

Funkční zobrazení a léčba neuroendokrinních tumorů pomocí metajodobenzylguanidinu

Kateřina Tábořská

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

Metajodobenzylguanidin (MIBG) je analog noradrenalinu, který je akumulován ve dřeni nadledvin a MIBG scintigrafie je metodou první volby pro funkční zobrazení feochromocytomu. Radiojodem značený MIBG může být dále užit pro diagnostické a léčebné účely u nemocných s paragangliomem, karcinoidem a medulárním karcinomem štítné žlázy. Účinky MIBG léčby spočívají v dosažení kontroly symptomů a zlepšení kvality života. V literatuře je udávána biochemická léčebná odpověď u poloviny nemocných, zatímco k radiologické redukci velikosti tumoru dochází u třetiny nemocných. Dosud nebyl učiněn konsenzus týkající se množství jednorázově aplikované aktivity a nebyla stanovena celková kumulativní aplikovaná aktivita s ohledem na hematologickou toxicitu.

Klíčová slova: neuroendokrinní tumory, nukleární medicína, 131I-jod-metajodobenzylguanidin.

Functional imaging and therapy of neuroendocrine tumors using metaiodobenzylguanidine

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) is a norepinephrine analog which concentrates in the adrenal medulla and MIBG scintigraphy is the first choice of functional imaging of pheochromocytoma. Radioiodinated MIBG can be further used both diagnostically and therapeutically for patients with paraganglioma, carcinoid and medullary thyroid carcinoma. An effectiveness of MIBG treatment involve achieving symptom control and better quality of life. Biochemical response is observed in about half of the patients, whereas radiographic can be seen in around one third of the patients in the literature. There has not been clear consensus about the optimal administered activity per treatment cycle and the total number of treatments with regards to hematological toxicity.

Key words: neuroendocrine tumors, nuclear medicine, 131I-iodine-metaiodobenzylguanidine.

Onkologie 2011; 5(6): 333–335

Úvod

Metajodobenzylguanidin (MIBG) je meta izomer guanetidinu, analog noradrenalinu, označovaný někdy jako falešný neurotransmitter, neboť stejně jako noradrenalin vstupuje do buněk adrenergních presynaptických neuronů, z cytoplazmy je aktivním procesem transportován do sekrečních vezikul. Na rozdíl od noradrenalinu se však po uvolnění do synaptické štěrby neváže na postsynaptické adrenergní receptory, není dále metabolizován a vylučuje se v nezměněné formě. Jeho retence v chromafinních granulech umožňuje funkční zobrazení tkání s vysokým podílem adrenergní sympatické inervace, jako je například dřeň nadledvin, nebo tkání abnormálních, z nich vycházejících, jako jsou neuroendokrinní tumory typu feochromocytomu a neuroblastomu. Přesný mechanismus retence v neuroendokrinních tumorech nebyl zcela objasněn (1). MIBG může být značen izotopy jodu 123I nebo 131I. 123I má pro diagnostickou scintigrafii výhodnější fyzikální vlastnosti (poločas přeměny 13 hodin, záření gama o energii 159 keV) než 131I (poločas přeměny 8,04 dní, záření gama 364 keV, záření beta 0,61 MeV s doletem β částic průměrně 0,8 mm). 131I je proto vhodný především pro terapeutické podání.

Indikace, kontraindikace

MIBG scintigrafie je metodou první volby pro funkční zobrazení feochromocytomu se senzitivou 80–90 %, detekce nesekrečních variant nebo tumorů vyskytujících se v rámci MEN 2 syndromu je však nižší (60–70 %). MIBG má nižší senzitivitu v detekci dalších neuroendokrinních tumorů jako karcinoid (50 %), paragangliom (40–60 %), medulární karcinom štítné žlázy (30 %) (2). V onkologických indikacích je scintigrafie 123I-MIBG používána k detekci tumoru, ke stanovení stadia onemocnění, při sledování nemocných během terapie a po terapii a před zvažovanou radionuklidovou terapií. Z neonkologických indikací je MIBG v poslední době využíván ke studiu nemocí s poruchou sympatické inervace, jako je ischemická nebo neischemická kardiomyopatie (3), nebo při vyšetřování některých neurodegenerativních onemocnění typu Parkinsonovy nemoci a multisystémové atrofie (4). Kontraindikací vyšetření je těhotenství.

Provedení vyšetření

V přípravě na vyšetření je důležité seznámit se s medikací, kterou pacient trvale užívá, protože některé léky mohou interferovat s uptake MIBG nebo narušit jeho retenci v chromafinních granulech. Na určitou dobu je proto nutné přerušit léčbu agonisty katecholaminů,

sympatomimetiky a tricycklymi antidepresivy (viz tabulka 1). Ke snížení radiační zátěže je doporučena zvýšená hydratace v den aplikace radiofarmaka, neboť močovým traktem je vyloučeno 55 % z aplikované aktivity během 24 hodin a až 90 % během 96 hodin, pouze 1–5 % z podané aktivity je eliminováno zažívacím traktem. Dále se provádí blokáce štítné žlázy podáním chloristanu draselného nebo 1 % Lugolova roztoku jeden den před aplikací a pokračuje se po dobu několika dnů (2 dny při použití 123I, 3 dny platí pro 131I). Po aplikaci si může vzácně pacient stěžovat na bolesti v břiše, může mít nauzeu, tachykardii. Tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny farmakologickým efektem radiofarmaka a dá se jim předejít pomalou intravenózní aplikací. Celotělová scintigrafie se obvykle provádí za 24 hodin po aplikaci, doplňuje se tomografií (SPECT nebo SPECT/CT).

Fyziologický a abnormální scintigrafický nález

Protože MIBG je vázán v orgánech s vysokou hustotou adrenergní inervace, jako jsou slinné a slzné žlázy, myokard, játra, slezina, jejich zobrazení patří k fyziologickému nálezu. Jemný uptake může být přítomný v bazálních gangliích, v mozečku, v plicích, v nadledvinách, zvláště při vyšetření pomocí 123I-MIBG. Dále je patrně vyloučené

Tabulka 1. Doby vysazení léčiv doporučené na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie UK 2. LF a FN Motol při přípravě na vyšetření nebo před léčbou MIBG

Kombinované alfa/beta blokátory	
labetalol	72 hod
ostatní	24 hod
Blokátory kalciových kanálů	
všechny typy	24–48 hod
Sympatomimetika	
fenylpropanolamin, pseudoefedrin, fenilefrin, amfetamin, dopamin, fenoterol (Berotec®), salbutamol (Ventolin®), terbutaline (Bricanyl®) nosní kapky a spreje s xylometazolinem (Otrivine drops®)	24 hod
brimonidine pro léčbu glaukomu	48 hod
Antipsychotika (neuroleptika)	
levomepromazine	48 hod
amisulpride	72 hod
clozapine	7 dnů
olanzapine	7–10 dnů
risperidone	5 dnů (depotní forma 1 měsíc)
sertindole	15 dnů
zotepine	5 dnů
haloperidol, flupentixol, fluphenazine	2 dny (depotní forma 1 měsíc)
chlorpromazin, prochlorperazin	24 hod
Tricyklická a jiná antidepressiva	
amitriptylin a deriváty, imipramin a deriváty	24–48 hod
mirtazapin	8 dnů
maprotilin, mianserin, trazolone, venlafaxine	48 hod
Opioidy	
tramadol	24 hod
CNS stimulanty	
atomoxetine	5 dnů
modafinil	72 hod
methylphenidin	48 hod

radiofarmakum v kličkách střevních a v močovém měchýři. Stagnace ve žlučníku nebo v ledvinné pánvičce by mohla být mylně považována za abnormální ložiska v případech, kdy není možná fúze s anatomickým zobrazením z CT. Příklad abnormálního nálezu je uveden na obrázku 1.

Léčba 131I-MIBG

První použití 131I-MIBG pro léčebné účely u pacientů s feochromocytomem bylo referováno v roce 1984 Sissonem (5). Léčba byla provedena u pěti pacientů, u dvou s abdominálním tumorem došlo k úlevě symptomů a k parciální remisi, u tří pacientů s asymptomatickými kostními metastázami bez léčebné odezvy. První ucelenější přehled poskytlo mezinárodní setkání konané v Římě v roce 1991. V souboru bylo zahrnuto 127 pacientů s feochromocytomem, 51 pacientů s karcinoidem a 18 pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy. K parciální remisi nebo stabilizaci onemocnění došlo

u 30–50 % nemocných, k signifikantní úlevě symptomů téměř u všech pacientů (6). Léčebné podání 131I-MIBG je tedy efektivní především při kontrole symptomů, jako je flush, průjmy, palpitace, bolesti, a slouží ke zlepšení kvality života. K biochemické odezvě dochází u poloviny nemocných, k radiologické redukci velikosti tumoru u třetiny nemocných (7). Od roku 1996 se provádí léčba i v České republice na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie v Motole.

Indikace, kontraindikace

Léčba je indikována u pacientů s pozitivní diagnostickou MIBG scintigrafií v následujících situacích:

- inoperabilní maligní feochromocytom
- inoperabilní maligní paragangliom
- inoperabilní maligní karcinoid
- metastázy nebo rekurence medulárního karcinomu štítné žlázy
- stadium III. nebo IV. neuroblastomu

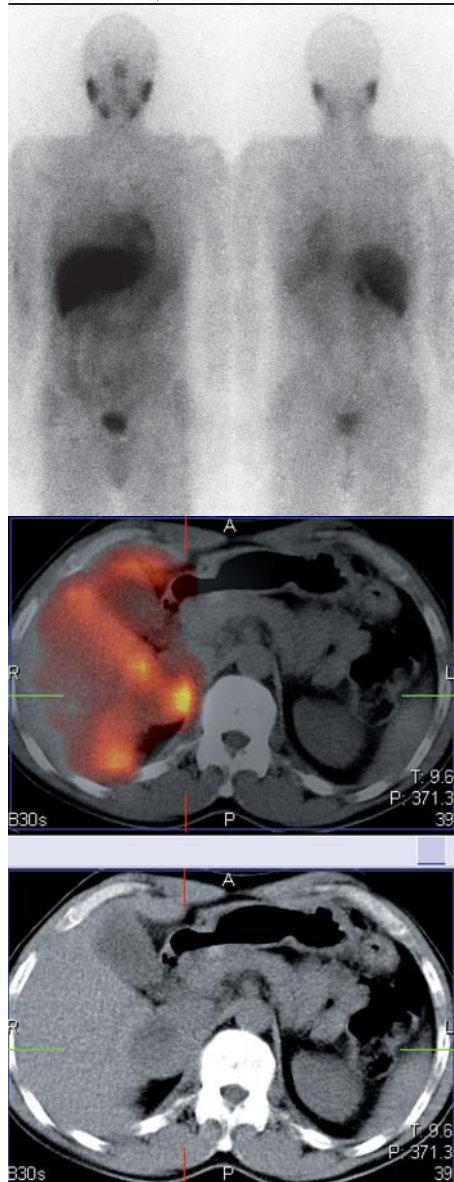
Základním předpokladem k zahájení léčby je adekvátní uptake a retence radiofarmaka v lézi. Zatím není ale jasná shoda, co adekvátní uptake znamená, konečné rozhodnutí musí být proto provedeno s ohledem jak na diagnostický scan, tak na klinickou úvahu.

Absolutní kontraindikací provedení léčby je těhotenství, kojení, předpokládaná doba přežití kratší než 3 měsíce a pokročilá renální insuficience vyžadující dialýzu. Relativní kontraindikací může být močová inkontinence, nespolupráce pacienta při dodržování radiohygienických pokynů, rychlá deteriorace renálních funkcí s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min, myelosuprese (počet leukocytů nižší než 3,0 x 109/l, trombocytů nižší než 100 x 109/l).

Průběh

Podmínkou k provedení terapie je i stav pacienta, který umožňuje jeho izolaci. Jak bylo zmíněno při diagnostické scintigrafii, některé léky mohou ovlivnit uptake a retenci radiofarmaka v lézích. Proto by měly být nahrazeny jinými a nemocný by měl být stabilizován na náhradní medikaci. Léčbu lze dle platných radiohygienických norem provádět pouze u hospitalizovaných pacientů. Na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie v Motole je pro léčbu na lůžkovém oddělení vyčleněn samostatný pokoj s audiovizuálním okruhem, který bez přímého kontaktu s nemocným umožňuje jeho monitoraci, tím se snižuje radiační zátěž personálu. Radiofarmakum je podáváno nitrožilně infuzní pumpou, která je odstíněna olovem, po dobu 45 minut až 3 hodin. Aplikovaná aktivita se pohybuje v rozmezí 3,7–7,2 GBq. Během aplikace i po ukončení je nutné monitorovat tepovou frekvenci a krevní tlak, protože může dojít k vyplavení katecholaminů a k následné tachykardii a hypertenzi. V takové situaci se infuze přerušuje, při hrozící hypertenzní krizi se podávají alfa blokátory (fentolamin). Ve snížení radiační zátěže nemocného se uplatňuje zvýšená hydratace a blokáce štítné žlázy chloristanem draselným, který je podáván po dobu 14 dnů se zahájením jeden den před infuzí MIBG. K časným nežádoucím účinkům patří nauzea a zvracení. Vážnější komplikací je útlum krvetvorby, zejména izolovaná trombocytopenie s nástupem obvykle od druhého týdne. Mezi pozdní nežádoucí účinky patří hypotyreóza, myelosuprese, velmi vzácně indukce leukemie a jiných solidních tumorů. V České republice může být pacient propuštěn do domácí péče při poklesu dávkového ekvivalentu pod 12 μSv/hod/1 m. Další aplikaci lze opakovat s odstupem alespoň 3 měsíců. Zatím nebyla stanovena celková kumulativní aplikovaná aktivita, po které by mělo být podávání ukončeno.

Obrázek 1. Sedmatřicetiletý nemocný se syndromem MEN 2A, po tyroidektomii pro medulární karcinom štítné žlázy a po levostranné adrenalectomii pro feochromocytom. Na scintigramu je patrné MIBG akumulující ložisko, které dle fúzaných tomografických řezů odpovídá hypodenzní expanzi pravé nadledviny



Léčebné protokoly

Přestože existují již téměř třicetileté zkušenosti s terapeutickou aplikací MIBG, léčebný

protokol nebyl dosud mezinárodně standardizován. Diskuze je vedena zejména o množství jednorázově aplikované aktivity, o celkovém počtu jednotlivých kúr a o časovém intervalu mezi jednotlivými aplikacemi. Některá pracoviště užívají fixní aplikované aktivity, ale ve velkém rozptýlu (3,7–43,8 GBq). Aktivity pohybující se okolo 14 GBq při jedné kúře podávané nemocným s feochromocytomem vedly k symptomatické úlevě téměř u všech, pětileté přežití po léčbě bylo nižší než 45 % (8). Castellani porovnávala skupinu nemocných s diagnózou feochromocytomu, kterým byla aplikována fixní aktivita 5,5 GBq při jedné kúře, se skupinou nemocných, kteří obdrželi střední aktivity v rozmezí 9,25–12,95 GBq. Celková léčebná odpověď 30–50 % byla v obou skupinách obdobná. Ve skupině s aplikovanými vyššími aktivitami se zkrátil časový medián k dosažení signifikantní odpovědi (7 měsíců oproti 19) a snížil se počet opakování jednotlivých kúr (2 vs. 7), přičemž hematologická toxicita byla ve 2. skupině lehce vyšší, ale vždy reverzibilní. U jedné nemocné s kumulativní aplikovanou aktivitou 55,5 GBq v šesti cyklech došlo v odstupu 34 měsíců od ukončení léčby k rozvoji myelodysplastického syndromu s následným úmrtím (9). Pro nemocné léčené aktivitami 444 MBq/kg, nebo aktivitami vyššími než 18,5 GBq Gonias doporučuje zajištění následné autologní transplantace kostní dřeně (10). V posledních letech se léčba optimalizuje dozimetrickými výpočty s ohledem na maximální akceptovatelné dávky na kostní dřeň. Římské sympozium prokázalo, že celotělová dávka 2,5 Gy byla dobře tolerována u dětí léčených pro neuroblastom (11).

Závěr

U podstatné části nemocných s metastázami neuroendokrinních tumorů vede opakované podání nízkých (do 5,5 GBq) nebo středních (do 12 GBq) aktivit k dostatečné symptomatické a biochemické odezvě. Ačkoliv není při léčbě dosaženo kompletní odpovědi, kontrola symp-

tomů vyplývající ze sekrece hormonů zlepšuje kvalitu života nemocným. Účinnost léčby by mohlo zlepšit uplatnění dozimetrických výpočtů při výpočtu optimální aplikované aktivity.

Literatura

1. Wafelman AR, et al. Radio-iodinated MIBG: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 545–559.
2. Shapiro B, Fig LM, Gross MD, Shulkin BL, Sisson JC. Neuroendocrine Tumors. In: Aktolun, Tauxe WN, eds. *Nuclear Oncology*, Berlin, Springer 1999: 3–19.
3. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1): 92–100.
4. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004; 18(6): 453–461.
5. Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowinski JV, Nakajo M, Mangner TJ, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1984; 25: 197–206.
6. Ackery DM, Troncone L. Session on the role of (131 I) metaiodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. Chairmen's report. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 318–320.
7. Postema EJ, McEwan AJ. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24(5): 519–525.
8. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956–962, discussion 962–963.
9. Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa, et al. 131I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimen of therapy. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 100–113.
10. Gonias S, Goldsby R, Matthay K, et al. Phase II Study of High-Dose 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma nad Paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4162–4168.
11. Mastrangelo R, Voute PA. Session on the treatment of neuroblastoma with radio iodinated metaiodobenzylguanetidine. Chairmen's report. *J Nuc Biol Med* 1991; 35: 260.

MUDr. Kateřina Táborská

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie
UK 2. LF a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
katerina.taborska@fnmotol.cz