

# NUKLEARNOMEDICINSKE PREISKAVE V ONKOLOGIJI

*Janez Šuštaršič*

## UVOD

Tumorji ali neoplazme nastanejo s pretiranim nekontroliranim razraščanjem bolnikovih spremenjenih telesnih celic. Maligne tumorje odkrijemo vedno pozno. Ob odkritju so v premeru povprečno veliki en centimeter. Da doseže tumor to velikost, preteče lahko več let od trenutka, ko se pojavi sprememba v dedni zasnovi ene celice in postane s tem "tumorska", do trenutka, ko se poveča masa tumorja do velikosti, ko ga lahko odkrijemo.

## ODKRIVANJE TUMORJEV Z ORGANOTROPNIMI RADIOFARMAKI

Za odkrivanje tumorjev rabimo prvič ves arzenal radiofarmakov in preiskav, ki sodijo v diagnostiko nemalignih bolezni in drugič imamo preiskave z bolj ali manj specifičnimi radiofarmaki, ki jih zbira le tkivo tumorjev, v okolišnjem zdravem tkivu pa naj bi se čimmanj kopičili (Clarke 1991, Kim in Haynie 1984/).

Primer za prvo varianto so preiskave z organotropnimi radiofarmaki, kot so scintigrafije ščitnice, jeter, ledvic, itd., ki pokažejo tumorje na scintigramih preiskovanih organov v obliki *negativnega kontrasta - izpada radioaktivnosti*.

Nadalje sodi v to skupino tudi scintigrafija možganov z radiofarmaki, ki normalno ne prehajajo skozi hematoencefalno bariero. Tumorji v možganih se scintigrafsko prikažejo kot **žarišča** na relativno hladnem ozadju. Govorimo o **pozitivnem kontrastu**.

---

*Naslov avtorja: prim. Janez Šuštaršič, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana*

Posebnost je scintigrafija okostja, ki je trenutno najpogostejša nuklearnomedicinska preiskava. Ta prikaže čisto destrukcijo kostnine po tumorju kot negativen kontrast, reparativno reakcijo zdrave kostnine na meji s tumorjem pa se kaže kot žarišče ali pozitiven kontrast.

Scintigrafija okostja je občutljivejša od rentgenskih preiskav skeleta in lahko npr. metastaze odkrijemo že mesece predno postanejo rentgenološko vidne. Ker pa se z vidika presnove mineralov obnašajo vsi procesi več ali manj enako, je scintigrafija nespecifična in največkrat ne more ugotoviti, za kakšno vrsto patološkega procesa gre.

Spremembe, ki jih vidimo na scintigramih z organotropnimi radiofarmaki, običajno niso značilne za določeno bolezen: omejen izpad radioaktivnosti na scintigramu organa ali pa omejeno žarišče je lahko tako posledica lokalizirane nekroze ali tumorja ali abscesa ali ciste itd. Scintigram lezijo samo lokalizira, stvar nadaljnje diagnostike pa je njena opredelitev.

## **ODKRIVANJE TUMORJEV S TUMOROTROPNIMI RADIOFARMAKI**

Pozitivni kontrast dajo nadalje tudi različni nespecifični in specifični tumorotropni radiofarmaki, ki jih rabimo samo v tej diagnostiki, saj se kopičijo v določenih vrstah tumorjev.

**Scintigrafija s 67-Ga-citratom:** radioaktivni galijev citrat, ki ga bolniku vbrizgamo intravenozno, se v bolnikovi plazmi veže na beljakovino transferin. Ta kompleks se prilepi na receptorje za transferin na tumorskih in drugih celicah. Končno se radioaktivni galij znajde v lizosomih tumorskih celic ali pa polimorfonuklearnih levkocitov. Radiofarmak rabimo torej za prikaz tumorjev in lokaliziranih vnetij. Kopičenje radioaktivnega galija v tumorjih ni specifično. Samo na osnovi galijeve scintigrafije ne moremo razlikovati med vnetnim žariščem in tumorjem.

Radioaktivni galij nabirajo nekateri hitro rastoči, dediferencirani malignomi, vendar brez trdnih pravil. Negativna preiskava z

galijem zato malignomov ne izključuje. Maligni tumorji, ki kopičijo radiogalij, to lastnost med kemoterapijo promptno izgube, zato je preiskava med kemoterapijo nesmiselna, razen morda v specialnih okoliščinah. Pri nas ga uporabljamo za prikaz razširjenosti limfomov, melanomov in karcinomov požiralnika.

**Scintigrafija s 57-Co-Bleomicinom:** Bleomicin so odkrili kot antibiotik, sedaj pa ga uporabljamo za kemoterapijo ploščatoceličnih tumorjev. Kadar je označen z radioaktivnim kobaltom se normalno nabira v hrustančevini, jetrih in ledvicah (izloča se z urinom). Kopiči se tudi v tumorjih iz večskladnega ploščatega epitelija (karcinom pljuč, požiralnika, cerviksa uteri itd./, v limfomih in drugod. Ni strogo specifičen za vrsto tumorja. Pri nas ga uporabljamo za lokalizacijo karcinomov požiralnika.

**Scintigrafija z 201-Tl-kloridom:** radioaktivni talij, ki ga vbrizgamo bolniku intravenozno, zamenja v bolnikovem metabolizmu naravni elektrolit kalij in označi s tem mesta živahnega prehajanja tega elektrolita v celice. Npr. pri ponavljajočih se depolarizacijah in repolarizacijah srčne mišice natrij-kalijeva črpalka v membrani mišične celice ne prepozna razlike med kalijem in talijem ter s tem omogoči scintigrafijo miokarda. Opazili so tudi kopičenje tega pripravka v metastazah raka ščitnice, vendar se tovrstna scintigrafija pri nas ni uveljavila.

**Scintigrafija z 131-J-natrijevim jodidom:** jodid nabira normalna ščitnica, pa tudi folikularni karcinomi ščitnice in tisti del papilarnih, ki vsebujejo folikularno komponento, so ohranili zmožnost kopičenja joda, ki ga nekateri tudi organificirajo in izločajo hormone.

Običajno je scintigrafija vsega telesa z radioaktivnim jodom uvod v metabolno radioterapijo folikularnega raka ščitnice. Isti radiofarmak, ki služi v diagnostiki, to je 131-J-jodid, damo v 50 do 100 krat večjem odmerku za terapijo. Pri tem izkoriščamo lastnost radioaktivnega joda, da seva poleg žarkov gama (pomembni za diagnostiko) tudi elektrone - beta delce (pomembni za radioterapijo), ki obsevajo rakavo tkivo "od znotraj"

**Scintigrafija z 131-J-metajodobencilvanidinom (131J-MJBG):** pripravek je po zgradbi podoben noradrenalinu, zanj pa vemo,

da se ga od celotne količine, ki se ob vzdraženju adrenergičnega nevrona sprosti v adrenergično sinapso, 70 % reabsorbir v presinaptične vezikule. Za scintigrafijo vbrizgamo bolniku 131-J-MJBG, ki zaradi sličnosti nadomesti noradrenalin v aktivnem transportu iz adrenergične sinapse nazaj v nevron. Na scintigramu vidimo razporeditev adrenergičnega sistema v telesu. Posebno dobro vidimo sredico nadledvičnih žlez, še bolje pa tumorje, ki izvirajo iz nje: feokromocitome. Pravzaprav zbirajo ta pripravki vsi tumorji, ki nastanejo iz tkiv, katerih predhodnik je v embrionalnem življenju nevralni greben: nevroblastom, karcinoid, medularni karcinom ščitnice itd. Glede na histokemične lastnosti jih imenujemo s skupnim imenom APUD-omi.

Preiskava s 131-J-MJBG se lahko zaplete na dveh mestih. Prvič, nekatera zdravila, ki delujejo na avtonomno živčevje, zavirajo kopičenje 131-J-MJBG v adrenergičnih vezikulah in posledica tega je lahko lažno negativen rezultat preiskave. Zato je pomembna terapevtska anamneza. Drug zaplet pa je posledica odcepljenja radiojoda od MJBG že pred injekcijo bolniku in vitro ter nato tudi in vivo. Odcepljen radiojod bo šel v organizmu po drugi poti kot 131-MJBG: nabiral se bo v ščitnici in če ga bo dovolj, bo lahko povzročil radiacijsko okvaro ščitnice. To preprečujemo tako, da bolnikov organizem pred injekcijo 131-J-MJUBG zasitimo s stabilnim jodom.

**Imunoscintigrafija tumorjev:** protitumorska protitelesa, ki so označena z radioaktivnim jodom (131-J) ali indijem (111-In) ali tehnecijem (99m-Tc), so doslej najspecifičnejši radioindikatorji, usmerjeni točno proti določeni vrsti tumorja. Pri nastanku tumorskih celic prihaja pod vplivom različnih agensov (fizikalnih, kemičnih, bioloških) do sprememb predvsem na genskem materialu celic (DNA, RNA), ki usmerjajo nadaljnji razvoj in obnašanje tumorskih celic. Med drugim opazimo nastanek novih beljakovin na površini celic, imenujemo jih tumorski označevalci ali antigeni. Poleg tega, rakave celice izločajo te tumorske označevalce v kri in njihova prisotnost v telesnih tekočinah kaže na rast tumorja v telesu. Protitelesa proti tumorskim antigenom, ki jih uporabljamo danes, so monoklonska, dobljena z genskim inženiringom. Pridobivajo jih tako, da miši imunizirajo s tumorskim antigenom (nekaj dni zapored jim vbrizgavajo izvleček iz določene vrste

tumorja). Nato živalim odvzamejo vranico, v kateri so limfociti B naučeni, da proizvajajo protitelesa proti tumorskemu antigenu. Te aktivirane limfocite B združijo v celični kulturi s celicami mišjega mieloma (vrsta mišjega tumorja, ki neprestano raste) in nastanejo hibridne celice, katerim je dala mielomska celica gensko informacijo, da se neskončno reproducirajo, limfocitom B pa gensko informacijo, da proizvajajo imunoglobuline (monoklonska protitelesa).

Celih molekul imunoglobulinov, ki kot velike molekule počasi izginjajo iz bolnikove krvi in počasi prodirajo v tumor, kjer se prilepijo le na njegovo površino, ne rabimo. Uporabljamo le dele protiteles, ki imajo na sebi prostorsko obliko odtisa prijemališča na antigenu tumorja. Takšne manjše molekule hitreje zapuščajo kri in globlje prodre v tumor in ga tako prej in učinkoviteje označijo.

Za imunoscintigrafijo torej vbrizgamo bolniku v periferno veno z radioaktivnimi nuklidi označena monoklonska protitelesa proti gornjim antigenom, ki se na osnovi imunske reakcije antigen - protiteles prilepijo na tumor in metastaze. S kamero gama vidimo, kje se v telesu nahaja tumor.

## **ODKRIVANJE ZAPLETOV MED TUMORSKO RASTJO IN USMERJANJE TERAPIJE**

Tudi tukaj potrebujemo ves arzenal preiskav, ki jih rabimo v diagnostiki nemalignih bolezni. Zamašitve ven odkrivamo z **radio-nuklidno venografijo**, zamašitve uretrov odkrivamo z **renografijo** ali **sekvenčno scintigrafijo ledvic** itd.

Nuklearnomedicinske preiskave se zaradi svoje neinvazivnosti in usmerjenosti v preiskovanje funkcije organov dobro obnesejo pri usmerjanju splošne in lokalne kemoterapije. Zdravila, ki uničujejo tumorske celice, so strupena tudi za zdrave telesne celice, zato s spremljanjem delovanja kritičnih organov odmerjamo dozo raznih kemoterapevtikov. **Merjenje ledvičnega klirensa  $^{131}\text{J}$ -hipurata**, s katerim objektivno ocenimo globalno funkcijo ledvic, usmerja kemoterapevta pri doziranju kemoterapije s platinolom,

ki poleg tumorja okvarja tudi parenhim ledvic in lahko v prevelikih odmerkih povzroči ledvično insuficienco. Drug primer so antraciklinski preparati, ki poleg tumorskih celic okvarjajo tudi zdrave srčne mišične celice, kar lahko povzroči smrt zaradi odpovedi srca. Med terapijo z anticiklini zato merimo črpalno funkcijo levega prekata z **radionuklidno ventrikulografijo**. Nekatere od preiskav so po tehnični izvedbi specializirane do te mere, da jih opišem podrobneje.

**Scintigrafija perfuzije po kožno žilnem vložku:** da bi se pri sistemski kemoterapiji izognili toksičnim učinkom na oddaljene zdrave organe, so uvedli regionalno kemoterapijo, pri kateri dovajajo citotoksično snov v tumor po katetru. Tega predhodno vstavi kirurg z enim koncem v nutritivno arterijo organa s tumorjem, drug konec katetra, ki ima sprejemno komoro za zdravilo, pa vsadi tik pod kožo. V to komoro vbrizgavajo zdravila v določenih časovnih razmakih tudi več tednov. Tak vsadek, ki ga imenujemo "kožno-žilni vložek", se seveda pogosto maši. Zato pred vsako aplikacijo zdravila kontroliramo lego in prehodnost katetra ter področje, kamor teče po katetru zdravilo, s sledilno dozo  **$^{99m}\text{Tc}$ -MAA**, ki jo apliciramo v komoro in posnamemo scintigram.

Kot smo videli zgoraj, so nekatere nuklearnomedicinske preiskave v veliko pomoč pri terapiji, ki jo izvaja internist-onkolog. Tudi kirurg včasih poseže po naših preiskavah. Omenimo le tiste s tumorotropnimi radiofarmaki vključno z imunoscintigrafijo. Pri zadnji preiskavi ima tudi to možnost, da s scintilacijsko sondo v sterilni zaščitni ovojnici znotraj operacijskega polja išče bezgavke, v katerih so metastaze, ki jih nato izreže.

**Radionuklidna limfografija pri malignem melanomu:** pokaže kirurgu pred operacijo melanoma kože pota dreniranja limfe do regionalnih bezgavk in možna mesta regionalnih metastaz v bezgavkah ter ga vodi pri operaciji.

Bolniku injiciramo intrakutano ali subkutano na večjih vbodnih mestih (npr. na 4 do 6 mestih 5 do 10 mm oddaljenih od roba kožnega tumorja ali pa okoli brazgotine po operaciji tumorja) z radioaktivnim tehnejem  $^{99m}$  označen mikrokoloid, ki se iz

medceličnine drenira po mezojnicah mimo regionalnih bezgavk, kjer ga makrofagi v bezgavkah delno zadržijo. Na scintigramih vidimo v zgodnji fazi preiskave mezojnice, v kasni fazi preiskave pa regionalne bezgavke.

**Interna mamarna limfografija** pokaže radioterapevtu razpored bezgavk v steni prsnega koša, ki jih mora zajeti v obsevalno polje po operaciji karcinoma dojke. **Scintigrafija s 57-Co-bleomicinom** ali **67-Ga-citratom** pokaže radioterapevtu gornji in spodnji rob ter lateralno razprostranjenost karcinoma požiralnika, kar mu zopet določi velikost obsevalnega polja. Obrisi ledvic ali jeter na koži po scintigrafiji z organotropnimi radiofarmaki mu pokaže lokalizacijo parenhimskih organov, ki jih ne sme uničiti z obsevanjem pri malignomih v abdomnu itd.

## ZAKLJUČEK

V prispevku so nakazane možnosti nuklearne medicine pri odkrivanju tumorjev in ugotavljanju njihove razširjenosti z organotropnimi in tumorotropnimi radiofarmaki. Nadalje je prikazan pomen nuklearnomedicinskih preiskav v splošni in lokalni onkološki internistični terapiji, kirurgiji in radioterapiji.

## Literatura

1. Clarke S.E.M.: *Tumour imaging*. V: Maisey M.N., Britton K.E., Gilday D.L.: *Clinical nuclear medicine*, 2nd Ed., Chapman & Hall Medical, London-New York-Tokyo-Melbourne-Madras, 1991, 426-450.
2. Kim E.E., T.P.Haynie: *Nuclear imaging in oncology*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1984, 3-6.