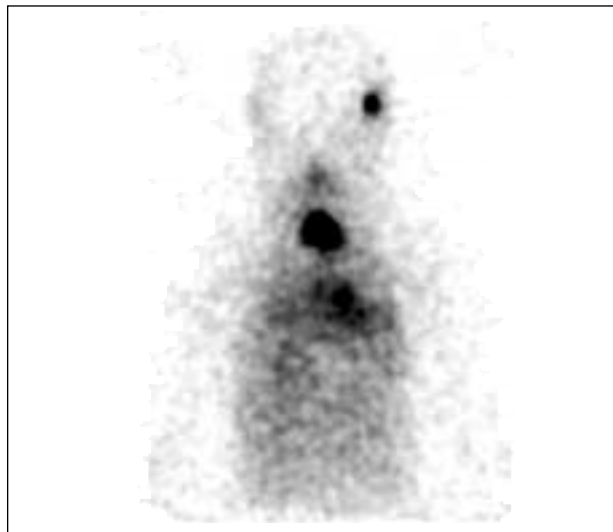
Obr. 1: Scintigrafie skeletu pomocí  $^{99m}\text{Tc}$  MDP. 20-letý pacient s recidivou osteosarkomu v pahýlu levé tibie.



Obr. 2.:  $^{123}\text{I}$  MIBG scintigrafie u 6-letého pacienta s neuroblastomem prokazuje metastázy v kalvě, páteři a obou ramenou.



Obr. 3.:  $\text{Na}^{131}\text{I}$  scintigrafie u 5-letého pacienta s diferencovaným karcinomem štítné žlázy. Zobrazuje se akumulace ve zbytku štítné žlázy, plicní metastatický proces a metastáza vlevo v kalvě.



vede k jejímu cílenému ozáření při současném minimálním poškození okolní zdravé tkáně. Ve srovnání se zevním ozářením a chemoterapií je radionuklidová terapie méně invazivní a pacienty lépe tolerována. V dlouhodobém hodnocení je sdružena s nižším rizikem leukemie a sekundárních malignit než chemoterapie a zevní radioterapie.

**$^{131}\text{I}$  MIBG terapii** provádíme na svém pracovišti u pacientů s neuroblastomem od roku 1997. Nezbytným předpokladem k jejímu provedení je pozitivní diagnostická scintigrafie. Indikováni jsou pacienti vysokého rizika s přetrvávající reziduální chorobou po ukončení komplexní terapie, eventuálně s novou aktivitou po autologní transplantaci kostní dřeně. Vyšetření může být indikováno také jako metoda 2. volby v indukční fázi léčby (při nedostatečné odpovědi na chemoterapii) (3). Nejzávažnější komplikací léčby je hematologická toxicita, zejména u pacientů s infiltrací kostní dřeně.  $^{131}\text{I}$  MIBG je možné kombinovat s hyperbarickou oxygenoterapií (6), chemoterapií (8) či provést jako první krok terapie u neuroblastomu pokročilého stadia (7).

**Paliativní terapie kostních metastáz** je indikována k tišení bolesti u pacientů s kostním metastatickým procesem, u kterých byla při předchozí scintigrafii skeletu prokázána pozitivní akumulace osteotropního radiofarmaka v metastázách. Na

svém pracovišti jsme několika dětským pacientům aplikovali  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (ethylendiamintetrametylenfosfonová kyselina). Očekávaný terapeutický efekt by vždy měl převýšit riziko radiační zátěže. Podle současné legislativy lze v naší republice provádět terapii i ambulantně.

**Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy radiojodem  $^{131}\text{I}$  u dětí** je typicky interdisciplinární a záleží na těsné spolupráci dětského endokrinologa, chirurga a odborníka

pro nukleární medicínu. I když základním opatřením při léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy typu T2 a dále (u mikrokarcinomů další onkologická léčba není nutná) je provedení oboustranné **totální tyreoidektomie (TTE)**, přesto u 95% nemocných nalézáme zbytky tyroidální tkáně při sonografickém či scintigrafickém vyšetření (9). Mnozí chirurgové se obávají radikálních výkonů pro množství případných komplikací - především parézy n. laryngeus recurrens - a uchylují se k výkonům méně radikálním. Karcinomy štítné žlázy u dětí jsou převážně papilární struktury, jsou dobře diferencované a ochotně akumulují radiojód (10). Poměrně častým nálezem v době stanovení diagnózy je výskyt plicích metastáz, prognóza onemocnění je však velmi dobrá. V odstupu 6-8 týdnů od chirurgického výkonu je již pacient v dostatečně hluboké hypotyreóze (TSHs bývá obvykle kolem 100 mIU/l), tak aby mohl podstoupit na pracovišti nukleární medicíny akumulací test s radiojódem  $^{131}\text{I}$ , kterým je zjištěna velikost reziduí tyroidální tkáně (11,12,13). Odstranění zbytkové tkáně štítné žlázy (tzv. tyreoablace) je realizována **terapeutickou dávkou radiojódů  $^{131}\text{I}$**  za přísného dodržování všech bezpečnostních radiohygienických norem dle Ato-

mového zákona. Výhoda podání radiojódů  $^{131}\text{I}$  spočívá v tom, že jde o smíšený  $\beta$  a  $\gamma$  zářič, který umožňuje jak provést scintigrafické vyšetření, tak i vlastní léčbu  $\beta$  korpuskulární složkou. K verifikaci úspěšnosti tyreoablace se provádí 4.-7. den po léčbě tzv. *postterapeutická scintigrafie*, která nám odhalí případné lokální či vzdálené metastázy. Po léčbě radiojódem je nemocným nasazena **supresní léčba tyroidálními hormony** (TSH < 0,03 mIU/l). Nezbytná je **doživotní dispenzarizace** nemocných s pravidelnými kontrolami klinickými, sonografickými a laboratorními (hladiny nádorových markerů!). Při podezření z recidivy nádorového postižení je nezbytné nemocného znovu podrobně scintigraficky vyšetřit v hypotyreóze. Hodnocení pětiletého přežívání nemocných s karcinomem štítné žlázy nemá takový význam jako u jiných malignit. Obvykle u tohoto nádoru hodnotíme přežití až v odstupu 20 a více let. Podle výsledků z motolského pracoviště 40ti leté přežití u nemocných s papilárním karcinomem činí kolem 85%, u forem folikulárních 50%. Na takto optimistických výsledcích se jistě podílí nezbytná dispenzarizace, která odhalí recidivy v odstupu 30 i více let od doby stanovení diagnózy (12).

#### Literatura

1. Aktolun C., Tauxe W.N.: Nuclear Oncology. Springer-Verlag, 1999. 456 s.
2. Miller J.H., Gelfand M.J.: Pediatric nuclear imaging. W.B. Saunders Company, 1994.
3. Staňková J., Kavan P., Křížová H., Hefmanská J., Došel P., Sázal M.:  $^{131}\text{I}$  meta-iodobenzylguanidine in combination with hyperbaric oxygen therapy in the treatment of prognostically high-risk forms of neuroblastoma. Čas Lék Česk 2001 Jan 19;140(1):13-7.
4. Treves S.T.: Pediatric Nuclear Medicine. Springer, 1995.
5. Hoefnagel C.A., Hartog Jager F.C.A., Taal B.G., Abeling N.G.G.M., Engelsman E.E.: The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. Eur. J. of Nucl. Med., 1987, Vol 13., str. 187-191.
6. Voute P.A., Kleij A.J. van der, Kraker J.D.: Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV, European Journal of Cancer, 1995 Vol. 31A, No. 4, str. 596-600.
7. Kraker J.D., Hoefnagel C.A., Caron H.: First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma, E.J. of Cancer, 1995, Vol. 31A, No. 4, str. 600-2
8. Mastrangelo R., Tornesello A., Lasorella A., Iavarone A., Mastrangelo S., Riccardi R.: Optimal use of the  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. J-Neuro-Oncol., 31, 1997, str.153-158
9. Dvořák J., Neumann J.: Chirurgická léčba karcinomu štítné žlázy. Čas Lék Čes, 1995, 134, s. 374 - 377
10. Límanová Z., Němec J., Zamrazil V.: Nemoci štítné žlázy - diagnostika a terapie. Galén, Praha, 1995
11. Schlumberger M., Pacini F.: Thyroid tumors. Nucleon, Paris, 1999, s. 317
12. Vlček P., Neumann J.: Karcinom štítné žlázy, pooperační sledování nemocných. Maxdorf Praha, 2002, s. 218
13. Waxmann A., Ramanna L., Chapman N., Chapman D., Brachman M., Tanasescu D. a kol.: The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation. J Nucl Med, 1981, 25, s. 861-865.