

RADIOJÓDDAL JELZETT-MIBG SZCINTIGRÁFIA GYERMEKEKBEN- MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM guideline for radioiodinated MIBG scintigraphy in children)

Olivier P., Colarinha P., Fettich J., Fischer S., Frökier J., Giammarile F., Gordon I., Klaus H., Kabasakal L., Mann M., Mitjavila M., Piepsz A., Porn U., Sixt R., van Velzen J.

Fordította : Bártfai Katalin

Célkitűzés

Az útmutató célja, hogy hasznos vezérfonalat adjon a nukleáris medicina team napi tevékenységéhez. A dokumentum elkészítése során figyelembe vették European Neuroblastoma Group "Consensus Guidelines for MIBG Scintigraphy" (Paris, November 6, 1997) munkacsoportjának állásfoglalásait és az Oncologic Committee of the French Society of Nuclear Medicine véleményét is. [1]. Az útmutató összefoglalja a Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine állásfoglalását. Az útmutatót a nukleáris medicina "good practice" elvei, és a helyi előírások keretein belül kell alkalmazni.

1. Háttér-információk és definíciók

Meta IodoBenzyl Guanidine (MIBG)- catecholamin analóg vegyület, ^{131}I - ill. ^{123}I jelölt MIBG neuroectodermalis (neuroendocrin) daganatok szcintigráfias megjelenítését teszi lehetővé. Gyermekekben neuroblastoma, felnőttekben phaeochromocytoma, paraganglioma, medullaris pajzsmirigy carcinoma, carcinoid tumor, Merkel sejtes bőrdaganat és áttétei veszik fel elsősorban a radiofarmakont.

Neuroblastoma az egyik leggyakoribb gyermekkori solid daganat. A betegség staging-je a diagnózis felállításakor alapvetően határozza meg a prognózist és a választandó kezelést, ezért a primer daganat és az áttétek pontos kimutatása igen fontos. (Az esetek 80%-ban a diagnózis felállításakor már áttétek vannak jelen!). Az MIBG vizsgálat specificitása 100%! A szenzitivitás 90-95 %, a laesiókénti érzékenység 80%. A vegyület magas tumor affinitása az MIBG izotópterápiás alkalmazását is lehetővé teszi. (lásd: ^{131}I -MIBG (meta-iodobenzilguanidin) terápia-módszertani útmutató).

Jelen útmutatás az MIBG diagnosztikai alkalmazásáról szól, a vizsgálat szerepe a diagnózis felállításában, staging-ben, terápiás nyomon követésben. A neuroectodermalis daganatok

vizsgálatában magas kvalitású és következetesen reprodukálható szcintigráfias felvételek készíthetők.

Az MIBG vizsgálat és a csontszcintigráfias leletek nem minden esetben egyeznek. Vannak MIBG pozitív és csontszcintigráfias vizsgálattal negatív lokalizációk és ez fordítva is igaz. Ezért az első alkalommal mindkét vizsgálatot el kell végezni! A kezelés hatékonysága az MIBG felvétel mértékével mérhető le, a csontszcintigráfia nem alkalmas a terápiás nyomon követésre!

2. Leggyakoribb indikációk

2. 1. Neuroectodermalis eredetű daganat klinikai gyanúja (neuroblastoma, pheochromocytoma, ganglioneuroma)

2. 2. Staging

2. 3. A kemoterápiás kezelés hatékonyságának leérése, különösen a IV illetve IVs (speciális IV) stádiumokban

2. 4. A primer tumor sebészi eltávolítása előtt és után

2. 5. Időszakos kontroll vizsgálat klinikai tüneteket még nem okozó relapsus kimutatására (csontvelő infiltráció korai kimutatása!). A recidíva klinikai gyanúja eseteiben, különösen csontfájdalom jelentkezésekor

2. 6. ¹³¹I-MIBG terápia tervezése előtt

3. Kontraindikáció

Nem ismert.

4. Módszertan

4. 1. Előzetes információ a betegről

- képalkotó vizsgálatok felvételei
- biokémiai adatok (cathecholamin, VMA, HVA)
- előző kezelések,(sebészi, kemoterápia, sugárkezelés)

4. 2. A beteg előkészítése

4. 2. 1. A gyermeket és szüleit az egész folyamatról tájékoztatni szükséges.

4. 2. 2. A pajzsmirigy radiojód felvételét előzetesen blokkolni kell

A pajzsmirigy gyermekkorban sugárérzékenyebb, ezért a felesleges radiojód felvételt meg kell akadályozni. A gyermekek három napon keresztül (egy nappal a beadás előtt elkezdve) kálium jodidot kapnak. 3 éves kor alatt napi 32 mg, 3-13 éves kor között napi 65 mg., ennél idősebbek napi 130 mg-t kapnak. Az újszülöttek a radiofarmakon beadása előtti napon 16 mg-t kapnak, csak egy napig. Rapid blokkolásra alternatív lehetőség kálium perklorát (Irenat).

4. 2. 3. Az injekció beadását a lehető legkisebb sugárterhelés biztosításával kell előkészíteni (ólomvédelem). Az injekció beadása előtt a gyermek karját lokálisan fájdalomcsillapító krémmel kell bekenni, a radiofarmakon beadása előtt legfeljebb egy órával.

4. 2. 4. Kellő hidráltsági állapot csökkenti a sugárterhelést.

4. 2. 5. Gyógyszer kölcsönhatás

Számos gyógyszer gátolja az MIBG felvételét és tárolását a daganatsejtekben. Ezekről a kezelő orvost tájékoztatni kell. Gyermekek ritkábban kapnak az MIBG felvételt gátló gyógyszert, elsősorban a

- bronchodilatátorokra kell gondolni (Ventolin, Berotec, Bricanyl, és Xylometazoline-t tartalmazó orrcsepp vagy spray (Otrivine))
- A hordozó anyagokra is gondolni kell.
- számos szívgyógyszer interferál az MIBG felvétellel, de ezek használata gyermekkorban ritka

Phaeochromocytoma gyanújával küldött esetekben gondolni kell:

- Calcium-csatorna blokkolók: Nifedipine, Nicardipine, Amlodipine, Adalat, Cardene, Norvasc
- ACE gátlók: Captopril, Enalapril
- Adrenerg-receptor blokkolók: Labetalol, Amiodarone
- Nátrium -pumpa gátlók: Digoxin

4. 3. Radiofarmakon

4. 3. 1. Radionuklid

- ^{123}I
- ^{131}I

4. 3. 2. Farmakon

Meta-iodobenzylguanidine (MIBG)

4. 3. 3. Melyik radiofarmakont válasszuk?

- A gyermekgyógyással való konzílium dönti el, mikor melyik radiofarmakont ^{131}I vagy ^{123}I -MIBG-t alkalmazzuk, mivel a radiojodinált MIBG ciklotron termék, több-kevesebb nap telik el a vizsgálat kérése és a radiofarmakon szállítása között, a diagnózis felállítása viszont sürgető, így mind a két vegyület alkalmazható!
- ^{123}I -MIBG-vel készült szcintigráfiai képek jó minőségűek, a 159 keV fotócsúcs alkalmasabb detektálásra, mint a ^{131}I 364 keV fotócsúcsa. A ^{123}I alacsonyabb sugárterhelése miatt nagyobb aktivitást adunk be, ez teszi lehetővé részletgazdag képek készítését, a ^{123}I -MIBG vizsgálat eredménye korábban készül el.
- ^{131}I -MIBG a diagnosztikában a második helyen áll a választandó radiofarmakonok közül, ennek ellenére széles körben alkalmazzák. A daganat MIBG retenció mértékének mérése a sugárkezelés tervezéséhez szükséges.

4.3.4. Alkalmazott aktivitás

	Minimum MBq	Megengedhető maximum MBq
^{123}I -MIBG	80	400
^{131}I - MIBG	35	80

4.3.5. A beadás módja

- Lassú intravénás injekció perifériás vénába (5 perc), fiziológiás sóoldattal hígítva. Gyors beadás kontraindikált. Centrális kanülön is be lehet adni, még lassabban és körültekintőbben.
- Lehetséges mellékhatás: hányás, tachycardia, elsápadás, hasi fájdalom, allergiás reakció igen ritka.

5 Sugárterhelés

Függ az életkortól és a beadott aktivitástól,

5 éves gyermek [23]

Radiofarmakon	Beadott aktivitás MBq/kg	Egésztest sugárterhelés mSv/vizsgálat
^{123}I -MIBG	5, 18	3,7
^{131}I - MIBG	0.74	5.5

6. Adatgyűjtés

Hibátlan technikai háttér, jól begyakorolt személyzet, a szülők akti bevonásával végzik a vizsgálatot. A gyermek szedálásra ritkán van szükség, elsősorban egy és három éves kor között.

6. 1. A szcintigráfias vizsgálat időpontja:

¹²³I-MIBG esetében 20-24 órával a beadás után

¹³¹I-MIBG esetében rendszerint 48 órával az injekció után, de lehet 3 vagy több nap is!

6. 2. Kollimátor

a kamera gyártó cég ajánlását kell szem előtt tartani

6. 3. A gyermek elhelyezése

Olyan közel a detektorhoz, amennyire lehetséges megfelelő asztal segítségével, vagy közvetlenül a kollimátorra fektetve.

6. 4. A felvétel módja, irányok.

- Amennyiben a gyermek nyugodt, egésztest üzemmódban készülnek, anterior és posterior irányból, kiegészítő oldal felvételt készíteni elsősorban a koponyáról szükséges.
- Nyugtalan gyermeknél célszerűbb statikus spot felvételek készítése: Koponya anterior, posterior, oldalfelvételek, mellkas, has, kismedence, alsó végtagok, anterior és posterior irányból begyűjtve. A gyermek két térdét összeteszi, mindkét könyöknek is benne kell lenni a felvételi mezőben. Amennyiben a hólyag nem üres, oldal felvétel készítése szükséges a kismedencéről.

6. 5. A felvétel paraméterei

- Beütésszám előválasztás – 250 000 beütés
- Idő előválasztás: 10 perc képenként.
- 2 mm-es pixel nagyság, 256x256 mátrix
vagy 128x128 mátrix és zoom
- Egésztest felvétel: 5 cm/perc scan sebesség ajánlott,
vagy 30 perces időtartam.

- SPECT vizsgálat hasznos az elváltozások pontosabb lokalizációjához. A májhoz ill. hólyaghoz közeli kóros elváltozások eseteiben jön elsősorban szóba a has SPECT vizsgálata. A SPECT felvételi technika az adott berendezés technikai adottságaitól függ, többfejes kamera komoly segítség lehet.

6. 6. Kiegészítő beavatkozások

- Azokban az esetekben, amikor a vesék aktivitásától kell a kóros MIBG halmozást elkülöníteni: Kettős jelöléses vizsgálatot lehet végezni, ^{99m}Tc jelölt, vesén át kiválasztódó DTPA-val vagy MAG3-mal, vagy
- Furosemid-et lehet adni
- Ritkán a hólyag aktivitása zavaró lehet, ilyenkor, ha a gyermek kooperál, vizelésre kell felszólítani. Amennyiben szükséges a hólyagkatéterezés megengedett.

6. 7. Képfeldolgozás

- A képernyő szürke színskálája a legalkalmasabb a felvételek rögzítéséhez.
- Külön képfeldolgozás nem szükséges.
- Képnymtatás (Hard Copy)

7. Interpretáció, leletezés

7. 1. Fiziológiás szverveloslás

Az MIBG fiziológiás szverveloslásának ismerete szükséges a kóros MIBG halmozás felismeréséhez. Fiziológiásan is megjelenik a máj, lép a myocardium, nyálmirigyek, és a normális mellékvesék velőállománya. A szívizomzat aktivitás-felvétele magas lehet, különösen egy éves kor alatt. Egyes esetekben a szív aktivitása májtól nehezen különíthető el. A vázizomzat, az orr nyálkahártya, tüdő, vizeletelválasztó rendszer, epehólyag és a pajzsmirigy is megjelenhet kisebb nagyobb beütésszámmal. A különböző szervek MIBG felvétele az adrenerg beidegést ill. a hormontermelést tükrözi. A pajzsmirigy nem megfelelő blokkolása a pajzsmirigy szabad radiojód felvételét mutathatja. A szabad radiojód az emésztő rendszerben is megjelenhet. Élettani körülmények között a csontrendszer nem ábrázolódik, a végtagok izomzata igen, de a csont aktivitásmentes területként jelenik meg normál körülmények között. (legtöbbször a térdek magasságában figyelhető meg)

7.2. Kóros eloslás

MIBG aktivitás látható a primer lágyrész tumorban, áttétekben, nyirokcsomókban, májban, csontban és csontvelőben. Az aktivitás-felvétel intenzitása nem függ össze a daganat dignitásával (malignus-benignus). Az érési folyamat során, malignus neuroblastomából érett ganglioneurinoma lesz, nem csökken az elváltozás intenzitása (aktivitás-felvétele). A csontrendszerben mérhető MIBG aktivitás, körülírt vagy diffúz, minden esetben kórjelző. Csontáttétekre ill. a csontvelő tumoros infiltrációjára utal vagy mindkettőre.

7.3. Hibaforrások

- fizikai ok: a gamma kamera feloldóképessége nem elegendő a kis elváltozások kimutatásához
- anatómiai ok: kis elváltozások tömegesebb tumorszövet mellett rejtve maradhatnak.
A fiziológiás szervaktivitás (máj, szív, vese, pajzsmirigy, nyálmirigy, hólyag, colon) magas aktivitása is elfedheti kis tumorszövet jelenlétét.
- pathofiziológiai oka is lehet, ha a daganat nem vagy alig vesz fel MIBG-t. Vannak MIBG-t nem halmozó neuroblastomák, a daganatban necrosis keletkezhet, a daganat elveszti a képességét, hogy MIBG-t retineáljon, gyógyszer okozta inhibíció és természetesen eddig még ismeretlen okból is előfordulhat, hogy a daganat nem jelenik meg a felvételeken.

8. Minőség-ellenőrzés

Mielőtt a gyermek elhagyná a vizsgáló helyiséget, fontos, hogy ellenőrizzük a felvételeket. Különösen az elmozdulásból eredő hibára kell figyelni

9. Nyitott kérdések

9. 1. A beadandó aktivitás mennyisége.

Van szerző, aki nagyobb aktivitást ad be. Az EANM pediátriai munkacsoportja nem látja aktuálisan tudományosan megalapozottnak, hogy emelni kellene a beadható maximális aktivitás szintjét. A terápiás mennyiségben adott ¹³¹I-MIBG után készült felvételeken, nagyobb érzékenységgel mutathatók ki kisebb elváltozások, a beadott aktivitás mennyiségével nő a vizsgálat érzékenysége, kérdés azonban az, hogy klinikai szempontból mennyire fontos a staging ilyen fokú pontosítása.

10. Ajánlott irodalom

1. Giammarile F, Boneu A, Edeline V, Lumbroso J, Siles S, Wioland M. Guide de réalisation de la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG) en oncologie pédiatrique. Med Nucl 2000; 24:35-41.
2. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med 1985; 26: 576-85.
3. Sisson JC, Shulkin BL. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. Q J Nucl Med 1999; 43: 217-23.

4. Leung A, Shapiro B, Hattner R, Kim E, de Kraker J, Ghazzar N, Hartmann O, Hoefnagel CA, Jamadar DA, Kloos R, Lizotte P, Lumbroso J, Rufini V, Shulkin BL, Sisson JC, Thein A, Tronccone L. Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood. *J Nucl Med* 1997; 38: 1352-7.
5. Khafagi FA, Shapiro B, Fischer M, Sisson JC, Hutchinson R, Beierwaltes WH. Pheochromocytoma and functioning paraganglioma in childhood and adolescence: role of iodine 131I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 191-8.
6. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39: 679-88.
7. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; 21: 349-53.
8. Khafagi FA, Shapiro B, Gross MD: The adrenal gland. In: Maisey MN, Britton KE, Gilday DL, eds. *Clinical Nuclear Medicine*. London: Chapman & Hall, 1989:271-91.
9. Kinnier-Wilson LM, Draper GJ. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3: 301-307.
10. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58(2 Suppl): 598-602.
11. Jacobs A, Delree M, Desprechins B, Otten J, Ferster A, Jonckheer MH, Mertens J, Ham HR, Piepsz A. Consolidating the role of 131I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 157-9.
12. Gelfand MJ. Meta-iodobenzylguanidine in children. *Semin Nucl Med* 1993; 23: 231-42.
13. Lumbroso JD, Guerhazi F, Hartmann O, Coornaert S, Rabarison Y, Leclere JG, Couanet D, Bayle C, Caillaud JM, Lemerle J, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988; 271: 689-705.
14. Parisi MT, Greene MK, Dykes TM, Moraldo TV, Sandler ED, Hattner RS. Efficacy of metaiodobenzylguanidine as a scintigraphic agent for the detection of neuroblastoma. *Invest Radiol* 1992;27: 768-73.
15. Moyes J, McCready VR, Fullbrook. *Neuroblastoma MIBG in its diagnosis and management*. 1989, ed. Springer-Verlag.
16. Perel Y, Conway J, Kletzel M, Goldman J, Weiss S, Feyler A, Cohn SL. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 13-8.
17. Hoefnagel CA, De Kraker J, Valdes Olmos RA, Voute PA. [131I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39(4 Suppl 1): 61-4.
18. Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M. Therapeutic use of 131I-metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 220-3.
19. Mairs RJ. Neuroblastoma therapy using radiolabelled [131I]meta-iodobenzylguanidine 131I-MIBG in combination with other agents. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1171-3.
20. Gordon I, Peters AM, Gutman A, Morony S, Dicks-Mireaux C, Pritchard J. Skeletal assessment in neuroblastoma--the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med* 1990; 31: 129-34.
21. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-21.
22. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, Kolinska J, Gwidlet J. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur*

J Nucl Med 1990; 17: 127-9.

23. Stabin MG, Gelfand MJ. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. Q J Nucl Med 1998; 42: 93-112.

24. Pintelon H, Jonckheer MH, Piepsz A. Paediatric nuclear medicine procedures: routine sedation or management of anxiety? Nucl Med Commun 1994; 15: 664-6.

25. Rufini V, Fisher GA, Shulkin BL, Sisson JC, Shapiro B. Iodine-123-MIBG imaging of neuroblastoma: utility of SPECT and delayed imaging. J Nucl Med 1996; 37: 1464-8.

26. Rufini V, Giordano A, Di Giuda D, Petrone A, Deb G, De Sio L, Donfrancesco A, Troncione L. 123IMIBG scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and SPECT imaging. Q J Nucl Med 1995; (4 Suppl 1): 25-8.

27. Gelfand MJ, Elgazzar AH, Kriss VM, Masters PR, Golsch GJ. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. J Nucl Med 1994; 35: 1753-7.

28. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, Kalff V, Gross MD, Sisson JC, Beierwaltes WH. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. J Nucl Med 1983; 24: 672-82.

29. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, Hartmann O, Parmentier C. Refining interpretation of MIBG scans in children. J Nucl Med 1994; 35: 803-10.

30. Lumbroso J, Giammarile F, Hartmann O, Bonnin F, Parmentier C. Upper clavicular and cardiac meta-123I-iodobenzylguanidine uptake in children. Q J Nucl Med 1995; 39(4 Suppl 1): 17-20.

Az útmutató kibocsátásának dátuma : 2002. december 29.