

Metode nuklearne medicine u dijagnostici i liječenju neuroblastoma visokog rizika - prikaz slučaja

Gladić Nenadić, Vedrana; Rajačić, Nada

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2024, 68, 107 - 111**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.13112/PC.2024.16>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:220:214077>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Sestre milosrdnice University
Hospital Center - KBCSM Repository](#)

Metode nuklearne medicine u dijagnostici i liječenju neuroblastoma visokog rizika – prikaz slučaja

Vedrana Gladić Nenadić¹, Nada Rajačić²

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni solidni tumor dječje dobi širokog spektra biološkog ponašanja, pri čemu kategorija visokog rizika ima značajan udio u smrtnosti od raka u dječjoj dobi. Metode nuklearne medicine neophodne su ne samo tijekom dijagnostičkog postupka i procjene kategorije rizika, već imaju svoje mjesto i kao jedan od segmenata u multimodalnom liječenju bolesti visokog rizika. Prikazat ćemo slučaj bolesti visokog rizika, obzirom na dob djeteta i prisutnost metastaza, s naglaskom na važnost multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i terapiji.

Ključne riječi: NEUROBLASTOM; RADIONUKLIDNE SLIKOVNE PRETRAGE; 3-JODOBENZILGVANIDIN

UVOD

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni solidni tumor dječje dobi sa širokim spektrom biološkog ponašanja. S jedne strane može spontano regresirati nakon što nastane u najranijoj životnoj dobi, dok kod bolesti visokog rizika unatoč intenzivnom multimodalnom liječenju ukupno preživljenje iznosi 50%. Mortalitet od ove bolesti iznosi oko 15% u ukupnom mortalitetu od raka u dječjoj dobi (1). Neuroblastom najčešće nastaje u srži nadbubrežne žlijezde, no može nastati bilo gdje duž paravertebralnog simpatičkog lanca – u vratu, prsnoj koži, trbuhu, u zdjelici ili u više odjeljaka istovremeno. Biološko ponašanje može se predvidjeti prema dobi bolesnika, proširenosti tumorske bolesti, histopatološkom tipu te dodatnim citogenetskim i molekularnim karakteristikama tumora. U određivanju proširenosti bolesti koriste se radiološke i nuklearno-medicinske metode, dok su za analizu eventualne zahvaćenosti koštane srži na raspolaganju citologija i patologija s protočnom citometrijom. Liječenje bolesti visokog rizika je dugotrajno i složeno, s mogućim višestrukim komplikacijama, pri čemu je multidisciplinarni pristup izuzetno važan (2).

U veljači 2020. godine europsko društvo za pedijatriju onkologiju (the European Society for Pediatric Oncology) i europska referentna mreža (the European Reference Network on paediatric cancer) objavili su preporuke za standardnu

kliničku praksu dijagnostike i liječenja neuroblastoma visokog rizika (3).

Prikazom ovog slučaja željeli smo izložiti složenost liječenja kod bolesti visokog rizika, u kontekstu primarnog ležišta tumora koje se proteže kroz dvije različite regije i metastatske bolesti, s posebnim osvrtom na metode nuklearne medicine koje su primijenjene u dijagnostici i liječenju naše bolesnice.

PRIKAZ SLUČAJA

Djevojčica u dobi 3 godine inicijalno se prezentirala vrućicom i šepanjem zbog čega je zaprimljena na odjel ortopedije. Zbog sumnje na septički artritis učinjene su artrotomija i lavaža lijevog zgloba kuka i provedena je parenteralna antibiotička terapija. Nekoliko dana po otpustu s odjela ortopedije opet se pojavila vrućica, praćena bolovima u trbuhu i leđima te razvojem tortikolisa. Tada je u kliničkom statusu palpabilna tumefakcija čvrste konzistencije, veličine oko 3 cm, na vratu, u regiji III lijevo. Ostatak somatskog statusa bio

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb

² Zavod za onkologiju i hematologiju s dnevnim bolnicom 'Mladen Čepulić', Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Nada Rajačić, dr. med.; Zavod za onkologiju i hematologiju s dnevnim bolnicom 'Mladen Čepulić', Klinika za dječje bolesti Zagreb; Klaićeva 16, Zagreb; e-mail: nada.rajacic@kdb.hr

je uredan. Djevojčica do tada nije teže bolovala. U laboratorijskim nalazima izdvajaju se povišeni surogatni biljezi upale (sedimentacija i C-reaktivni protein), umjerena normocitna normokromna anemija i jasno povišeni tumorski markeri tipični za neuroblastom – u serumu feritin 123 ug/L i neuron specifična enolaza 209 ng/ml, a u porciji urina vanilmandelična kiselina 115 mmol/mol kreatinina i homovanilična kiselina 89 mmol/mol kreatinina. Slikovna dijagnostika uključivala je ultrazvučni pregled vrata i trbuha, sumacijsku snimku torakalnih organa i magnetnu rezonancu prsnoga koša i trbuha. Navedenim pretragama verificirana je solidna tumorska tvorba veličine 4x5.8x18.8 cm, koja se protezala iz stražnjeg medijastinuma lijevo, od luka aorte, u kontinuitetu retrokuralno i retroperitonealno, do račvišta aorte. Tvorba je bila visoke celularnosti kada se uzme u obzir koeficijent difuzije (apparent diffusion coefficient, ADC) i rubne imbibicije kontrastnim sredstvom. Nije se prikazala infiltracija spinalnog kanala. Distalno od račvišta aorte verificiran je konglomerat patološki promijenjenih limfnih čvorova, a na vratu lijevo, na mjestu klinički palpabilne tumefakcije, patološki promijenjen limfni čvor vel 2.7 cm (Slika 1).

Pristupilo se mediomedijanoj laparotomiji, eksploraciji i ekstirpaciji dva tumorska čvora radi histopatološke verifikacije s molekularnom analizom preuzetog materijala. Postavljena je dijagnoza slabo diferenciranog neuroblastoma negativne NMYC amplifikacije.

Usljedilo je određivanje stadija proširenosti bolesti, uz pomoć metoda nuklearne medicine. Scintigrafijom skeleta (uređaj Siemens Symbia T2) učinjenom 3 sata nakon intravenske primjene 370 MBq (10 mCi) tehnecijem obilježenog hidroksidifosfonata (^{99m}Tc HDP) verificirana je patološka koštana pregradnja kortikalne kosti - u desnom ramenu, medijalnom dijelu lijevog acetabuluma s prijelazom na sjednu kost i intenzivno nakupljanje u kralješcima L2 i L4 (4) (Slika 2).

U dodatnoj dijagnostici koristio se naknadno i intravenski primijenjen dijagnostički radiofarmak metajodobenzilguanidin (MIBG) obilježen izotopom joda (^{123}I MIBG) aktivnosti 100 MBq (2,7 mCi; uređaj Siemens Symbia T2) čime se prikazalo patološko nakupljanje u kostima i koštanoj srži (desno rame, duž čitave kralježnice, obje natkoljenice) uz nakupljanje u toraksu paramedijano lijevo, odnosno u primarnoj tumorskoj tvorbi (5). Punkcijom koštane srži s različitih mjesta dokazana je infiltracija koštane srži metodama klasične citologije i protočne citometrije (Slika 3).

Uzevši u obzir dob veću od 18 mjeseci i metastatsku bolest, bolesnica je svrstana u kategoriju visokog rizika.

Liječenje je trajalo 18 mjeseci i uključivalo je fazu indukcije remisije kemoterapijom u komprimiranom rasporedu primjenom citostatika cisplatine, vinkristina, etopozida, karboplatine i ciklofosfamida u kratkim razmacima od 10 dana, uz



SLIKA 1. Magnetna rezonanca primarnog ležišta tumora koje se proteže s lijeve strane kralježnice, u stražnjem medijastinumu i u retroperitonealnom prostoru. Zavod za dječju radiologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb.

suportivnu primjenu kratkodjelujućeg granulocitnog čimbenika rasta filgrastima i nadoknadu krvnih derivata (tzv. rapid COJEC) (3). Usljedio je prvi operacijski zahvat torakotomije kroz VI interkostalni prostor lijevo, kojim se ekstirpirala tvorba veličine 7x3 cm, smještena uz aortu, koja je dopirala do frenikokostalnog sinusa. Po navedenoj terapiji punkcijom koštane srži i dalje se nalazi infiltracija stanicama osnovne bolesti zbog čega je provedena i kemoterapija II linije (dva ciklusa topotekana, vinkristina i doksorubicina). Kada se postigla negativizacija koštane srži, krvotvorne matične stanice (KMS) mobilizirane su filgrastimom i pleriksafomom te prikupljene postupkom leukaferoze. Obzirom da se kontrolnom slikovnom obradom (kompjuterizirana tomografija abdomena s kontrastom) prikazala moguća intraabdominalna rezidualna bolest, odnosno solidna struktura dimenzija oko 1.5x8.0x1.0 cm, smještena lijevo retroperitonealno uz aortu, u razini hilusa lijevog bubrega, s minimalnom imbibicijom nakon primjene kontrastnog sredstva, učinjena je i medijana relaparotomija. Tada je nađena i ekstirpirana tumorska tvorba veličine 2x1 cm, ispod lijeve renalne vene, tik uz aortu, zajedno s limfnim čvorovima iz lijevog renalnog hilusa. Da bi se dovršila faza indukcije remisije, nadležni onkolog u suradnji sa specijalistom nuklearne medicine proveo je još i radionuklidnu terapiju pomoću izotopom joda obilježenog MIBG-a (^{131}I MIBG) aktivnosti 3599 MBq (97 mCi) nakon kojeg je konačno potvrđena potpuna remisija osnovne bolesti. Usljedila je konsolidacija remisije primjenom visokodozažne kemoterapije busulfanom i melfalanom



SLIKA 2. Scintigram skeleta ^{99m}Tc HDP – pojedinačne ciljne snimke cijelog tijela s patološkom koštanom pregradnjom u desnom ramenu, desnom acetabulumu s prijelazom na sjednu kost te pojedinim lumbalnim kralješcima. Zavod za nuklearnu medicinu, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

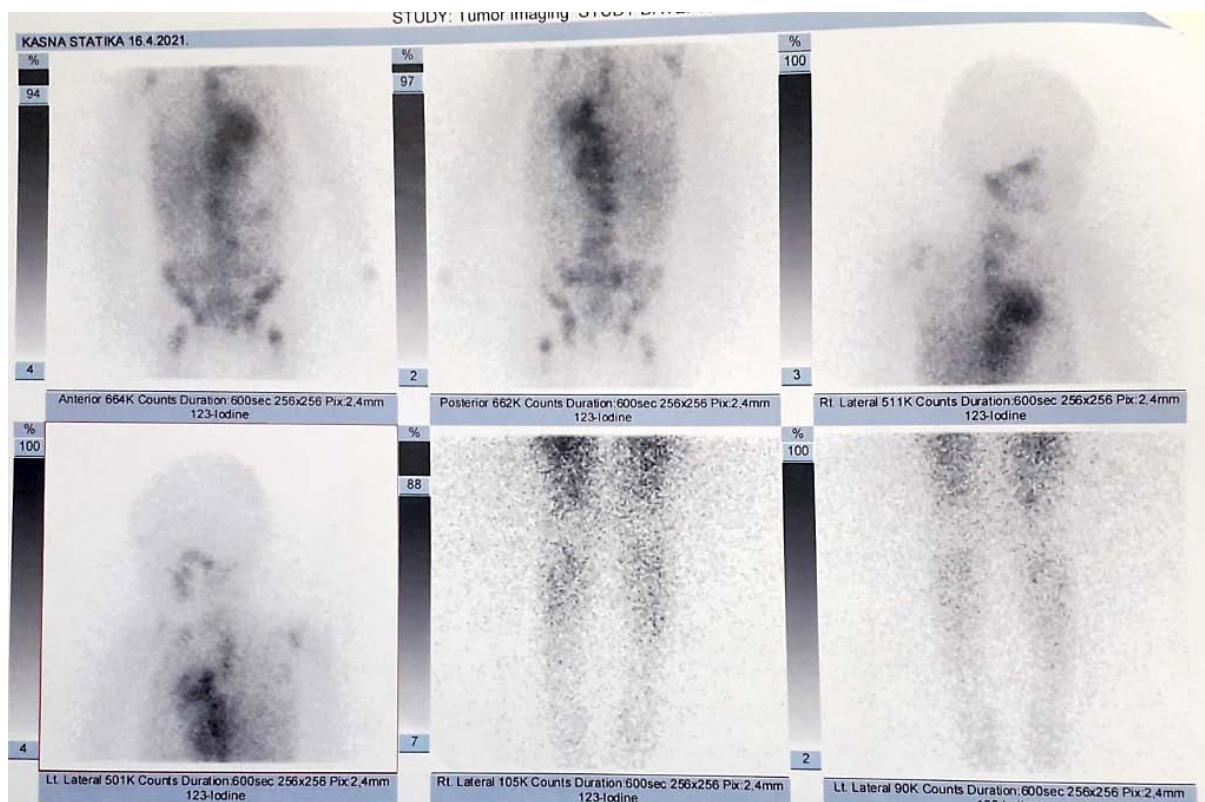
s reinfuzijom autogenih KMS, potom i radioterapijom ležišta tumora i adherentnih limfnih čvorova. Polje zračenja definirano je metodama slikovne dijagnostike koje su učinjene po provedenom neoadjuvantnom kemoterapijskom liječenju. Terapija održavanja uključivala je pet ciklusa imunoterapije, odnosno primjenu kimeričnog anti-disialogangliozid (GD2) antitijela dinutuksimab-beta. Djevojčica je 18 mjeseci po završetku opisanog liječenja u remisiji osnovne bolesti.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

MIBG je spoj sintetiziran krajem 80-ih godina prošlog stoljeća te se obilježen izotopom joda I-123 koristi u dijagnostici neuroendokrinih tumora i tumora neuroektodermalnog porijekla, u pedijatrijskoj populaciji najčešće neuroblastoma. Važna karakteristika MIBG-a je da se nakuplja samo u živim tumorskim stanicama podrijetla iz embrionalne strukture neuralnog grebena te može razlikovati fibrozu i nekro-

zu od metabolički aktivnog tumorskog tkiva. Obilježen izotopom joda I-131 koristi se u terapijske svrhe budući je I-131 emiter β čestica (zračenja) koje ionizirajuće djeluje na tumorsko tkivo, odnosno imaju citotoksičan učinak na tumorske stanice. Ovakva vrsta tzv. terapije otvorenim izvorima zračenja predstavlja sistemsku terapiju usmjerenu na sva mjesta gdje postoji tumorsko tkivo – primarni tumor, ostatno tkivo tumora, recidiv ili metastaze (6). Uzevši u obzir dob, tjelesnu težinu, laboratorijske parametre i opće stanje bolesnice, određena je terapijska aktivnost radiofarmaka od 3599 MBq (97 mCi) s kojom se, uz primjenu kemoterapije, očekivala remisija bolesti uz minimalni rizik od nuspojava radioterapijskog ozračivanja cijelog tijela.

Kod novootkrivenog neuroblastoma visokog rizika kliničaru je često teško naći ravnotežu između određivanja žurnosti započinjanja onkološkog liječenja i provedbe zahtjevnog početnog dijagnostičkog postupka. Navedeno podrazumijeva opsežnu radiološku dijagnostiku, često u općoj aneste-



SLIKA 3. Dijagnostički I-123 MIBG – pojedinačne ciljane snimke cijelog tijela s patološkom akumulacijom radiofarmaka u kostima, koštanoj srži i u primarnoj tumorskoj tvorbi. Zavod za nuklearnu medicinu, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

ziji, kirurške zahvate (biopsija tumora, postavljanje trajnog centralnog venskog sustava) i određivanje stupnja proširenosti bolesti. Određivanje stupnja proširenosti bolesti uključuje invazivne procedure punkcije i biopsije koštane srži te dijagnostičke metode nuklearne medicine – u ovom slučaju scintigrafiju skeleta i I-123 MIBG. Tijekom provođenja ovog važnog bazalnog dijagnostičkog postupka, treba uzeti u obzir dob djeteta, potrebu za općom anestezijom, opće stanje i raspoložive resurse, kao na primjer mogućnost transporta bolesnika, dostupnost određenih pretraga i radiofarmaka. Ovdje valja uzeti u obzir i činjenicu da 10 % neuroblastoma neće nakupljati MIBG. Tada je potrebno učiniti pozitronsku emisijsku tomografiju fluor-18 deoksiglukozom (^{18}F -FDG-PET). Inače, FDG pozitivan, a MIBG negativan tumor ukazuje na slabije diferenciranu neoplazmu (7).

U inicijalnoj dijagnostici neuroblastoma, određivanju stadija bolesti i praćenju bolesnika, I-123 MIBG je prvi izbor slikovnih metoda nuklearne medicine zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti do 90% odnosno 100% (8). Uz to, dijagnostički I-123 MIBG omogućuje odabir onih bolesnika koji su potencijalni kandidati za terapijski I-131 MIBG.

^{18}F -FDG-PET/CT superiorniji je u odnosu na I-123 MIBG, ali samo u ranijim stadijima bolesti i u bolesnika prije tran-

splantacije krvotvornih matičnih stanica ili prije operativnog zahvata (9).

Noviji PET radiofarmak poput fluor-18 deoksiglukozom obilježenog dihidroksifenilalanina (^{18}F -DOPA PET/CT) osjetljiviji je u detekciji metastaza u meka tkiva, kosti i koštanoj srži, u odnosu na I-123 MIBG i ^{18}F -FDG-PET/CT (10), ali u Republici Hrvatskoj nije dostupan u dijagnostici neuroblastoma. Relativno noviji PET radiofarmak je i ^{124}I -MIBG, koji bi, prema sadašnjim istraživanjima, omogućio točniju procjenu volumena tumora i njegovih metastaza, a time i preciznije određivanje aktivnosti I-131 MIBG u terapiji, međutim još nije dostupan u Hrvatskoj (11).

U našem slučaju tijekom inicijalnog dijagnostičkog postupka metode nuklearne medicine omogućile su odgovarajuće određivanje stupnja rizika bolesti, započinjanje pravodobnog liječenja i u kasnijem tijeku i procjenu odgovora na primijenjeno liječenje. Terapijski MIBG imao je ulogu u postizanju potpune remisije, što je omogućilo implementaciju ostalih faza liječenja (12).

Kratice:

ADC	– apparent diffusion coefficient
CT	– kompjutorizirana tomografija
DOPA	– dihidroksifenilalanin

¹⁸F-FDG-PET – fluor 18 deoksiglukoza
 HDP – hidroksidifosfonat
 KMS – krvotvorne matične stanice
 MIBG – metajodobenzilguanidin
 PET – pozitronska emisijska tomografija

LITERATURA

- Smith V, Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (Basel). 2018;5(9):114. doi: 10.3390/children5090114.
- Stepan J, Jakovljević G, Bonevski A, Čizmić A, Nakić M. Neuroblastom - prikaz dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Paed Cro. 2007;51(2):98-102.
- Pasqualini C, Valteau-Couanet D, Ladenstein R (2020). European Standard Clinical Practice Protocol - High risk neuroblastoma. [Internet] raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>;
- 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(2):129-34.
- Olivier P, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Giammarile F, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(5):B45-50.
- Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G; EANM. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(5):1039-47. doi: 10.1007/s00259-008-0715-3.
- Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET in neuroblastoma. J Nucl Med. 2009;50(8):1237-1243. doi: 10.2967/jnumed.108.060467.
- Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O, Coornaert S, Rabarison Y, Leclère JG, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. Prog Clin Biol Res. 1988; 271:689-705.
- Dhull VS, Sharma P, Patel C, Kundu P, Agarwala S, Bakhshi S, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in paediatric neuroblastoma. Nucl Med Commun. 2015;36(10):1007-13. doi:10.1097/MNM.0000000000000347
- Lu MY, Liu YL, Chang HH, Jou ST, Yang YL, Lin KH, et al. Characterization of neuroblastic tumors using ¹⁸F-FDOPA PET. J Nucl Med. 2013;54(1):42-49. doi: 10.2967/jnumed.112.102772
- Cistaro A, Quartuccio N, Caobelli F, Piccardo A, Paratore R, Coppolino P, et al. ¹²⁴I-MIBG: a new promising positron-emitting radiopharmaceutical for the evaluation of neuroblastoma. Nucl Med Rev 2015;18(2):102-6. doi: 10.5603/NMR.2015.0024
- Agrawal A, Rangarajan V, Shah S, Puranik A, Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. Br J Radiol. 2018;91(1091):20180103. doi: 10.1259/bjr.20180103.

SUMMARY

Nuclear medicine methods in the diagnosis and treatment of high-risk neuroblastoma - case report

Vedrana Gladić Nenadić, Nada Rajačić

Neuroblastoma is childhood's most common extracranial solid tumor, with a broad spectrum of biological conduct. The high-risk disease encompasses a significant portion of childhood cancer mortality. Nuclear medicine methods, including disease risk categorization, are essential in the diagnostic process. However, nuclear medicine has its place as a segment of the multidisciplinary treatment of high-risk diseases, too. In this article, a patient diagnosed with high-risk neuroblastoma due to age and metastases is presented, with an accent on the role of nuclear medicine and a multidisciplinary approach in diagnostic and therapeutic procedures.

Key words: NEUROBLASTOMA; RADIONUCLIDE IMAGING; 3-IODOBENZYLGUANIDINE