

NUKLEARNA MEDICINA

Barbara Vidergar Kralj

Nuklearna medicina je prav na področju onkologije doživela veliko sprememb in z uvedbo nove tehnologije – pozitronske emisijske tomografije (PET) dosegla svoj največji razcvet. Pomembno vlogo ima tudi pri radionuklidno vodeni kirurgiji, ki se je razvila predvsem v zadnjih letih, z novimi načini radionuklidnega zdravljenja pa prispeva k boljšemu preživetju onkoloških bolnikov.

Pozitronska emisijska tomografija (PET)

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je funkcionalna slikovna diagnostična preiskava, kjer bolnikom intravenozno vbrizgamo radiofarmak, katerega sestavni del je pozitronski sevalec (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{82}Rb). Radiofarmak nato vstopa v procese kot običajna substanca telesa (npr. kot voda, sladkor, protein, kisik), njegovo razporeditev pa zaznamo s pomočjo posebnih naprav (PET/CT skenerja, PET skenerja, koincidenčne kamere gama). Za razliko od druge slikovne diagnostike (MRI, CT, UZ), ki zazna morfološke spremembe, PET prikaže presnovne spremembe, ki se pogosto pojavijo pred morfološkimi. Porušena presnova je značilna za mnoge malignome, zato PET uporabljamo predvsem v onkologiji (približno 90 % vseh indikacij).

Prednosti, ki jih PET omogoča v diagnostiki onkoloških bolnikov so:

- preoperativna ocena razširjenosti bolezni ter na tej podlagi odstop od operacij, ki ne bi vplivale na izboljšanje prognoze bolezni pacienta,
- zgodnejše in natančnejše ugotavljanje ponovitve ali razširjenosti bolezni, kar omogoča pravočasen začetek potrebnega zdravljenja, ki je znano bolj učinkovito pri manj razširjeni bolezni,
- zgodnje ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja in s tem tudi pravočasna zamenjava morebitnega neučinkovitega zdravljenja,
- uporaba PET/CT skenerja omogoča natančnejše določanje obsevalnih polj in s tem učinkovitejšo radioterapijo z manj stranskimi učinki.

Kratkoživost večine pozitronskih sevalcev v PET diagnostiki, zahteva bližino ciklotrona, kjer ti izotopi nastajajo. ^{18}F s svojo relativno dolgo razpolovno dobo (109,8 min) pa omogoča nekoliko daljši transport in s tem PET diagnostiko tudi v predelih brez ciklotrona (kot je to v Sloveniji).

Najpogostejši radiofarmak v PET diagnostiki je z ^{18}F označena fluor deoksiglukoza (^{18}F -FDG). Uporabljamo ga predvsem v diagnostiki raka pljuč, debelega črevesa in rektuma, malignega melanoma, limfoma, raka glave in vratu, dojke,

požiralnika, trebušne slinavke, možganov in ščitnice.

Preiskavo z ^{18}F -FDG omejujejo:

- prostorska ločljivost naprav, ki pri PET/CT skenerju in PET skenerju ne omogoča detekcije lezij, manjših od 5 mm, pri koincidenčni kameri gama pa detekcije lezij manjših od 15 mm,
- slabo ali odsotno kopičenje ^{18}F -FDG v nekaterih malignomih (npr. rak prostate),
- kopičenje ^{18}F -FDG v normalnih strukturah, kjer je visoka presnova glukoze (možgani, srce), in v organih skozi katere se izloča (ledvica in votli sistem sečil),
- kopičenje ^{18}F -FDG v vnetjih, svežih pooperativnih brazgotinah in poškodbah.

Posledice opisanih omejitev so lahko lažno pozitivni ali lažno negativni izvidi. V veliki meri se temu lahko izognemo z uporabo PET/CT skenerja, ki z združenjem PET in CT omogoča natančno lokalizacijo lezij in s tem izboljša specifičnost preiskave.

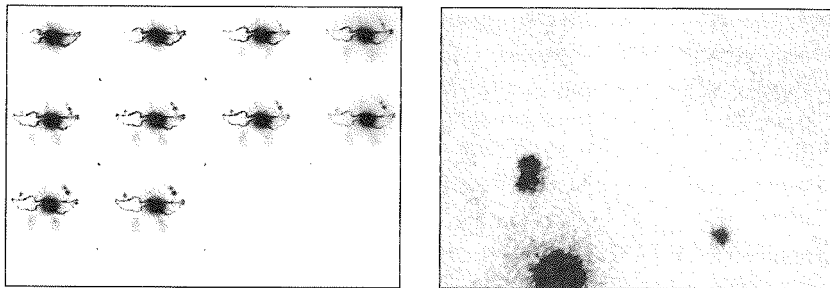
V razvitem svetu že prestavlja PET z uporabo PET/CT skenerja zlati standard v onkološki diagnostiki. V Sloveniji imamo PET v omejenem številu v SB Maribor z uporabo koincidenčne kamere gama, upamo pa, da bo za potrebe onkoloških bolnikov kmalu omogočena nabava PET/CT skenerja.

Nuklearna medicina kot del radionuklidno vodene kirurgije

Radionuklidno vodena kirurgija je nov način diagnosticiranja in zdravljenja, kjer se povezujejo nuklearna medicina, kirurgija, citopatologija, histopatologija in v nekaterih primerih tudi radiologija.

Nuklearno-medicinski del zajema limfoscintigrafijo (predvsem pri bolnikih z rakom dojke, malignim melanomom in rakom vulve), radionuklidno lokalizacijo netipne lezije v dojki in radionuklidno lokalizacijo adenomov obščitnic.

Z **limfoscintigrafijo** ugotavljamo lego varovalne bezgavke, to je bezgavke, ki neposredno drenira limfo iz področja tumorja in je v primeru regionalnih metastaz prva prizadeta. Izvajamo jo tako, da ob tumor ali pooperativno brazgotino vbrizgamo radiokoloid, to je z radionuklidom ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) označen koloid (običajno nanokoloid), ki vstopi v limfni kapilarni sistem in se zaustavi v eni ali več varovalnih bezgavkah, ki so v eni ali več bezgavčnih ložah. To potovanje radiokoloida in njegovo kopičenje v bezgavkah zaznamo s kamero gama, katero namestimo nad mesto vbrizga in nad pripadajoče bezgavčne lože (Primer 1). Snemamo neposredno po aplikaciji radiokoloida in po preteku vsaj dveh ur (po 2-5 urah, včasih tudi po 18-20 urah). Lego varovalnih bezgavk označimo na kožo in s tem olajšamo delo kirurgu, ki bo te bezgavke odstranil. Nadaljnje zdravljenje pa je odvisno od patohistološkega ali citopatološkega izvida.



Primer 1. *Limfoscintigrafija: dinamični scintigram 4 limfnih vodov v PA projekciji, ki vodi-
jo od mesta vbrizga na hrbtu do treh varovalnih bezgavk v aksilah (levo).
Statičen scintigram po 4 urah v AP projekciji pokaže dve varovalni bezgavki v
desni aksili in eno v levi aksili, desno spodaj pa je prikazano mesto vbrizga
radiokoloida (desno).*

Radionuklidno lokalizacijo netipne lezije v dojk opravimo v primeru, ko je indicirana patohistološka preiskava lezije. V lezijo pod kontrolo rentgena ali ultrazvoka vbrizgamo z radionuklidom (^{99m}Tc) označen makroagregat. To so beljakovinski delci, ki zaradi svoje velikosti ostanejo na mestu aplikacije in tako označijo netipno lezijo, v katero so vbrizgani. Zaznamo jih s kamero gama in lego lezije označimo na kožo.

Radionuklidna lokalizacija adenomov obščitnic omogoča minimalno invaziven kirurški poseg. Intravenozno vbrizgamo z radionuklidom (^{99m}Tc) označen MIBI (2-metoksi izobutil izonitril), ki se kopiči v ščitnici in adenomih obščitnic, vendar pa se iz ščitnice hitreje izplavi. Tako nam kasni posnetki (po 1,5 do 2 urah) s kamero gama razkrijejo mesto adenoma, da ga lahko označimo na kožo.

Uporaba rekombinantnega humanega TSH (rhTSH) pri diagnostiki in zdravljenju diferenciranega raka ščitnice z radiojodom

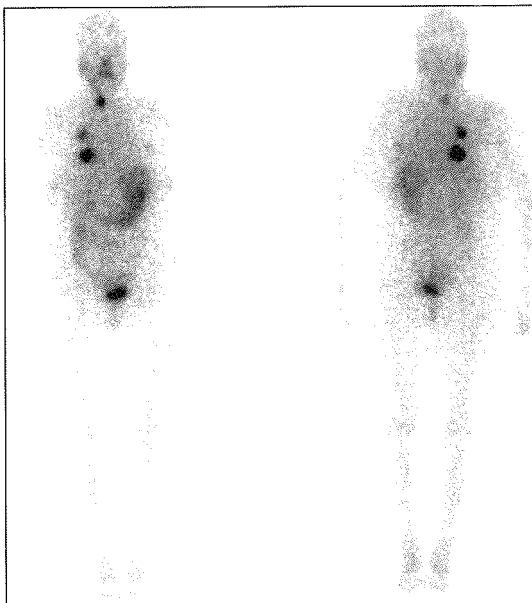
Pri diferenciranemu raku ščitnice pooperativno uporabljamo radiojod za ablacijo ostanka ščitnice, za diagnostiko – testiranje telesa z radiojodom in za zdravljenje inoperabilnih metastaz ali lokalnega recidiva. Testiranje telesa z radiojodom rutinsko izvedemo 6 do 12 mesecev po ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom, da bi ugotovili uspešnost ablacije ostanka ščitnice in prisotnosti morebitnih oddaljenih metastaz ter lokalnega ali regionalnega recidiva. Testiranje telesa z radiojodom ponovno izvedemo pri sumu na ponovitev bolezni. V primeru, da pri testiranju potrdimo razširjeno bolezen, nadaljujemo z zdravljenjem z radiojodom, ki se kopiči selektivno v neoplastičnem ščitničnem tkivu. Učinkovito testiranje telesa, ablacijo ostanka ščitnice in zdravljenje z radiojodom dosežemo le ob vrednosti TSH več kot 30 mE/l. To vrednost lahko pri bolnikih dosežemo s prekinitvijo hormonskega zdravljenja z L-tiroksinom za štiri do šest tednov (in s tem porastom endogenega TSH), v zadnjih letih pa tudi z aplikacijo rekombinantnega humanega TSH (rhTSH).

RhTSH uporabljamo pri bolnikih:

- pri katerih je hipotireoza kontraindicirana (to je pri bolnikih, ki imajo hude spremljajoče bolezni srca in ožilja, imajo metastaze v centralnem živčnem sistemu, imajo v hipotireozii hude psihične motnje in pri bolnikih, pri katerih je ob več tednov zvišanem endogenem TSH zaznaven jasen progres bolezni),
- pri katerih povišanja endogenega TSH ne moremo doseči (to je pri bolnikih, ki imajo tumorje, ki so tako dobro diferencirani, da izločajo ščitnične hormone, pri bolnikih z okvaro hipofize in pri bolnikih, pri katerih je kirurška odstranitev ščitnice kontraindicirana).

Apliciramo ga intramuskularno v dveh zaporednih dneh. Tretji dan apliciramo testno ali terapevtsko dozo radiojoda in nato po dveh do petih dneh skeniramo telo s kamero gama. V primeru testiranja telesa z radiojodom peti dan določimo še serumski tiroglobulin (Tg), specifični tumorski marker, ki je še posebno občutljiv pri povišanem TSH. Stranski učinki rhTSH so redki in blagi (glavobol, slabost, bruhanje, prehodno povečanje bolečine na mestih večjih lezij).

Širša uporaba rhTSH v Sloveniji zaenkrat še ni odobrena. V razvitem svetu ga rutinsko uporabljajo za testiranja telesa z radiojodom po ablaciji ostanka ščitnice, ne pa za zdravljenje metastatske ali recidivne bolezni raka ščitnice, saj zaenkrat še ni bilo opravljenih večjih raziskav, ki bi dokazale učinkovitost zdravljenja z radiojodom ob uporabi rhTSH. Vendar pa so v mednarodni literaturi objavljeni primeri, kjer je bilo zdravljenje ob uporabi rhTSH učinkovito, zato ga v svetu in pri nas uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z radiojodom brez uporabe rhTSH ne bi bilo mogoče (Primer 2).



Radioimunoterapija

Radioimunoterapija je zdravljenje s pomočjo radioproteles, to je monoklonskih protiteles, na katere je vezan radionuklid (npr. ^{90}Y , ^{131}I). Monoklonska protitelesa so murinska protitelesa uperjena proti specifičnemu tumorskemu antigenu, na katerega se vežejo in tako pripeljejo radionuklid v tarčno tkivo. Za učinkovito radioimunoterapijo je potrebna dobra perfuzija tumorskega tkiva, tumorske celice morajo izražati specifičen tumorski antigen v čim večji gostoti, v normalnih tkivih pa mora biti kopičenje radioproteles čim manjše. Te zahteve najbolje izpolnjujejo hematopoetski tumorji, zato se radioimunoterapija najpogosteje uporablja za zdravljenje le-teh. Poleg sistemske izvajamo tudi lokalno radioimunoterapijo in sicer pri zdravljenju peritonealnih metastaz raka ovarija, kjer radioprotelesa apliciramo intraperitonealno.

Glavni stranski učinek radioimunoterapije je supresija kostnega mozga. Poleg tega se po uporabi murinskih monoklonskih protiteles lahko pojavijo HAMA (human anti-mouse antibody), kar lahko ob naslednji aplikaciji murinskih monoklonskih protiteles sproži alergične reakcije in zmanjša učinkovitost radioimunoterapije. Zato so vse bolj v uporabi hibridna monoklonska protitelesa, kjer je konstantni (Fc) del murinskega protitelesa zamenjan s človeškim.

Na Onkološkem inštitutu v okviru mednarodne raziskave izvajamo intraperitonealno radioimunoterapijo pri raku ovarija, pričenjamo pa tudi z radioimunoterapijo NeHodgkinovih B-celičnih limfomov, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano.

Literatura

1. Cody III HS. Sentinel lymph node biopsy. London: Martin Dunitz, 2002.
2. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A. Radioguided occult lesion localization (Roll) and surgical biopsy in breast cancer: technical aspect. *QJ Nucl Med* 2002; 46: 145-51.
3. Haugen BR, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of administration of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for detection of thyroid remnant or cancer. *J Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877-85.
4. Landeson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-96.
5. Luini A, Zurrada S, Galimberri V et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34: 204-5.
6. Luini A, Zurrada S, Paganelli G et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522-5.
7. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H et al. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3640-5.

8. Mariani G, Gulec SA, Rubello D et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003; 44: 1443-58.
9. Meredith RF, Macey DJ. Intraperitoneal radionuclide therapy. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, eds. *Nuclear oncology: diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott, 2001: 449-60.
10. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001; 11: 865-9.
11. Wahl RH. Monoclonal antibody therapy. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, eds. *Nuclear oncology: diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott, 2001: 493-508.
12. Wahl RH, Buchanan JW, eds. *Principles and practice of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott, 2002.