

## Nuklearnomedicinska diagnostika neuroendokrinih tumorjev

Ivana Žagar

### Uvod

Med najpogostejše tumorje neuroektoderma spadajo feokromocitom, paragangliom, nevroblastom, maligni melanom in drobnocelični karcinom pljuč, med manj pogoste tumorje pa medularni karcinom ščitnice, APUD-omi, Schwanom, hemodektom in tumor Merkelovih celic. Čeprav se med seboj zelo razlikujejo po klinični sliki, mestu in histologiji, vsi izhajajo iz istega embrionalnega tkiva, ki se obojestransko razvija vzdolž nevrnalne cevi – nevralnega grebena. Ta z migracijo in diferenciacijo celic tvori sredico nadledvičnic, spinalne ganglije, simpatične ganglije, paraganglije, kromafina telesca, APUD-celice, melanoblaste in leptomeninge. Večina tumorjev iz teh tkiv je sekretorno aktivnih. Simptomi in znaki bolezni so odvisni od mesta in velikosti primarnega tumorja, mesta in hitrosti zasevanja ter sekrecijske aktivnosti tumorja (izločanja kateholaminov, serotonina, 5-HIAA, tireokalcitonina, ACTH, vazoaktivnega intestinalnega peptida ali drugih biološko aktivnih aminopeptidov). Poseben problem in izziv pri diagnostiki tumorjev neuroektoderma predstavljata pojavnost simpatokromafinega tkiva vse od lobanjske baze pa do mehurja, eno- ali obojestransko, na enem ali več mestih istočasno in pojavnost feokromocitoma v avtosomno dominantno dednih sindromih multiplih endokrinih neoplazij (MEN I, MEN IIa, MEN IIb).

Namen nuklearnomedicinskih scintigrafskih preiskav kot metod neinvazivne slikovne funkcijske diagnostike pri bolnikih s tumorji neuroektoderma je:

- diferencialna diagnostika z drugimi, nenevroektodernimi tumorji,
- zamejitve bolezni: pred operacijo primarnega tumorja in po njej, po kemoterapiji, za izločitev subkliničnega recidiva ali v primeru kliničnega suma na recidiv,
- načrtovanje zdravljenja s primernim radiofarmakom.

Specifični radiofarmaki, ki jih rutinsko uporabljamo v scintigrafski diagnostiki tumorjev neuroektoderma, so:

- z radioaktivnim jodom ( $^{123}\text{I}$  ali  $^{131}\text{I}$ ) označeni metajodobenzilguanidin ( $^{123}\text{I}$ -mIBG,  $^{131}\text{I}$ -mIBG),
- z indijem ( $^{111}\text{In}$ ) označeni pentetreotid ( $^{111}\text{In}$  DTPA-D-Phe, OctreoScan<sup>®</sup>) in
- z tehnejem ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) označeni pentavalentni alkalni kompleks dimerkaptosukcinata ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA).

### Kemična struktura, vezava in privzem radiofarmakov, običajne indikacije

$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -mIBG, ki so ga sintetizirali s kombiniranjem benzilne skupine bretilija in guanidinske skupine

gvantidina, je po kemični strukturi in farmakokinetiki podoben noradrenalinu. V simpatokromafinih celicah adrenergičnega sistema in v celicah večine neuroendokrinih tumorjev se z mehanizmom aktivnega privzema kopiči v vezikulah in adrenergičnih granulah v citoplazmi. Zaradi svojih lastnosti se v rutinski scintigrafski diagnostiki uporablja že od leta 1981, za zdravljenje tumorjev neuroektoderma pa so ga prvič uporabili leta 1984. Najpogostejše indikacije za scintigrafijo z označenim mIBG so feokromocitom, nevroblastom, paragangliom, manj pogoste pa medularni karcinom ščitnice (MCT), ganglionevrom, karcinoid in drugi APUD-omi (1–4).

$^{111}\text{In}$ -pentetreotid (OctreoScan<sup>®</sup>) je konjugat oktreetida, oktapeptidni somatostatinski analog, ki se veže na somatostatinske receptorje (največ na SSTR2- in SSTR5-podtype receptorjev) in koncentriira v neuroendokrinih in nekaterih neneuroendokrinih tumorjih, ki imajo somatostatinske receptorje. V celice pride z endocitozo  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid-receptorskega kompleksa, ki ji sledi disociacija radiofarmaka (ki ostane v lisosomih) od receptorja (ki se reciklira na celični membrani). Tumorji neuroektoderma, ki jih lahko prikažemo z označenim pentetreotidom, so: 1) tumorji sredice nadledvičnic (feokromocitom, nevroblastom, ganglionevrom), 2) paragangliom, 3) gastroenteropankreatični (GEP) tumorji, npr. gastrinom, inzulinom, glukagonom, VIPom (intestinalni tumor, ki izloča vazoaktivni polipeptid), 4) karcinoidni tumorji, 5) medularni karcinom ščitnice, 6) kožni tumor Merkelovih celic, 7) adenomi hipofize in 8) mikrocelularni karcinom pljuč.

Poleg zamejitve bolezni in sledenja bolnikov z znano boleznijo za določitev njenega morebitnega relapsa želimo s scintigrafijo s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom določiti tudi receptorski status tumorja: le pri bolnikih s somatostatinske receptor pozitivnim tumorjem (ta kopiči  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid) je zdravljenje z neoznačenimi ali s primernim radionuklidom (na primer z  $^{90}\text{Y}$ ) označenimi peptidnimi analogi smiselna. Scintigrafsko lahko ocenjujemo tudi učinek tega zdravljenja.

Za načrtovanje in interpretacijo izvidov scintigrafije s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom so pomembni podatki o tipu sumljivega ali znanega tumorja, o njegovi sekretorni (hormonski) aktivnosti, koncentraciji specifičnih tumorskih označevalcev, o izvidih drugih slikovnodiaagnostičnih preiskav ter o predhodnih operacijah, kemoterapiji, obsevanju ali zdravljenju z analogi somatostatina (5).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA vsebuje jedro  $\text{TcO}_4^{3-}$ , ki je strukturno podobno ortofosfatnemu ionu. Mehanizem kopičenja v

parafolikularnih (C) celicah medularnega karcinoma ščitnice (MCT) je verjetno nespecifičen in še ni popolnoma razjasnjen. Scintigrafija s pentavalentnim DMSA je primerna za potrditev kliničnega suma na MCT, za sledenje bolezni po radikalni operaciji, radio- in kemoterapiji ter v primeru kliničnega suma, da bo gre za recidiv MCT (6).

Kontraindikaciji za scintigrafske preiskave sta nosečnost in dojenje.

### Biodistribucija radiofarmakov

Normalna porazdelitev označenega *mIBG* po intravenski aplikaciji je v srčni mišici, jetrih, vranici, sredici normalnih nadledvičnih žlez (bolj 123-I-*mIBG*, kot 131-I-*mIBG*), različno intenzivno pa tudi v skeletnih mišicah, nosni sluznici, pljučih, sečilih, črevesju in žolčniku). Izloča se skozi ledvice, skoraj brez presnavljanja, pretežno z glomerulsko filtracijo (1, 4).

*111-In-pentetreotid* se po intravenski injekciji hitro izloči iz krvnega prostora. Normalno se kopiči v hipofizi, ščitnici, jetrih, vranici, ledvicah, mehurju in občasno v žolčniku. Aktivnosti v črevesju štiri ure po aplikaciji običajno ni videti, lahko pa se pojavi po 24 urah, zato so za razjasnitev te aktivnosti včasih potrebni tudi 48-urni posnetki (5).

Normalna porazdelitev *99mTc(V)-DMSA* je dve uri po aplikaciji vidna v krvnem prostoru srca, jeter, vranice, v ledvicah, nakazano pa tudi v nosni sluznici, v dojkah in skeletu (6, 7).

### Fizikalne lastnosti in sevalna dozimetrija

Fizikalne lastnosti radionuklidov, ki jih uporabljamo za scintigrafijo tumorjev neuroektoderma, so primerjalno prikazane v tabeli 1. Doze radiofarmaka, ki so v skladu s protokoli Evropskega združenja za nuklearno medicino, prilagodimo bolnikovi starosti (4, 5).

**Tabela 1:** Fizikalne lastnosti radionuklidov, ki jih uporabljamo pri scintigrafiji neuroendokrinih tumorjev.

radionuklid	farmak	razpolovni čas	E $\gamma$ (KeV)	E $\beta$ (KeV)
<b>123-I</b>	<i>mIBG</i>	13 ur	159	
<b>131-I</b>	<i>mIBG</i>	8,04 dneva	364, 337, 284	610
<b>99mTc</b>	(V)-DMSA	6 ur	140	
<b>111-In</b>	pentetreotid	2,8 dneva	173, 247	

Absorbirane doze radioaktivnosti za radiofarmake, ki se najpogosteje uporabljajo v diagnostiki neuroendokrinih tumorjev, so primerjalno prikazane v tabeli 2.

### Potek scintigrafskih preiskav

#### Scintigrafija z radionuklidno označenim *mIBG*

*Priprava* bolnika obsega:

- preprečevanje radiacijske okvare ščitnice (kot posledice kopičenja prostega 131-I) s kalijevim jodidom, ki ga bolniki začnejo jemati dva dni pred aplikacijo radiofarmaka, med preiskavo in dva dni po njej;

**Tabela 2:** Absorbirane doze (v MGy/MBq) najpogosteje uporabljenih radiofarmakov za diagnostiko neuroendokrinih tumorjev.

organ	131-I- <i>mIBG</i>			123-I- <i>mIBG</i>			111-In - pentetreotid
	odrasli	5 let	1 leto	odrasli	5 let	1 leto	odrasli
ledvica	0,12		0,51	0,014	0,04	0,06	0,45
jetra	0,83	4,5	6,9	0,07	0,19	0,34	0,07
vranica	0,49	1,7	3,2	0,02	0,06	0,12	0,32
gonade	0,06	0,2	0,4	0,007	0,02		0,02
k. mozeg	0,067	0,19	0,35	0,009	0,025	0,045	0,02
s. mehur	0,59	1,7	3,3	0,07	0,19	0,35	0,18
ščitnica	0,05	0,18	0,35	0,004	0,17	0,31	0,04
sred. n. ž.	0,17	0,45	0,69	0,01	0,03	0,05	
slinavke	0,23	0,51	0,75	0,017	0,045	0,07	
srčna mišica			1,8	0,012	0,03	0,056	
c. telo	0,3						
Efektivna ekvivalentna doza (mSv/MBq)							
	0,2	0,61	1,1	0,018	0,05	0,09	0,08

- prenehanje jemanja oziroma zamenjavo vseh zdravil, ki motijo specifično kopičenje *mIBG* (labetalol, rezerpin, kalcijski blokatorji, triciklični antidepresivi, simpatikomimetiki, betaadrenergični blokatorji, fenotizini, tioksantini, butirofenoni), vsaj 14 dni pred preiskavo in med njo – hipertenzivni bolniki lahko jemljejo le propranolol;
- praznjenje mehurja pred snemanjem.

Možne stranske, s kateholaminskim mehanizmom posredovane učinke *mIBG* preprečimo s *počasno* (najmanj 5-minutno) injekcijo radiofarmaka, med katero ves čas spremljamo bolnikov krvni tlak (RR).

*Scintigrame celega telesa* z 123-I-*mIBG* posnamemo štiri ure in 20–24 ur, z 131-I-*mIBG* pa 48 ali 72 ur po aplikaciji. Nastavitve kamere gama pri tem prilagodimo fizikalnim lastnostim izotopa. Zaradi fizikalnih lastnosti 123-I (gama-sevalec s kratko razpolovno dobo, nizko energijo sevanja) je tako označen *mIBG* primernejši za planarno in za tomografsko slikanje (SPECT-enofotonska izsevalna tomografija) ter v pediatriji. SPECT uporabljamo predvsem za natančnejšo lokalizacijo manjših, *mIBG*-avidnih tumorjev tik ob kateremkoli mestu fiziološkega kopičenja radiofarmaka (v prsnem košu, trebuhu ali medenici) (4).

#### Scintigrafija s 111-In-pentetreotidom

*Priprava* bolnika obsega:

- prenehanje zdravljenja z analogi somatostatina en teden ali pa vsaj en dan pred preiskavo, ob čemer je treba spremljati klinično sliko;
- primerno hidracijo bolnika pred aplikacijo radiofarmaka in vsaj dan po njej, da bi se zmanjšala izpostavljenost sevanju;
- če je tumor v trebuhu, je potrebno peroralno jemanje odvajal, ki jih bolnik zaužije večer pred aplikacijo radiofarmaka in večer po njej;
- praznjenje mehurja pred snemanjem.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na inzulinom, mora biti zaradi potencialne možnosti, da se povzroči huda hipoglikemija, pred aplikacijo radiofarmaka pripravljena intravenozna infuzija glukoze.

*Scintigrame celega telesa* posnamemo 4 in 24 ur, po potrebi 48 ur po aplikaciji  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida. Optimalni čas za določanje mesta tumorja je 24 ur po injekciji. Dodatne ciljane planarne ali SPECT-posnetke naredimo glede na klinične indikacije in podatke. Če je le mogoče, s cintigrame pregledujemo skupaj z drugimi slikovnimi anatomskimi posnetki, po možnosti s fuzijo slik (npr. CT, MRI). Trodimenzionalni posnetki in kinopredstavitve pri tem lahko veliko pomagajo (5).

#### Scintigrafija z $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA

Priprava bolnika obsega:

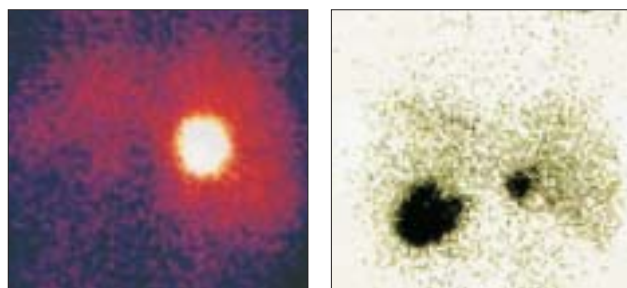
- primerno hidracijo;
- aplikacijo diuretika (lasixa) neposredno pred aplikacijo radiofarmaka – s tem zmanjšamo fiziološko, nespecifično kopičenje radiofarmaka v ledvicah in sevalno obremenitev;
- praznjenje mehurja pred snemanjem.

Scintigrame celega telesa posnamemo 2 do 3 ure po injekciji označenega alkalnega DMSA. Dodatni ciljnani planarni ali SPECT-posnetki so indicirani glede na klinične podatke, predvsem za natančnejšo opredelitev razsežnosti primarnega MCT in odkrivanje manjših zasevkov le-tega v mediastinumu (6, 7).

#### Klinične izkušnje

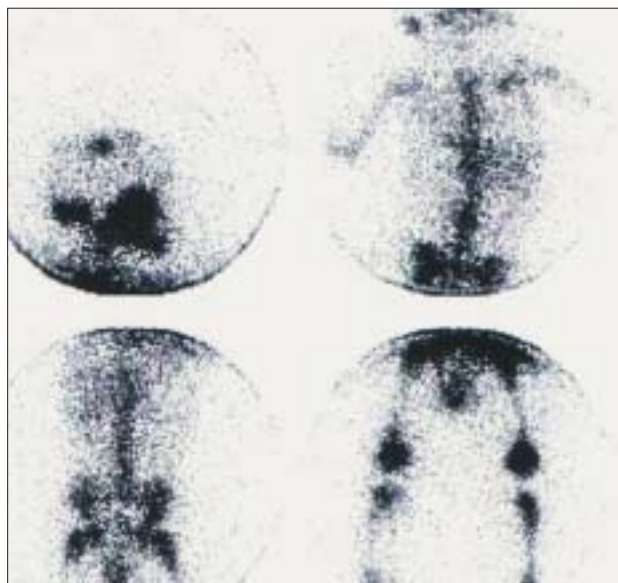
Scintigrafsko neuroendokrine tumorje na posnetkih telesa prepoznamo kot fokalno, nefiziološko, različno intenzivno kopičenje radiofarmaka.

Prizvem  $^{123}\text{I}$ -mIBG,  $^{131}\text{I}$ -mIBG odkriva benigne (slika 1 a, b) in primarne maligne tumorje ter njihove



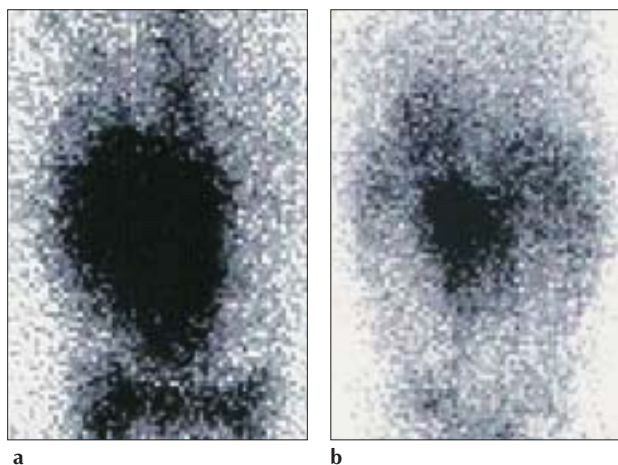
**a** **Slika 1.** Scintigram s  $^{131}\text{I}$ -mIBG: a) feokromocitom desne nadledvičnice, b) obojestranski intraadrenalni feokromocitom.

zasevke. Intenziteta kopičenja mIBG ni vedno soodvisna s stopnjo diferenciranosti tumorja (maturacija neuroblastoma, na primer, poteka brez kakršnihkoli sprememb v kopičenju mIBG). Patološko kopičenje v skeletu je zaradi zasevkov v kosti in/ali v kostni mozeg lahko fokalno ali difuzno (slika 2). Intenziteta kopičenja v srčni mišici je običajno v obratnem sorazmerju s presnovno aktivnostjo tumorjev ali njihovim razsojem



**Slika 2.** Scintigram s  $^{131}\text{I}$ -mIBG – Nevroblastom, stadij IV, z infiltracijo kostnega mozga – vidno je difuzno, intenzivno kopičenje radiofarmaka v aksialnem skeletu in kalvariji.

(slika 3 a, b). Viri napak, ki so vzrok »lažno negativnih« izvidov, so lahko: 1) fizikalni: omejena občutljivost kamere gama za odkrivanje majhnih lezij; 2) anatomski: ena ali več drobnih lezij ob velikem primarnem tumorju, velikem zasevku ali tkivu z intenzivnim fiziološkim kopičenjem



**a** **Slika 3.** Scintigram s  $^{131}\text{I}$ -mIBG (PA) pri 4-letnem otroku z neuroblastomom, stadij IV: a) veliki primarni tumor v levem hemiabdomnu, difuzno patološko kopičenje v torakalni hrbtenici in medenici – infiltracija kostnega mozga, kopičenja v srčni mišici ni; b) kontrolni posnetek, po 6-mesečni kemoterapiji: primarni tumor se je zmanjšal, komaj nakazano kopičenje v kosteh, vidno pa je fiziološko kopičenje v srčni mišici.

radiofarmaka; 3) patofiziološki: neenakomerna razporeditev celic z različno kapaciteto kopičenja, farmakološka zavora privzema mIBG ali ishemična nekroza v tumorju. »Lažno pozitivni« izvidi so lahko posledica: 1) kontaminacije, 2) povečanja kontralateralne nadledvičnice po enostranski adrenaletomiji, 3) kopičenja radiofarmaka v razširjenem

votlem sistemu ledvic, 4) nespecifičnega kopičenja zaradi bolezenskega procesa v jetrih, črevesju ali sečnem mehurju.

### 111-In-pentetreotid

Multicentrično zbrani primerjalni podatki o diagnostičnih parametrih scintigrafij s 131-I-MIBG in s 111-In-pentetreotidom so za različne tumorje neuroektoderma prikazani v tabeli 3 (1–4, 7).

**Tabela 3:** Diagnostični parametri scintigrafij s 131-I-MIBG in 111-In-pentetreotidom pri različnih neuroendokrinih tumorjih.

tumor	131-I-MIBG		111-In-pentetreotid
	občutljivost	specifičnost	občutljivost
	(%)	(%)	(%)
feokromocitom	88–95	88–99	86–100
nevroblastom	88–96	88–100	89
paragangliom	89	-	97
MCT	31–56	-	60–70
karcinoid	44–71	-	86
gastrinom	-	-	71
endokrini Tu			
trebušne slinavke	51–71	-	51–100
mikrocel. Ca pljuč	15	-	95
Tu Merkelovih cel.	-	-	80
Tu hipofize	-	-	51–75

Z 92-odstotno občutljivostjo in skoraj 100-odstotno specifičnostjo je pri otrocih z *nevroblastomom* scintigrafija z mIBG še zmeraj najbolj občutljivejša metoda za odkrivanje, zamejitev in sledenje bolezni ter odkrivanje bolnikov, pri katerih bi bila aplikacija 131-I-MIBG terapevtsko učinkovita. Zaradi fiziološkega kopičenja 111-In-pentetreotida v ledvicah, jetrih in vranici je odkrivanje primarnega nevroblastoma in njegovih zasevkov v trebuhu s tem radiofarmakom nezanesljivo.

Pri bolnikih s *feokromocitomom*, *nevroblastomom in paragangliomom*, pri katerih občutljivost obeh scintigrafskih postopkov presega 85 %, ima preiskava s 111-In-pentetreotidom prednost pri odkrivanju primarnih tumorjev in zasevkov na nepričakovanih mestih (ekstraadrenalno), ki niso bila pregledana s CT ali MRI. Za odkrivanje tumorjev s primarno adrenalno lokalizacijo je zaradi intenzivnega kopičenja pentetreotida v ledvicah primernejša scintigrafija z označenim mIBG.

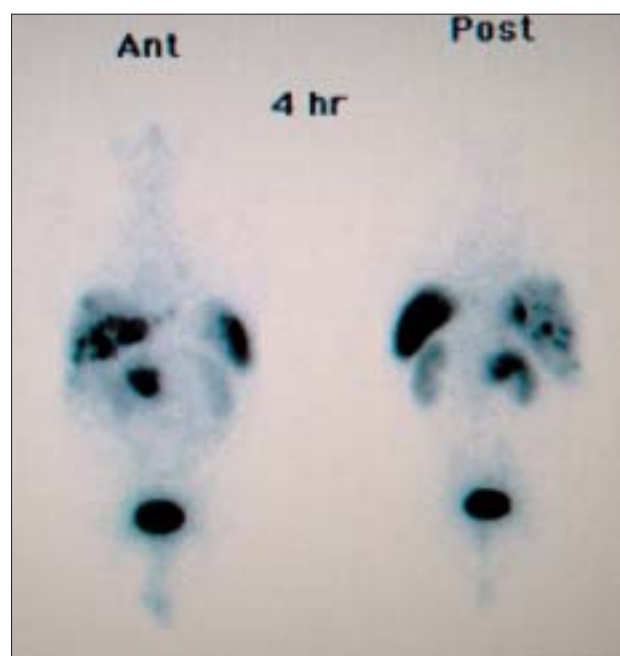
Povprečna občutljivost scintigrafije s 111-In-pentetreotidom za odkrivanje *karcinoida* je 86- do 95-odstotna, za ekstrahepatične tumorje, večje od enega centimetra, pa lahko presega 90 %. Ker intrahepatične lezije lahko kopičijo radiofarmak enako intenzivno kot okolni parehim, je občutljivost metode zanje nekoliko slabša – zato je treba narediti še tomoscintigrafske (SPECT) posnetke, tudi če na planarnih posnetkih ni patološkega kopičenja.

Občutljivost scintigrafije s 111-In-pentetreotidom za odkrivanje *tumorjev celic Langerhansovih otočkov trebušne slinavke* in tumorjev v prebavilih (GIT), ki izločajo peptidne hormone (vključno z gastrinomom, inzulinomom,

VIP-omom, glukagonomom) (slika 4) presega občutljivost scintigrafije z označenim mIBG in je 75–100 %. Izjema je inzulinom, kjer je zaradi



a



b

**Slika 4.** Neuroendokrini tumor trebušne slinavke: **a)** CT trebuha: 4 x 4,5 x 3 cm velik tumor v glavi trebušne slinavke; **b)** scintigram telesa s 111-In-pentetreotidom: jasno patološko kopičenje v glavi trebušne slinavke in v jetrih – primarni tumor in jetrni zasevki.

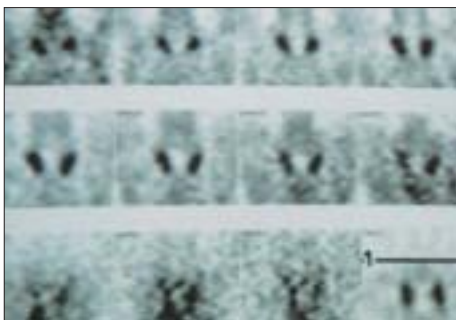
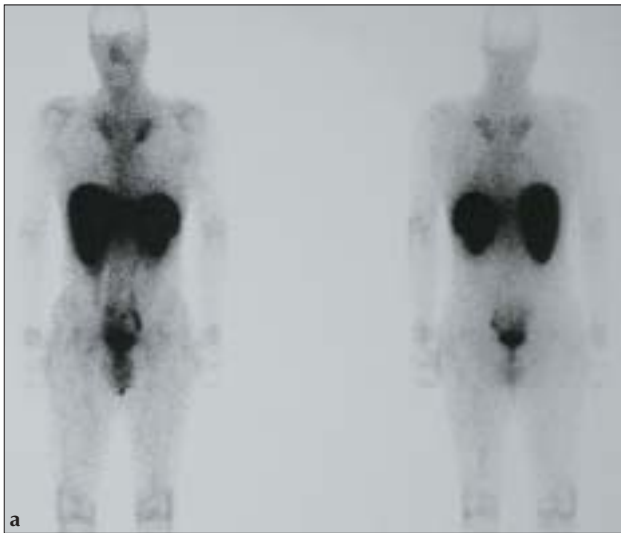
prisotnosti drugih podtipov somatostatinskih receptorjev (SSTR3) v tem tumorju lahko tudi samo 50–60 %.

Občutljivost je tudi pri *medularnem karcinomu ščitnice* slabša kot pri drugih tumorjih (65–70 %), kar je posledica izražanja podtipov receptorjev z manjšo afiniteto za 111-In-pentetreotid – zato je pri MCT posebno pomembna primerjava z drugimi metodami rutinske nuklearnomedicinske slikovne diagnostike (posnetki telesa z 99mTc(V)-DMSA, 99mTc-MIBI, označenim mIBG, označenimi protitelesi anti-CEA, posnetki skeleta z

osteotropnim radiofarmakom) in/ali z drugimi slikovnimi anatomskimi metodami (CT, MRI) (1–4, 7, 8).

Scintigrafsko lahko s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom zaznamo tudi druge, *nenevroendokrine tumorje*, kot so: astroцитom, benigni in maligni kostni tumorji, diferencirani karcinom ščitnice (papilarni, folikularni, Hürthlov karcinom, posebno pri bolnikih s povišano koncentracijo tireoglobulina in negativnim scintigramom telesa s  $^{131}\text{I}$ ) (9, 10), (Hodgkinov in ne-Hodgkinov) limfom, meningeom, nemikrocelularni karcinom pljuč, karcinom prostate, karcinom ledvic, sarkomi in *druge bolezenske procese*: 1) avtoimuna obolenja (revmatoidni artritis, Mb. Basedow, endokrina oftalmopatija), 2) možganska kap, 3) bakterijska pljučnica, 4) fibrozna displazija, 5) granulomi (npr. tuberkuloza, sarkoidoza) ter 6) stanje po obsevanju. Vsi omenjeni procesi so lahko pri odkrivanju nevroendokrinih tumorjev s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom vir »lažno pozitivnih« izvidov (1, 3, 5).

Kopičenje  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida po obsevanju zaradi izražanja somatostatinskih receptorjev na aktiviranih makrofagih je odraz histoloških sprememb: vnetja, intersticijskih granulomov in intersticijske fibroze, predvsem po obsevanju prsnega koša in mediastinuma. Kopičenje je najintenzivnejše štiri tedne po obsevanju, opazno pa je lahko tudi več mesecev po končani radioterapiji (11) (slika 5).



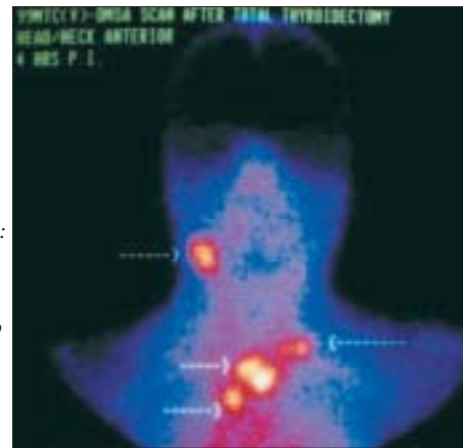
**Slika 5.** Pooperativni scintigram s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom pri bolniku s columnar cell karcinomom ščitnice, 3 mesece po obsevanju vratu in mediastinuma; **a)** planarni posnetki; **b)** SPECT, koronalni posnetki mediastinuma: patološko, intenzivno, simetrično kopičenje v parahilarnih območjih – stanje po postradiacijski pneumoniji.

»lažno negativnim izvidom« scintigrafije s  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidom poleg kopičenja radiofarmaka v normalnem jetrnem parenhimu in različne zastopsnosti podtipov receptorjev v različnih tumorjih prispeva tudi neoznačeni somatostatin v telesu: lahko je posledica zdravljenja z analogi somatostatina ali pa izločanja somatostatina iz tumorja, s čimer se kopičenje  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida lahko zmanjša do scintigrafsko nezaznavnega.

#### $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA

Občutljivost scintigrafije z označenim pentavalentnim DMSA za odkrivanje primarnega MCT, lokoregionalnih zasevkov na vratu in v mediastinumu (slika 6) ter zasevkov v skeletu (slika 7) presega 85 %.

**Slika 6.** Scintigram z  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA pri bolniku z MCT, stanje po popolni tireoidektomiji in radikalni odstranitvi bezgavk na vratu: patološko kopičenje v recidivantnem tumorju mediano in v bezgavkah na vratu in mediastinumu.



**Slika 7.** Parcialni planarni scintigram glave in vratu z  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA pri bolniku s povišano koncentracijo tireokalcitonina in CEA po popolni tireoidektomiji in radikalni odstranitvi vratnih bezgavk zaradi MCT: jasno fokalno kopičenje v levem paritealno-okcipitalnem območju kalvarije – skeletni zasevki.



Viri napak, ki so vzrok »lažno negativnih« izvidov, so lahko posledica: 1) omejene ločljivosti kamer gama za odkrivanje tumorjev manjših od enega centimetra, 2) lokalizacije ene ali več drobnih lezij v mediastinumu, tik ob mestu intenzivnega fiziološkega kopičenja, 3) patofizioloških sprememb v tumorju ali 4) zapletov pri označevanju radiofarmaka, ki vplivajo na njegovo biodistribucijo. Med pomembnejše vzroke »lažno pozitivnih« izvidov spada nespecifično kopičenje alkalnega DMSA v drugih tumorjih (Ca-pljuč, Ca-bronha, Ca-prostate) in v skeletu ali mehkih

tkivih (po poškodbi ali zaradi artrotičnih sprememb) (1, 3, 7, 12).

### Nove možnosti

Tudi pri diagnostiki tumorjev nevroektoderma je nuklearna medicina doživela pomembne spremembe: z uvedbo novih radiofarmakov, s sodelovanjem pri radionuklidno vodeni kirurgiji in z uvedbo nove funkcionalnodagnostične preiskave – pozitronske emisijske tomografije (PET).

Razvoj novih radiofarmakov se je usmeril v:

- 1) *Sintezo novih analogov somatostatina*, ki se na somatostatinske receptorje vežejo hitreje in/ali z višjo afiniteto od 111-In-pentetreotida in se intenzivno kopičijo v tumorjih. Od teh je pomembno omeniti tiste, ki se že postopno klinično uveljavljajo: a) z 111-In označeni DOTA-<sup>111</sup>In-<sup>3</sup>oktreotid, ki se v nasprotju s 111-In-pentetreotidom z visoko afiniteto veže tudi na SSTR3 in SSTR4 ter omogoča odkrivanje tumorjev, pri katerih je zaradi večje zastopanosti teh podskupin receptorjev scintigrafija s 111-In-pentetreotidom manj občutljiva; b) označeni [DTPA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]oktreotat in [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]oktreotid – za diagnostiko hormonsko aktivnih GEP-tumorjev; c) z 99mTc označeni sintetični dekapeptid depreotid (NeoSpect<sup>r</sup>) – za zgodnje ugotavljanje malignomov v pljučih oziroma diferencialno diagnostiko solitarnih nodusov v pljučih »solitary pulmonary nodule«, SPN) (13).
- 2) *Uvajanje v diagnostiko nevroendokrinih tumorjev z radionuklidom označenih protiteles* – scintigrafija s tehnejem označenimi Fab<sup>'</sup>-fragmenti anti-CEA monoklonskega protitelesa je pokazala visoko (86–100 %) občutljivost v diagnostiki ter sledenju biološko in klinično agresivnemu MCT, ki ga ob dediferenciaciji (skupaj z zmanjšanim izražanjem receptorjev za somatostatin) zaznamuje hiter porast CEA (14).
- 3) *Označevanje novih ligandov* – a) Scintigrafija s 123-I označenim vazoaktivnim intestinalnim polipeptidom (123-I-VIP), ki se veže na VIP-receptorje in receptorje za somatostatin SSTR3, omogoča (v primerjavi s 111-In-pentetreotidom) zanesljivejše (z 80 % občutljivostjo) odkrivanje malignih inzulinomov. b) Scintigrafija s [111-In-DTPA-D-Glu<sup>1</sup>]-minigastrinom, ki se veže za receptorje za holecistokinin in gastrin (CCKR-B) se je pokazala kot zelo (94 %) občutljiva za odkrivanje in sledenje agresivnih oblik MCT, ki so skoraj brez receptorjev za somatostatin in jih ni možno zaznati z drugimi konvencionalnimi metodami nuklearnomedicinske diagnostike. c) Označevanje bombesina, ki se z visoko afiniteto veže na receptorje za peptid, ki spodbuja sproščanje gastrina, pa lahko prispeva k scintigrafskemu odkrivanju gastrinomov (13).

Dosedanje, sicer skromne klinične izkušnje z *radionuklidno vodeno kirurgijo* pri bolnikih s tumorji nevroektoderma so pokazale, da je intraoperativna lokalizacija lezij s scintilacijsko sondo, po predoperativni aplikaciji s 125-I-označenega octreotida, učinkovita pri odkrivanju okultnih

primarnih in metastatskih GEP-tumorjev, z 99mTc(V)-DMSA pa za intraoperativno odkrivanje drobnih (3–5 mm v premeru) recidivantnih ali metastatskih okvar medularnega karcinoma ščitnice, ki jih ob povečani koncentraciji specifičnih tumorskih označevalcev (tireokalcitonin, CEA) ni bilo možno lokalizirati s planarno ali tomoscintigrafijo ali pa so bile komaj zaznavne z drugimi rutinskimi metodami slikovne diagnostike (15).

### Pozitronska emisijska tomografija

Z zgodnim zaznavanjem presnovnih sprememb, ki se pogosto pojavijo pred morfološki spremembami, s PET-skenerji (po aplikaciji s pozitronskim sevalcem označenih radiofarmakov), PET/CT-skenerji ali koincidenčno kamero gama ugotavljamo razširjenost tumorjev, morebitno ponovitev bolezni in učinkovitost zdravljenja prej in natančneje kot z drugimi metodami konvencionalne slikovne diagnostike. S fuzijo posnetkov PET in CT pa se oceni *prostornina viabilnega tkiva* tumorja kot občutljiva tarča za morebitno obsevanje ali zdravljenje z visokimi odmerki ustreznega radiofarmaka.

Začetne klinične izkušnje so pokazale, da so za oceno »funkcijske prostornine« feokromocitomov in nevroblastomov s PET lahko koristni 124-I-mIBG, 11-C-hidroksiefedrin in 11-C-epinefrin ter 18-F-fluorodeoksiglukoza (18-F-FDG) (16, 17, 18). Za odkrivanje zasevkov malignega feokromocitoma je 18-F-fluorodopamin občutljivejši kot 131-I-mIBG (17), PET z 11-C-5-hidroksitriptofanom pa občutljivejši od scintigrafije z označenimi analogi somatostatina za odkrivanje karcinoidov in GEP-tumorjev. Iz literature znani rezultati prvih kliničnih preiskav so pokazali tudi, da občutljivost pozitronske emisijske tomografije z 18-F-FDG, z 11-C-DOPA (19) ali z 68-Ga-DOTATOC (20), za odkrivanje in sledenje GEP-tumorjem, ki imajo slabše izražene receptorje podskupin SSTR2 in SSTR5 in imajo visoko proliferacijsko stopnjo, presega občutljivost katerekoli druge metode funkcionalnega nuklearnomedicinskega slikanja.

### Sklepi

1. Nuklearnomedicinski postopki predstavljajo neinvazivne metode slikovne funkcijske diagnostike tumorjev nevroektoderma.
2. Scintigrafija telesa z označenimi mIBG, analogi somatostatina, označenim alkalnim DMSA, polipeptidnimi ligandi, ali protitelesi niso pomembni kot presejalni test, so pa nepogrešljivi diagnostični postopki pri bolnikih, pri katerih na podlagi klinične slike in biokemičnih parametrov ter koncentracije občutljivih tumorskih označevalcev obstaja sum, da gre za tumor nevroektoderma.
3. Selektivno kopičenje radioindikatorjev potrjuje nevroendokrino naravo tumorjev in prispeva k diferencialni diagnozi z drugimi nenevroendokrini tumorji.
4. Prednost nuklearnomedicinskih preiskav je v odkrivanju primarnih tumorjev nevroektoderma na nepričakovanih

mestih in večjega števila zasevkov kot samo z drugimi metodami slikovne diagnostike, s čimer prispevajo k zanesljivejši zamejitvi bolezni.

5. Nuklearnomedicinski diagnostični postopki so za natančnejšo opredelitev mesta tumorjev in njihove prostornine komplementarni s konvencionalnimi metodami slikovne diagnostike visoke ločljivosti (CT, magnetna resonanca), k natančnejši opredelitvi funkcijske prostornine tumorja pri preiskavah s pozitronsko emisijsko tomografijo pa zlasti prispeva fuzija slik (PET/CT).
6. Izračun kopičenja in opazovanje sprememb privzema specifičnih radiofarmakov sta pogoja za odkrivanje bolnikov, pri katerih bi bila aplikacija odmerka visoke aktivnosti z ustreznim sevalcem označenega radiofarmaka terapevtsko učinkovita.

#### Literatura:

1. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 561–581.
2. Wafelmann AR, Hoefnagel CA, Maes RAA, et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med*, 1994; 21: 545–559.
3. Von Moll L, Mc Ewan AJ, Shapiro B, et al. Iodine-131 MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumors other than pheochromocytoma and neuroblastoma. *J Nucl Med* 1987; 28: 979–988.
4. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. 131-I/123-I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy- procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003; 30: BP 132–139.
5. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP. 111-In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003; 30: BP 140–147.
6. Ohta T, Endo K, Fujita T, et al. Clinical evaluation of tumor imaging using 99mTc(V)-dimaercaptosuccinic acid, a new tumor-seeking agent. *Nucl Med Commun*, 1988; 9: 105–116.
7. Clarke SEM, Lazarus CR, Wraight P, et al. Pentavalent 99mTc-DMSA, 131-I-MIBG and 99mTc-MDP – an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988; 29: 33–38.
8. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with (In-111-DTPA-d-Phe1) and (I123-Tyr3)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–731.
9. Garin E, Devillers A, Le Cloirec J, et al. Use of Indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients without detectable iodine uptake. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 687–694.
10. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, et al. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2541–2545.
11. Valdes Olmos RA, van Zandwijk N, Boersma LJ, et al. Radiation pneumonitis imaged with indium-111-pentetreotide. *J Nucl Med* 1996; 37(4): 584–588.
12. Behr TM, Becker W: Imaging in Medullary Thyroid Cancer-Traditional Scintigraphic Techniques. In: *Thyroid Cancer*, Biersack HJ, Gruenwald F Eds, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2001, 258–261.
13. Virgolini I: Peptide Imaging. In: Schiepers C, Ed. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000: 135–153.
14. Behr TM, Becker W: Imaging in Medullary Thyroid Cancer-Modern Scintigraphic Techniques and Future Developments. In: *Thyroid Cancer*, Biersack HJ, Gruenwald F Eds, Berlin, Heidelberg Springer, 2001, 261–271.
15. Adams S, Baum RP: Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 59–67.
16. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomographic scanning for diagnostic localisation of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6–8.
17. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, et al. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology*, 1996: 199: 743–750.
18. Shulkin BL, Wieelend DM, Baro ME, et al. PET hydroxyephedrine imaging of neuroblastoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 16–21.
19. Bergstrom M, Eriksson B, Oberg K, et al. In vivo demonstration of Enzyme Activity in Endocrine Pancreatic Tumors: Decarboxylation of Carbon-11-DOPA to Carbon-11-Dopamine. *J Nucl Med* 1996; 37: 32–37.
20. Hofmann M, Maecke H, Borner AR, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand 68-Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751–1757.