
Scintigrafija celega telesa z galijem pri malignih limfomih

Miroslava Večko, dipl.inž.rad.,
Onkološki inštitut, odd. za nuklearno medicino, Zaloška 2, Ljubljana

Izvleček

Od uvedbe v klinično prakso pred tridesetimi leti do danes, je scintigrafija celega telesa z ^{67}Ga ostala učinkovita in cenovno primerna diagnostična metoda. Daje ključne podatke pri diagnosticiranju, zdravljenju in prognozi onkoloških bolezni. Ima vodilno mesto pri ugotavljanju razširjenosti in ocenjevanju uspešnosti zdravljenja pri malignih limfomih.

Uporaba višjih odmerkov ^{67}Ga , izboljšava gama kamere z večpulznim analizatorjem in rutinsko izvajanje tomografije, je vodilo do boljših rezultatov in oživilo zanimanje zanjo v zadnjem desetletju.

Primerjava med planarnim in tomografskim slikanjem prsnega koša kaže na nujnost uporabe tomografije pri vodenju pacientov z malignimi limfomi. To je še posebej očitno pri kontrolnih scintigrafijah z ^{67}Ga med in po zdravljenju, oz. pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja. Tomografija z veliko natančnostjo prikaže majhna žarišča tumorskega tkiva, ki jih na planarnem posnetku ni videti.

Abstract

Since it was introduced into clinical practice thirty years ago until today whole-body gallium imaging has been useful and cost-efficient diagnostic tool. It provides a key data about diagnose, therapy and prognosis of neoplasms. It has a well-defined role in staging and monitoring the response to therapy in malignant lymphomas.

The use of higher injected doses of ^{67}Ga , improved gamma camera with three photon peak acquisition and introduction of SPECT imaging technique have led to marked improvements in results and renewed its utility in the last decade.

Comparison between planar and SPECT imaging indicates the importance of SPECT in management of patients with malignant lymphomas, specially to follow the effect of treatment. SPECT has the ability to depict small foci of tumor tissue, which are not seen on planar imaging.

Lymphomas are malignant neoplasms characterized by the proliferation of cells native to lymphoid tissues. This includes

Maligni limfomi so izraz neoplastične transformacije celic, ki so primarno prisotne v limfoidnih tkivih. To vključuje elemente kot so limfociti, histiociti ter njihove matične in hčerinske celice. To je velika skupina bolezni, od katerih je ločen Hodgkinov limfom in ki so označeni kot ne-Hodgkinovi limfomi. Zajemajo 2% vseh karcinomov odraslih, njihova incidenca še narašča.

Za Hodgkinov limfom je značila prisotnost Reed-Sternbergovih celic. Ima dobro prognozo; cilj prvega zdravljenja je ozdravitev.

Ključne besede: scintigrafija, ^{67}Ga -citrat, maligni limfomi, SPECT-enofotonska izsevna računalniška tomografija.

1 Uvod

V Sloveniji imamo več nuklearno medicinskih centrov, vendar trenutno edini v državi izvajamo scintigrafijo celega telesa z ^{67}Ga . Preiskava je bila v svetu prvič predstavljena leta 1969 prav pri malignih limfomih. Čeprav mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen, je jasna praktičnost in uporabnost preiskovalne metode. Kljub omejitvam, predvsem majhni specifičnosti, je njena diagnostična uporabnost velika. Razvoj tehnologije in nove diagnostične metode, kot sta CT in MR, je ni nadomestil ampak samo dopolnil. V zadnjem desetletju je zanimanje zanjo

cellular elements such as lymphocytes, histiocytes and their precursors and derivatives. It is a wide group of diseases, in which Hodgkin's disease is segregated from all other forms, which are labeled non-Hodgkin's lymphomas. They account for 2% of all adult cancers with their incidence going up.

Hodgkin's lymphoma is histologically characterized by the presence of Reed-Sternberg cells. It has good prognosis – the goal of first therapy is complete remission.

Key words: scintigraphy, ^{67}Ga -citrate, malignant lymphoma, SPECT-single photon emission computed tomography.

oživel, saj je dosegljiva in cenovno primerna, predvsem pa se je izboljšala tehnika snemanja. Svoje dodaja tudi njeno poznavanje in sprejem pri zdravnikih različnih specializacij.

V članek smo vključili primerjalno analizo med planarnim in tomografskim slikanjem prsnega koša pri pacientih s Hodgkinovim limfomom. Ločili smo scintigrame opravljene pred prvim zdravljenjem (15 primerov) od scintigramov opravljenih med in po zdravljenju (18 primerov) in dokazali, da je tomografsko slikanje zanesljivejše in nujno potrebno, posebej pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja.

Maligni limfomi predstavljajo 2% vseh malignih bolezni. Incidenca je v stalnem porastu; pričakujemo lahko, da bo še naraščala (AIDS, imunosupresivna zdravljenja). Kot pri drugih obolenjih ali pa še bolj, je bistvena čimprejšnja diagnoza, ugotovitev razširjenosti, postavitve prognostičnih kazalcev, ki odredijo izbor zdravljenja in seveda ugotavljanje uspešnosti zdravljenja. To pa je področje, kjer odigra scintigrafija celega telesa z ^{67}Ga svojo pomembno vlogo.

2 Namen dela

Namen dela je:

- predstavitev scintigrafije celega telesa z ^{67}Ga kot preiskovalne metode,
- prikaz vloge, ki jo ima pri vodenju malignih limfomov,
- primerjava planarnega slikanja s tomografijo.

3 Maligni limfomi

Maligni limfomi so izraz neoplastične transformacije celic, ki so primarno prisotne v limfoidnih tkivih. Ločimo dve veliki skupini:

- ne-Hodgkinov limfom, ki je klinično večinoma razširjena bolezen, ki zajema številne bezgavke in tudi

nelimfatične organe, kot so: jetra, pljuča, kostni mozeg. Ozdravljivost je približno 30%. Delimo jih na nizko, srednje in visoko maligne.

- Hodgkinov limfom, za katerega je značilna prisotnost Reed-Sternbergovih celic. Ima dobro prognozo; ozdravljivost je približno 80%. Delimo ga v naslednje histološke vrste: limfocitna predominanca, nodularna skleroza (pogosto ne kopiči ^{67}Ga), mešano celični tip in limfocitna deplecija.

Kot pri drugih malignih obolenjih je pomembno:

- čimprejšnja diagnoza,
- ugotovitev razširjenosti bolezni,
- postavitve prognostičnih kazalcev, ki odredijo izbor zdravljenja,
- ugotavljanje uspešnosti zdravljenja.

4 Scintigrafija celega telesa z ^{67}Ga

4.1 Fizikalne in kemične lastnosti ^{67}Ga -citrata

^{67}Ga je ciklotronski produkt. Dobijo ga z obsevanjem čistega naravnega cinka (^{65}Zn) ali obogatenih stabilnih cinkovih izotopov. Možnih je več nuklearnih reakcij.

Uporabljajo:

- deuterone ^{67}Zn (d, n) ^{67}Ga ,

- protone ^{68}Zn (p, 2n) ^{67}Ga ,
- delce ^{64}Zn (a, p) ^{67}Ga .

Najpogosteje uporabijo reakcijo ^{68}Zn (p, 2n) ^{67}Ga . Pri obstreljevanju nevtralnih cinkovih tarč dobijo tudi nečistoče kot je ^{66}Ga , ki ima energijo 1.039 MeV in razpolovni čas 9 ur. Le tega lahko odstranijo tudi tako, da dopustijo njegov popolni razpad pred kemičnim procesiranjem ^{67}Ga . Obogateni cinkovi izotopi producirajo manj nečistoč, so pa dražji.

^{67}Ga razpada z zajetjem elektrona do stabilnega ^{67}Zn in emitira gama žarke širokega energijskega področja: od 93 keV – 880 keV. Za snemanje so primerni gama žarki z energijo 93 keV (38%), 184 keV (23%) in 296 keV (16%). Razpolovni čas je 78 ur.

^{67}Ga spada v III. skupino periodnega sistema, ima tri valenčne elektrone. Pri pH pod dva obstaja v ionski obliki, pri višanju pH-ja pa je sposoben tvoriti številne vezi. Običajno uporabljajo citronsko kislino in tvorijo ^{67}Ga -citrata, ki ga uporabljamo v nuklearni medicini.

4.2 Mehanizem kopičenja

Celotni mehanizem kopičenja ^{67}Ga -citrata v vnetnih lezijah in tumorjih še ni popolnoma pojasnjen. V majhnih količinah se v telesu obnaša podobno kot železov ion. Glavna razlika med njima je ta, da ima ^{67}Ga nižjo afiniteto za večino molekul, ki vežejo železo (npr. transferin) in to da in vivo ne more biti reduciran. Le

to mu preprečuje, da se ne vgradi v »heme« in druge biološko pomembne proteine. Po i.v. aplikaciji se veže na proteine plazme, večinoma na transferin, beljakovino, ki prenaša železo. Stopnja vezave je odvisna od oksidacijskega stanja, pH-ja in topnosti ^{67}Ga -citrata. Za razliko od železa, ki obstaja v dveh valenčnih oblikah $^{56}\text{Fe}^{2+}$ in $^{56}\text{Fe}^{3+}$, ima $^{67}\text{Ga}^{3+}$ samo eno valenčno obliko, kar pojasnjuje razliko v biološki porazdelitvi. V krvi je veliko transferina, od tega je le ena tretjina vezana na železo. Zato je sposobnost prevzema ^{67}Ga velika. Transport ^{67}Ga vezanega na transferin skozi stene žil je počasen, zato začnemo snemati šele po 24 do 72 urah. Tumorske krvne žile so bolj prepustne, kar pospeši prestop ^{67}Ga v tumorsko celico. Prav tako je v tumorju večja koncentracija transferina. Tumorska celica kopiči ^{67}Ga predvsem s pomočjo transferinskih receptorjev. Le teh je v hitro delečih se celicah veliko zaradi velike potrebe po prostem železu pri sintezi DNK.

Po prehodu v celico ^{67}Ga najverjetneje preide iz transferina na feritin za katerega ima večjo privlačnost. Feritin je celična beljakovina za shrambo železa. Predstavlja 40% vseh proteinov v celici. ^{67}Ga se v celici vgradi v lizosome.

Laktoferin prisoten v telesnih tkivih, ima še večjo privlačnost za ^{67}Ga kot transferin. Domnevajo, da zaradi laktoferina vnetja in abscesi kopičijo ^{67}Ga . Dokazana je večja prisotnost laktoferina v malignih limfomih.

Kopičenje ^{67}Ga je odvisno od presnovne aktivnosti v celici. Po kemoterapiji in radioterapiji se količina deoksiglukoze in ^{67}Ga paralelno zmanjša. Isti učinek ima inhibicija ATP procesa.

4.3 Biološka porazdelitev ^{67}Ga -citrata

Normalen scintigram kaže tipične poteze biološke porazdelitve ^{67}Ga -citrata. Možnih je več različic normalne porazdelitve. Na spremembo porazdelitve vpliva več kliničnih stanj in ne pomenijo bolezni. Prav tako pa je lahko bolezenski proces prikrit in glede kopičenja podoben normalnemu scintigramu.

Izgled normalnega scintigrama je močno odvisen od časa, ki poteče med aplikacijo radiofarmaka in snemanjem pacienta. Zaradi tega je potrebno standardizirati potek preiskave glede časovnega intervala, načina snemanja in prikaza rezultatov. Za točno interpretacijo je nujno poznavanje normalne porazdelitve glede na spol in starost.

V prvih štiriindvajsetih urah se z urinom izloči približno 10–15% radiofarmaka; torej je normalno, da vidimo ledvica in mehur. Aktivnost v ledvicah po 48 urah pa kaže na bolezen: pielonefritis, vnetni nefritis, obstruktivno uropatijo in drugo. Prav tako vidimo kopičenje v ledvicah pri odpovedi jeter, prizadeti ledvični funkciji in po transfuziji ali parenteralnem zdravljenju z železom.

Približno 9% danega odmerka se v prvem

tednu preko črevesne sluznice in žolča izloči z blatom. Zaradi dokaj počasnega izplavljanja iz plazme ostane približno 75% danega odmerka v telesu z biološkim razpolovnim časom 27 dni. ^{67}Ga -citrata je porazdeljen v plazmi in tkivih bogatih z laktoferinom. Zaradi tega vidimo intenzivno kopičenje v jetrih, vranici, kostnem mozgu, solznicah, slinavkah in manj v mehkih tkivih.

4.4 Dozimetrija

Absorbirana doza sevanja v različnih tkivih zavisi od danega odmerka in starosti preiskovanca. Pri odraslih dobi največjo dozo zadnji del debelega črevesa, ki dobi približno 0.025 mG/MBq, medtem ko je doza na celo telo ocenjena na 0.007 mG/MBq.

Za otroke velja splošno pravilo: mlajši kot je, večja je absorbirana doza, saj je v razmerju med površino in težo, površina večja kot pri odraslih. Pri otrocih se ^{67}Ga kopiči v epifizah ali rastnih conah kosti, kar vodi k temu, da dobi najvišjo dozo kostna površina (0.533 mG/MBq) in rdeči kostni mozeg (0.080 mG/MBq).

Pri odmerku aktivnosti 185 MBq danem odraslemu, ki ima 70 kg, ocenjujejo efektivno dozo na 22 mSv.

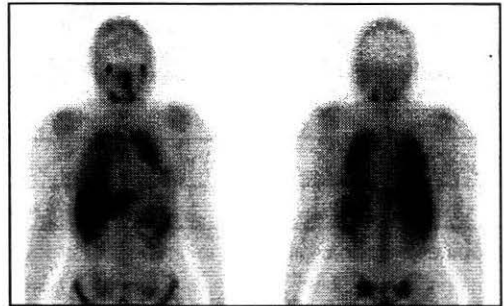
Organ	Absorbirana doza na enoto dane aktivnosti [mGy/MBq]	
	Odrasli	Otroci 5 let
Celo telo	0,007	0,021
Kostni mozeg	0,016	0,080
Kostna površina		0,533
Ledvici	0,011	0,039
Jetra	0,012	0,043
Vranica	0,014	0,057
Jajčniki	0,007	0,023
Moda	0,005	0,015
Želodec	0,002	
Tanko črevo	0,010	0,027
Zgor. del debelega črevesa	0,015	0,036
Zadnji del debelega črevesa	0,025	0,078

Tabela 1: Prikaz absorbiranih doz po posameznih organih

4.5 Normalen scintigram celega telesa z ^{67}Ga -citratom

V prsnem košu je po 48 urah in več koncentracija nizka, tako, da je patološko kopičenje hitro vidno. Možno je izrazito pljučno kopičenje po radioterapiji ali zaradi vpliva zdravil kot so: bleomicin, nitrofurantoin, cyclophosphamide, metotrexate, busulfan, procarbamide in amiodarone. Normalno je viden prsni koš, hrbtenica in lopatici. Kopičenje v prsnici je včasih tako izrazito, da izgleda

kot patologija v mediastinumu. V takšnem primeru so potrebni stranski posnetki, še boljša pa je tomografija, s katero ločimo prsnico od hilusov in paratrahealnih bezgavk. Prav tako je možno izrazito kopičenje v spodnjem koncu lopatice in ga je potrebno razločiti od lezije reber ali stranskih pazdušnih bezgavk. Včasih je moteča simetrična akumulacija v dojkah in bradavicah, posebej med menstruacijo, nosečnostjo, dojenjem ali pri jemanju kontracepcijskih tablet.



Slika 1: Izrazito difuzno kopičenje v pljučih po kemoterapiji

Pri otrocih lahko vidimo normalno kopičenje v tkivu thymus-a z zelo različno intenzivnostjo. Štiri tedne po kemoterapiji zaradi onkoloških bolezni, se pojavi hiperplazija timusa, ki močno kopiči ^{67}Ga -citrat. Na splošno smatrajo vsako kopičenje v timusu pri otrocih za normalno, dokler ni dokazano drugače.



Slika 2: Hiperplazija timusa; planarni posnetek otroka, ki je bil na kemoterapiji zaradi Burkittovega limfoma, kaže povečano kopičenje dvolobarne strukture v medistinumu (kasneje potrjeno kot hiperplazija timusa). Ostala porazdelitev ^{67}Ga je normalna, s kopičenjem v ravnih conah kosti in črevesju.

V abdomnu vidimo aktivnost v jetrih, vranici, črevesju, posebej v začetnem in prečnem delu debelega črevesa. Intenzivno in obsežno kopičenje v črevesju večinoma ne pomeni bolezni in ga je potrebno previdno razlagati. Normalno je zadrževanje ^{67}Ga -citrata v cekumu. Pri otrocih se aktivnost v črevesju pojavlja redkeje, kar olajša interpretacijo. Za pripravo pacienta pred slikanjem predlagajo klistir, odvajalo ali ničesar. Trebuh bolnika slikamo dvakrat, če se je med enim in drugim slikanjem eventualna aktivnost premaknila, gre verjetno za normalno črevesno aktivnost.

Sprememba	Vzrok
Kopičenje v dojki	Dojenje, nosečnost, hormoni, kontracepcijske tbl.
Kopičenje v slinavkah	Radioterapija, tumorji hipofize, kemoterapija, Sjögren-ov sindrom
Kopič. v slinavkah+ solznicah	Sarkoidoza (Panda znak)
Kopičenje v pljučnih hilusih	Idiopatsko, bronhitis, kemoterapija, sarkoidoza (Lambda znak)
Povečano kopičenje v kosteh	Nedavna kemoterapija, AIDS, prenasičenje z železom
Kopičenje v ledvicah	Intersticijski nefritis, transfuzija krvi, odpoved jeter, kronična anemija, pielonefritis, glomerulonefritis, kemoterapija
Zmanjšano kopič. v mehkih tkivih in jetrih	AIDS, prenasičenje z železom
Izrazito kopič. v deb. črevesu	Katar, zaprtje
Kopičenje v brazgotini	Nedavni kirurški poseg (2 do 3 tedne)
Difuzno kopičenje v pljučih	Kemoterapija, oportunistična infekcija, intersticijski alveolitis, kontrastna limfografija, sarkoidoza
Tumor, ki ne kopiči	Nedavna kemoterapija in radioterapija, MRI kontr. sredstvo, tumor ki ne kopiči ^{67}Ga

Tabela 2: Stanja, ki spreminjajo porazdelitev ^{67}Ga -citrata

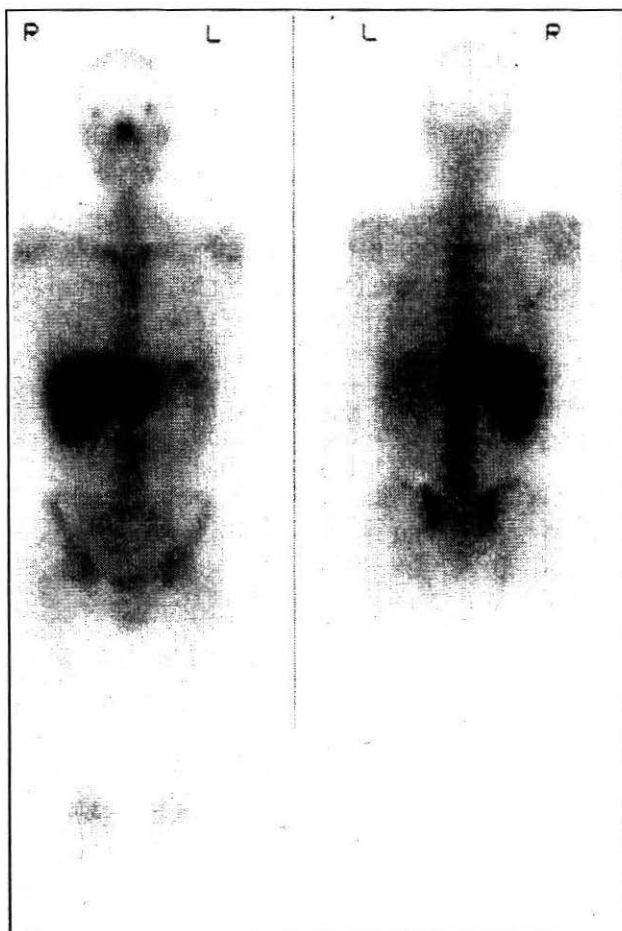
Pri moških je vidna aktivnost v modniku in modih.

V okončinah je koncentracija ^{67}Ga normalno nizka, razen rahlo povečane aktivnosti okoli velikih sklepov kot sokolki, ramena, komolci in kolena. Pri otrocih je vidna aktivnost na področju rasti kosti.

Na področju glave in vratu je vidna aktivnost v kostnih strukturah in različno v nasopharynx-u, v solznicah in slinavkah. Aktivnost v slinavkah je posebej izrazita pri pacientih, ki so imeli radioterapijo tega področja.

Kirurški poseg na katerem koli področju telesa povzroči začasno kopičenje ^{67}Ga -citrata med procesom zdravljenja v brazgotini, prav tako zlom kosti; običajno za nekaj tednov.

Porazdelitev aktivnosti v vseh običajnih (normalnih) mestih lahko močno niha.



Slika 3: Normalna porazdelitev ^{67}Ga v AP in PA projekciji celega telesa. Najbolj intenzivno kopičenje je v jetrih in vranici, nakazano pa v solznicah, slinavkah in kosteh

4.6 Indikacije

4.6.1 Infekcije

Scintigrafske diagnoze infekcij z ^{67}Ga -citratom so bile opisane v brezštevilnih vnetnih stanjih. Področja, kjer ima scintigrafija z ^{67}Ga stalno uporabnost, so: osteomyelitis, infekcije transplantantov, abscesi, tuberkuloza in druge infekcijske bolezni, AIDS.

4.6.2 AIDS

Glede na to, da virus HIV napade imunski sistem gostitelja in povzroči imunosupresijo, pričakujejo razvoj več bolezni, predvsem oportunističnih infekcij in malignih bolezni. Scintigrafijo z ^{67}Ga -citratom uporabljajo za zgodnjo detekcijo, za ocenitev razširjenosti in aktivnosti bolezni pred in po zdravljenju.

4.6.3 Sarkoidoza

Sarkoidoza je kronično granulomatozno obolenje neznanega izvora, ki lahko prizadene praktično vsak organ v organizmu. Najpogosteje prizadene pljuča; je najpogostejše intersticijsko pljučno obolenje. Približno dve tretjini nezdravljenih pacientov ima patološki scintigram z ^{67}Ga . Le ta je zelo učinkovit pri detekciji lezij v mediastinumu, vranici, solznicah in slinavkah, ki jih s klasičnimi preiskovalnimi metodami ne zaznamo. Prav tako je scintigrafija z ^{67}Ga zelo učinkovita pri določanju aktivnosti bolezni, učinkovitosti zdravljenja in spremljanju razvoja bolezni.

4.6.4 Zvišana temperatura neznanega izvora

Kadar s klasičnim preiskovanjem ne odkrijejo vzroka povišane temperature, je zelo priporočljiva scintigrafija celega telesa z ^{67}Ga . Z njo odkrijemo infekcijska obolenja, inflamatorne bolezni in neoplazme, kar so tudi najpogostejši vzroki dolgotrajne povišane temperature.

4.6.5 Neoplazme

S primerno opremo in s pazljivim snemanjem je scintigrafija z ^{67}Ga uporabna dodatna preiskava pri določenih neoplazmah. Njena diagnostična vrednost je največja, kadar rezultate primerjamo z drugimi slikovnimi metodami, predvsem s CT-jem in MRI. To velja poleg malignih limfomov za pljučne karcinome (anaplastični in epidermoidni karcinomi bolj kopičijo ^{67}Ga kot adenokarcinom), hepatome, maligne melanome in drugo. Posebno mesto zasedajo maligni limfomi, pri katerih se je najprej pokazala uporabnost ^{67}Ga -citrata.

4.6.6 Maligni limfomi

Kopičenje ^{67}Ga -citrata je bilo najobsežneje raziskano prav pri malignih limfomih. Občutljivost scintigrafije z ^{67}Ga pri detekciji limfomov je močno odvisna od velikosti, lokacije in histološkega tipa lezije. Zaradi resolucije sistema lezij manjših od 1cm običajno ne zaznamo. Zaradi prekrivajoče aktivnosti v jetrih ter

črevesju in njihovega globokega mesta, je težko odkriti bolezenska žarišča v trebuhu in medenici. Z možnostjo tomografije in rezov v transaksialnih, koronarnih in sagitalnih ravninah lažje razločimo ev. bolezensko aktivnost.

Občutljivost scintigrafije z ^{67}Ga je večja pri Hodgkinovi bolezni, histiocitnem tipu ne-Hodgkinovega limfoma in Burkitt-ovem limfomu kot pa pri limfocitno predominantni kategoriji, verjetno zaradi slabše privlačnosti limfocitov za ^{67}Ga . Po drugi strani zavisi sposobnost kopičenja ^{67}Ga pri ne-Hodgkinovih limfomih tudi od stopnje malignosti tumorja. Visoko maligni tumorji bolj kopičijo ^{67}Ga kot nizko maligni.

Pri več kot 90% pacientov z nezdravljenimi malignimi limfomi so opazili kopičenje ^{67}Ga .

Najboljše je, da pacient pred zdravljenjem opravi scintigrafijo celega telesa z ^{67}Ga . S tem ugotovimo, če limfom posameznega pacienta kopiči ^{67}Ga in seveda tudi mesta in obliko patoloških lezij. Izvajane preiskave po zdravljenju pri bolniku, katerega limfom ne kopiči ^{67}Ga -citrate, ne prinaša nobene koristi.

Namen scintigrafije z ^{67}Ga -citratom med in po zdravljenju je ocena uspešnosti zdravljenja in prognoza. Potrebno je določiti aktivnost bolezni v rezidualnih masah, ki so velikokrat vidne na CT-ju in seveda zgodaj zaznati ponovitev bolezni po trajajoči klinični remisiji. Izkušnje kažejo, da je prognoza zelo dobra, če se scintigram na polovici zdravljenja

spremeni iz pozitivnega v negativni in obratno, če je scintigram z ^{67}Ga še vedno pozitiven na polovici, to pomeni slabo prognozo. Pozitivni scintigrami korelirajo z visoko smrtnostjo.

Rezidualna masa vidna po zdravljenju malignega limfoma predstavlja zahteven klinični problem. 64% pacientov z malignim limfomom kaže rezidualno maso na CT-ju, a jih le 18% kadarkoli relapsira. Z opravljenim CT-jem po terapiji lahko vidimo rezidualno maso, a ne ločimo med tumorjem in fibrozo oz. nekrozo. ^{67}Ga -citrat prikaže viabilnost (živost) tkiva in se kopiči proporcionalno glede na količino živih tumorskih celic v rezidualni masi. Njegova zanesljivost je bila histološko potrjena.

Scintigrafijo z ^{67}Ga -citratom izvajamo najprej tri tedne po zadnji kemoterapiji, sicer lahko le ta prepreči kopičenje kljub temu, da so še vedno prisotne viabilne celice. Po drugi strani lahko kemoterapija povzroči difuzno kopičenje ^{67}Ga -citrate v pljučih.

Pri zdravljenju malignega limfoma predstavlja problem zgodnja diagnoza ev. ponovitve bolezni po dlje časa trajajoči remisiji. Občutljivost CT-ja za ta namen je 45% za prsni koš in 55% za abdomen. V nasprotju s tem so rezultati scintigrafije z ^{67}Ga -citratom prepričljivi. Tako občutljivost kot specifičnost diagnoze ponovitve bolezni je visoka. Le to kaže na nujnost rutinskega izvajanja scintigrafije z ^{67}Ga -citratom po zdravljenju in sicer priporočajo po šestih in

dvanajstih mesecih po doseženi kompletni remisiji in enkrat letno nadalje.

Bistvena je rutinska uporaba tomografije. Le ta omogoča natančnejši pregled v prsnem košu in trebuhu. Omogoča tudi izključitev bolezni kadar so planarne slike nejasne. Občutljivost preiskave povečamo z »gostimi« posnetki, npr. milijon impulzov na posnetek, kar omogoča detekcijo majhnih žarišč. Pomagamo si lahko tudi s kasnimi posnetki; do 10 dni po aplikaciji radiofarmaka. Na kasnih posnetkih dobimo večjo razliko med tumorjem in ozadjem, kar poveča občutljivost preiskave. Da dobimo kvaliteten tomogram, visokoimpulzne planarne slike in kasne posnetke v relativno kratkem času, je potreben višji odmerek – do 300 MBq za odrasle in 1.85 MBq/kg telesne teže za otroke.

Scintigrame kot funkcionalno slikanje naj bi interpretirali primerjalno z anatomskimi slikovnimi metodami; s CT-jem in MR. Ta način omogoča večjo natančnost pri razlikovanju med benignimi fibroznimi spremembami, nastalimi po zdravljenju in ostanki tumorjev. Masa, vidna na CT-ju, kaže s pozitivnim scintigramom na ostanek tumorja, z negativnim scintigramom pa na fibrozo. Dogaja se, da najdemo žarišče na scintigramu pri pacientu z negativnim CT izvidom (resolucija CT-ja prsnega koša je 10 mm). Temu sledi ponovni pregled slik, pri čemer najdejo anomalijo mejne velikosti.

5 Metoda snemanja

5.1 Priprava bolnika

Preiskovancu ob naročanju razložimo potek preiskave. Posebna priprava ni potrebna, na dan aplikacije radiofarmaka normalno je in pije. Poizvemo o ev.:

- zdravljenju v zadnjem času s kemoterapijo, radioterapijo, tuberkulostatikih, železom ali transfuzijo,
- operaciji ali poškodb, i,
- diagnostičnih metodah kot so MR z gadolinijem (na scintigramu bo manj kopičenja v jetrih ter vranici in več v okostju), angiografija in limfografija,
- spremljajočih boleznih (vnetja, infekcije),
- izvidih drugih preiskav,
- nosečnosti in dojenju pri ženskah.

V primeru dojenja mora bolnica z njim prenehati najmanj dva tedna pred preiskavo, da dojke prejmejo manjšo dozo.

V primeru malignega limfoma zdravnik večinoma odredi še scintigrafijo jeter in vranice s koloidom označenim s ^{99m}Tc . ^{99m}Tc je kratkoživ izotop z razpolovnim časom 6 ur. Do prvega snemanja celega telesa z ^{67}Ga -citratom že razpade.

Pacientu damo odvajalo, ki ga vzame dan pred prvim slikanjem, priporočimo obilno ter z vlakni bogato prehrano, odgovorimo na ev. vprašanja in mu apliciramo ^{67}Ga -citrat.

5.1.1 Scintigrafija jeter in vranice s Tc-koloidom

Bolniku apliciramo koloid označen s ^{99m}Tc aktivnosti 185 MBq. Po 20 minutah naredimo AP, PA in desni stranski posnetek jeter in vranice. Kadar se zdravnik za to preiskavo odloči medtem, ko je scintigrafija z ^{67}Ga -citratom že v teku, potrebujemo računalniški program s katerim lahko odštejemo ^{99m}Tc od ^{67}Ga ; naredimo odštevni scintigram.

5.2 Aplikacija radiofarmaka

^{67}Ga -citrat dobimo od proizvajalca že pripravljen. Stekleničko odpremo v brezprašni komori za aseptično pripravo radiofarmakov in povlečemo odmerek potrebne aktivnosti. Brizgalko vstavimo v svinčen ščitnik.

Literatura priporoča pri malignih limfomih odmerek aktivnosti od 74 do 370 MBq za odraslega in 1.85 MBq/kg telesne teže pri otrocih. V naši enoti dajemo odraslim 185 MBq aktivnosti. Apliciramo v zato namenjenem prostoru v dobro (običajno komolčno) veno. Če sumimo, da nismo več v žili ali, da je počila, takoj prenehamo z apliciranjem (možnost nekroze na mestu aplikacije). Možni so blagi stranski učinki kot so toplota, rdečica, srbenje in koprivnica.

5.3 Oprema

Vodenje pacientov z malignimi limfomi zahteva posnetek celega telesa in

pogosto tomografijo. Zato je najbolj primerna dvoglava gama kamera povezana z ustreznim računalnikom. Imeti mora veliko vidno polje, večpulzni energijski analizator in možnost tomografije.

Na kamero namestimo srednje energijski paralelni kolimator in nastavimo fotovrhe pri 93, 184 in 300 keV. Energijska okna odpremo za 20%.

5.4 Snemanje

Snemamo 48 ur po aplikaciji radiofarmaka. Bolnik leži na hrbtu. Odstranimo mu kovinske dele in uporabljene robce oz.vse kar bi lahko pokvarilo preiskavo. Ker je dana aktivnost nizka in je čas snemanja dolg, poskrbimo, da mu je udobno in toplo.

Za dober posnetek potrebujemo veliko impulzov; za prsni koš 2000000, za trebuh in medenico 1500000, za stranski posnetek glave in vratu 600000. Kadar snemamo neprekinjeno, mora biti hitrost takšna, da zberemo zahtevano število (450 impulzov/cm²).

Pri dvoglavi gama kameri posnamemo celo telo v AP in PA projekciji v približno 40 minutah. Uporabljamo matriko 256×1024. V primeru vprašljivega patološkega kopičenja v prsnem košu naredimo tomografijo. Omogoča nam, da ločimo fiziološko kopičenje v prsnici od patološkega v bezgavkah ob sapniku, prikaz majhnih žarišč in ločitev lopatic od reber. Prav tako jo izvajamo pri kontrolah

po zdravljenju, ko izgleda planarni scintigram normalen. V veliko primerih najdemo majhna žarišča še vedno živih tumorskih celic. Pacientu dvignemo roki nad glavo in jih podložimo, tako, da se lahko s kamerama čimbolj približamo in izboljšamo kvaliteto posnetkov.

Rotacija gama kamere je 360°. Izkušnje so pokazale, da je najbolje, da snemamo vsake 3° 30 do 40 sekund. Uporabljamo matriko 64×64.

Podatke obdelamo v več korakih:

1. normalizacija – korekcija enakomernosti in fizikalnega razpada ^{67}Ga ,
2. filtriranje slik,
3. rekonstrukcija podatkov v transaksialni, koronarni in sagitalni ravnini,
4. 3D (tridimenzionalna) rekonstrukcija.

Dobljene podatke posnamemo na enoslojne rentgenske filme, lahko jih prenesemo na druge terminalne enote.

Zaradi fiziološke aktivnosti v črevesju posnamemo trebuh in medenico ponovno po 72 ali 96 urah. Popoldan pred preiskavo pacient ponovno vzame oralno odvajalo, prav tako priporočimo obilno in z vlakni bogato prehrano. V tem času se fiziološka aktivnost pomakne naprej in zmanjša, ev. patološka aktivnost pa postane jasnejša, saj se poveča razlika med tumorjem in ozadjem. Najprej naredimo planarni posnetek v AP in PA projekciji. Zaradi fizikalnega razpada ^{67}Ga je čas snemanja še daljši. Kadar to ne zadostuje izvedemo še tomografijo in če je potrebo slikamo še šesti do deseti dan.

6 Primerjalna analiza med planarnim in tomografskim slikanjem prsnega koša pri pacientih s Hodgkinovim limfomom

Študija zajema 33 primerov scintigrafije z ^{67}Ga pri pacientih s Hodgkinovim limfomom. V vseh primerih je bila opravljena planarna scintigrafija celega telesa in tomografija prsnega koša. 15 primerov je bilo opravljenih pred prvim zdravljenjem, 18 primerov pa med in po zdravljenju.

Vključenih je bilo 17 pacientov s citološko ali histološko potrjeno diagnozo Hodgkinovega limfoma in znano vsaj eno lokacijo bolezni. Med njimi je bilo 9 žensk in 8 moških starih od 22 do 74 let; povprečna starost je bila 39.6 let.

Planarno in tomografsko slikanje je potekalo od junija 1995 do julija 2002 na kameri proizvajalca ELSCINT, model APEX HELIX SPX. To je dvoglava gama kamera s širokim vidnim poljem in z možnostjo tomografije.

6.1 Primerjava planarnih in tomografskih posnetkov prsnega koša pred zdravljenjem

Primer	Spol	Leto rojstva	Planarno slikanje	Tomografija
1	M	1956	pozitivno	boljša lokalizacija + l. pljučni hilus
2	Ž	1979	pozitivno	boljša lokalizacija + zg. mediastinum
3	M	1974	negativno	negativno - tumor, ki ne kopiči
4	M	1928	negativno	oba pljučna hilusa + zgornji mediastinum
5	Ž	1976	pozitivno	boljša lokalizacija + d. pljučni hilus
6	M	1939	pozitivno	boljša lokalizacija
7	M	1965	pozitivno	boljša lokalizacija
8	Ž	1956	negativno	oba pljučna hilusa
9	M	1975	pozitivno	boljša lokalizacija
10	Ž	1936	negativno	negativno - tumor, ki ne kopiči
11	Ž	1965	pozitivno	boljša lokalizacija
12	Ž	1980	pozitivno	boljša lokalizacija + zg. mediastinum
13	Ž	1972	negativno	negativno - tumor, ki ne kopiči
14	Ž	1968	negativno	sp. mediastinum
15	M	1963	pozitivno	boljša lokalizacija

Tabela 3: Prikaz bolnikov pred prvim zdravljenjem

Zajetih je 15 primerov. Od teh je 9 pozitivno in 6 negativno ocenjenih planarnih scintigramov, ter 12 pozitivno in 3 negativno ocenjeni tomografski scintigrami. 3 primeri negativno ocenjeni pri obeh tehnikah slikanja so bili označeni kot limfomi, ki ne kopičijo ^{67}Ga (pri vseh so bila z drugimo preiskavami dokazana bolezenska mesta). 3 primeri planarnih scintigramov so bili lažno negativni.

Od 12 pozitivnih primerov tomografije je bila v 5 primerih bolje prikazana lokacija bolezni, v 4 primerih so bila poleg tega prikazana nova mesta patološkega kopičenja, v 3 primerih negativnih na planarnih posnetkih pa so bila vidna patološka kopičenja pri prvem v obeh pljučnih hilusih in v zgornjem mediastinumu, pri drugem v obeh pljučnih hilusih in pri tretjem v spodnjem mediastinumu.

6.2 Primerjava planarnih in tomografskih posnetkov prsnega koša med in po zdravljenju

Primer	Spol	Leto rojstva	Planarno slikanje	Tomografija
1	M	1965	negativno	negativno - regres
2	M	1965	nejasno	lokalizacija v zg. in sr. mediastinumu
3	M	1965	negativno	komaj nakazano
4	M	1971	negativno	komaj nakazano
5	M	1975	negativno	negativno - regres
6	M	1978	negativno	oba pljučna hilusa
7	M	1978	negativno	oba pljučna hilusa
8	Ž	1980	pozitivno	boljša lokalizacija
9	Ž	1980	negativno	oba pljučna hilusa, sr. mediastinum, nad diafragmo
10	M	1947	negativno	oba pljučna hilusa
11	M	1947	nejasno	oba pljučna hilusa, zg. mediastinum
12	M	1947	pozitivno	boljša lokalizacija + zg. mediastinum
13	Ž	1968	pozitivno	boljša lokalizacija
14	Ž	1968	negativno	l. pljučni hilus
15	Ž	1968	pozitivno	boljša lokalizacija
16	Ž	1968	negativno	oba pljučna hilusa, zg. mediastinum
17	Ž	1968	pozitivno	boljša lokalizacija
18	Ž	1968	pozitivno	boljša lokalizacija

Tabela 4: Prikaz bolnikov med in po zdravljenju

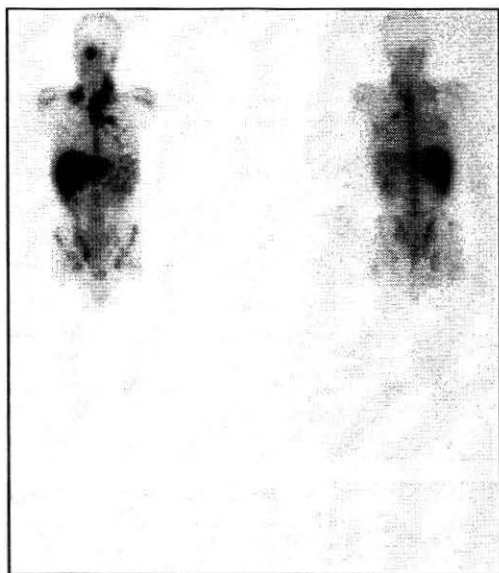
Zajetih je 18 primerov. Od tega je 6 pozitivno, 10 negativno in 2 nejasno ocenjenih planarnih scintigramov. Tomografska tehnika slikanja kaže 16 pozitivnih in 2 negativna primera. Oba negativna primera sta bila ocenjena kot ozdravitev.

Od 6 pozitivnih planarnih scintigramov je na tomografiji v 4 primerih bolje vidna lokacija bolezni, v 2 primerih pa poleg le te tudi druga mesta patološkega kopičenja.

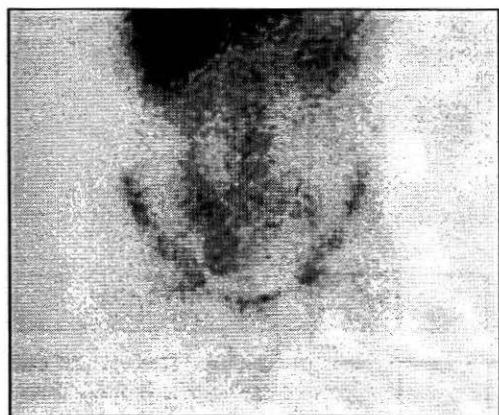
8 primerov planarnih scintigramov je bilo lažno negativnih. Na tomogramih so bila vidna patološka mesta kopičenja v 5 primerih v pljučnih hilusih, v 3 primerih pa različno v mediastinumu.

Oba planarna primera ocenjena nejasno kažeta na tomogramih patološka mesta kopičenja; eden v zgornjem in srednjem mediastinumu, drugi v obeh pljučnih hilusih.

6.3 Slikovni primeri



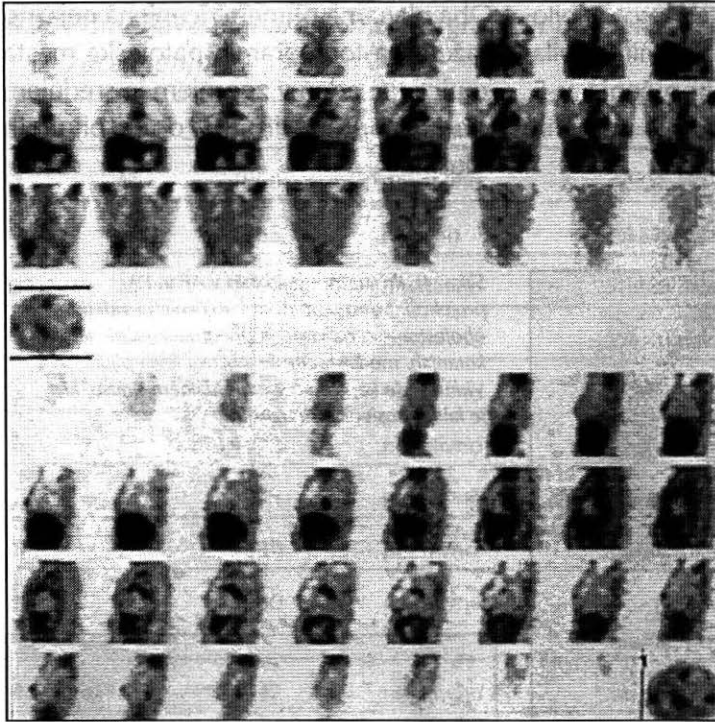
Slika 4: Primer A – celo telo v AP in PA projekciji. Jasno patološko kopičenje je videti obojestransko na vratu, v obeh nadključničnih kotanjah, mediastinum in v hilusu levih pljuč. Vidno je še kopičenje v etmoidalnem sinusu, ki je lahko posledica sinuzitisa.



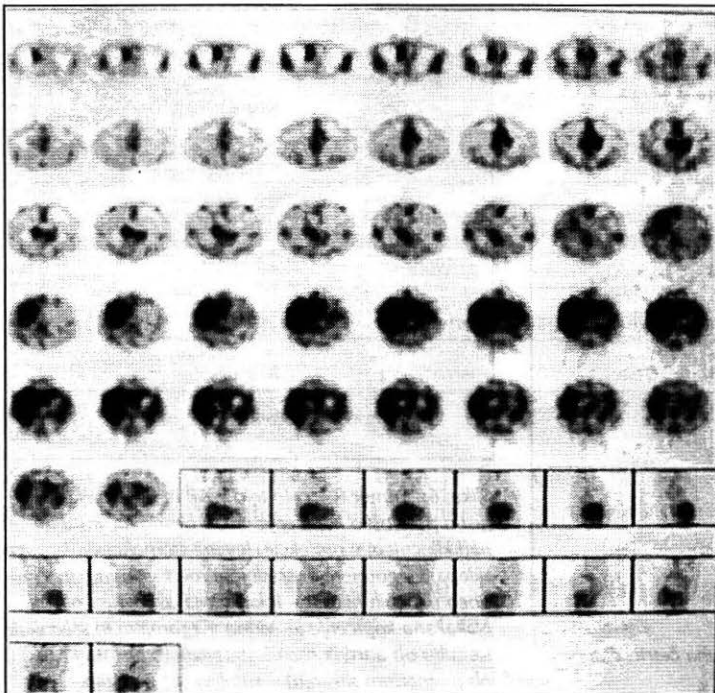
Slika 5: Primer A – ponovitev trebuha četrty dan po aplikaciji



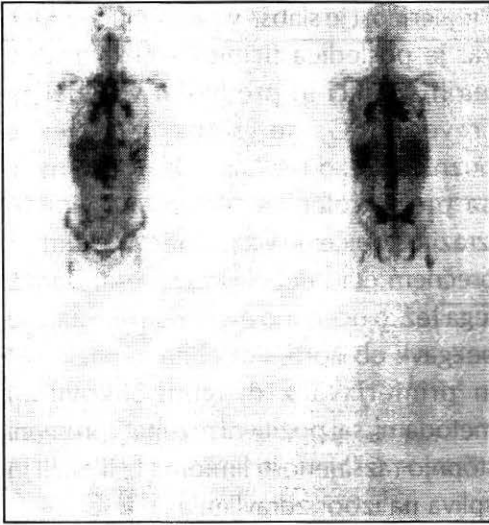
Slika 6: Primer B – celo telo v AP in PA projekciji. Jasno patološko kopičenje vidno desno na vratu in nad ključnico, v projekciji levega sternoklavikularnega sklepa, v zgornjem in srednjem mediastinumu in v obeh pljučnih hilusih – lokalizacija osnovne bolezni. Nakazano kopičenje je vidno v zgornjem in srednjem trebuhu ob aorti (z manjšo intenziteto prisotno tudi ob poznejšem slikanju) – sumljivo za bolezen.



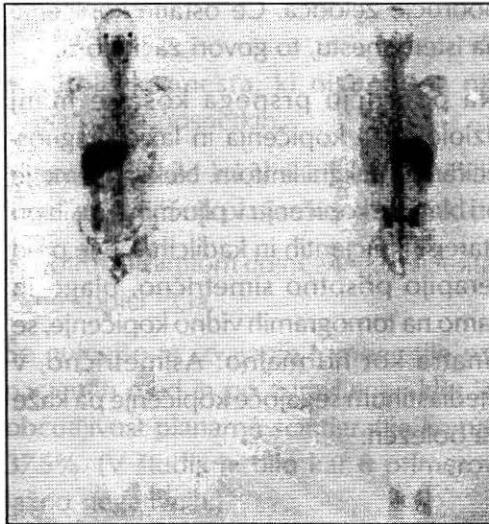
Slika 7: Primer B – koronarni in sagitalni posnetki prsnega koša



Slika 8: Primer B – transaksialni posnetki prsnega koša



Slika 9: Primer C – celo telo v AP in PA projekciji pred terapijo. Jasno patološko kopičenje vidno v kalvariji desno frontoparietalno, nad obema ključnicama, v zgornjem in srednjem mediastinumu, v obeh pljučnih hilusih, v projekciji srca, vzdolž trebušne aorte, v vranici in proksimalnemu delu desnega femorja.



Slika 10: Primer C – celo telo v AP in PA projekciji po terapiji. Znatno regres bolezni – komaj nakazano patološko kopičenje v kalvariji desno frontoparietalno (označeno na kožo za radioterapijo), v mediastinumu in obeh pljučnih hilusih.

7 Razprava

Scintigrafija z ^{67}Ga je tehnično zahtevna preiskava zaradi različnih energij izsevanih gama žarkov in pestrih stopenj razlike med lezijo in ozadjem. Medtem, ko je uporaba najobilnejših fotovrhov potrebna za zadostno število impulzov, obstaja verjetnost, da bodo fotoni višjih energij prebili lamele v kolimatorju in pokvarili kvaliteto slike. Ta problem je delno rešen z uporabo srednje-energijskega kolimatorja in večpulznega energijskega analizatorja. Nekateri dokazujejo, da uporaba fotovrha energije 296 keV-a ne doprinese toliko koristi (več impulzov), kot pokvari kontrastnost slike.

Največji napredek pomeni tomografija, posebno pri novejših generacijah večglavih gama kamer. Z razvojem računalnikov se je bistveno izboljšala hitrost rekonstrukcije podatkov.

V zadnjem času priporočajo višji odmerki dane aktivnosti – do 370 MBq. To omogoča izvajanje tomografije tudi še sedmi dan po aplikaciji radiofarmaka.

Tekom časa se je uporaba scintigrafije celega telesa z ^{67}Ga pri neoplastičnih obolenjih najbolj izkazala prav pri malignih limfomih. Pri vodenju pacientov z malignimi limfomi jo uporabljamo za:

- določanje razširjenosti bolezni,
- diagnosticiranje ponovitve (do pol leta pred kliničnimi, biokemičnimi ali retgenskimi znaki) ali napredovanja bolezni,

- ugotavljanje uspešnosti zdravljenja,
- določanje prognoze in usmerjanje zdravljenja.

Velika prednost je v tem, da pregledamo celo telo in ugotovimo ev. nepričakovana mesta bolezni. Ob upoštevanju vseh dejavnikov, ki vplivajo na sposobnost kopičenja ^{67}Ga v tumorskih celicah in natančnem izvajanju preiskave, je njena občutljivost in specifičnost velika. Scintigrafija z ^{67}Ga opravljena pred prvim zdravljenjem nam pokaže individualno sposobnost limfoma za kopičenje ^{67}Ga .

Bolezen	Občutljivost
Celo telo:	
- Hodgkinov limfom	93%
- ne-Hodgkinov limfom	89%
Prsni koš:	
- planarno slikanje	66%
- tomografija	96%
Trebuh:	
- planarno slikanje	69%
- tomografija	85%

Tabela 5: Povzetek statistike ^{67}Ga pri malignih limfomih (povzeto iz literature: Murray in Ell, 1998).

Preglednost je slabša v področju trebuha, kar je posledica fiziološke aktivnosti v jetrih, vranici in predvsem v debelem črevesu. ^{67}Ga se izloča iz črevesne sluznice preko retikulumskih celic, manj pa preko žolčnika. Večinoma vidimo izrazito kopičenje v začetnem (cekum) in prečnem delu debelega črevesa. Zaradi tega težko ocenimo ev. limfomsko zajetje bezgavk ob aorti. Potrebna je pazljivost in primerjava z drugimi slikovnimi metodami, saj pozitiven rezultat spremeni stopnjo razširjenosti limfoma iz II na III in vpliva na izbor zdravljenja.

Prav tako je potrebna previdnost pri ocenjevanju limfoma želodca; do kopičenja v želodcu lahko pride zaradi refluksa žolča. Pacientu naročimo, da nekaj poje in ponovno posnamemo področje želodca. Če ostane kopičenje na istem mestu, to govori za limfom.

Na področju prsnega koša je manj fiziološkega kopičenja in lažje diagnosticiramo maligni limfom. Nekaj dileme je pri blagem kopičenju v pljučnih hilusih pri starejših pacientih in kadilcih. Če je pred terapijo prisotno simetrično, blago in samo na tomogramih vidno kopičenje, se smatra kot normalno. Asimetrično, v mediastinum segajoče kopičenje pa kaže na bolezen.

Hodgkinov limfom	Občutljivost
Pred prvim zdravljenjem:	
- planarno slikanje	75%
- tomografija	100%
Med in po zdravljenju:	
- planarno slikanje	37,5%
- tomografija	100%

Tabela št.6: Občutljivost scintigrafije prsnega koša z ^{67}Ga pri Hodgkinovem limfomu (rezultat študije 17 primerov vodenih na OI). Op.: Pri primerih pred prvim slikanjem niso upoštevani limfomi, ki ne kopičijo ^{67}Ga . Pri primerih med in po zdravljenju niso upoštevani primeri ozdravitve.

Kot kažejo rezultati študije, je rutinska uporaba tomografije nujna pri vodenju pacientov s Hodgkinovo boleznijo.

Tomografija pred prvim zdravljenjem pokaže:

- patološka mesta, ki niso vidna na planarnih posnetkih,
- bolje prikaže lokalizacijo patoloških mest vidnih na planarnem posnetku,
- potrdi, da limfom določenega pacienta ne kopiči ^{67}Ga .

Še nujnejše je izvajanje tomografije pri pacientih med in po zdravljenju, kjer je občutljivost planarne scintigrafije komaj 37.5%. (V študiji je bilo kar 8 primerov lažno negativnih.).

Tomografija ima visoko občutljivost in specifičnost, ker je znana:

- diagnoza limfoma,

- mesto osnovne bolezni,
- na drugih slikovnih metodah vidna rezidualna masa v kateri iščemo žive tumorske celice,
- sposobnost individualnega limfoma, da kopiči ^{67}Ga .

Uporabljena literatura navaja, da čiščenje črevesa ne prinaša veliko koristi, naše izkušnje pa kažejo obratno. Pacientom dajemo oralno odvajalo (Colocleans sirup), ki ga zaužijejo popoldan pred preiskavo. Če ga pacient pozabi zaužiti ali pa se čiščenju odpovemo zaradi njegovega stanja (pacienti s slabšim imunskim sistemom - nevarnost zloma obrambnega mehanizma črevesne sluznice in sepse), so rezultati kljub uporabi tomografije slabši. Diabetikom naročimo odvajalni čaj, vsem pa obilno in z vlakni bogato prehrano.

8 Zaključek

Maligni limfomi so izraz neoplastične spremembe celic limfatičnega tkiva. Predstavljajo 2% vseh malignih obolenj. To je velika skupina bolezni, ki različno reagirajo na zdravljenje. Pri nekaterih oblikah je ozdravljivost izredno visoka, pri drugih komaj 30%. Pri vseh je potrebna čimprejšnja diagnoza, ki ji sledi najoptimalnejše zdravljenje.

V nalogi smo opisali scintigrafijo celega telesa z ^{67}Ga , ki ima ključno vlogo pri vodenju pacientov z malignimi limfomi.

Izvajamo jo pred, med in ob zaključku zdravljenja. Je boljša od drugih slikovnih metod, ker stopnja kopičenja ^{67}Ga korelira s:

- prisotnostjo živih tumorskih celic,
- stopnjo malignosti limfoma.

Da dobimo čimboljše rezultate, moramo upoštevati vsa stanja, ki vplivajo na kopičenje ^{67}Ga v tumorski celici. Pri malignih limfomih je to predvsem kemoterapija in radioterapija. Oboje močno vpliva na celični metabolizem. Zato izvajamo scintigrafijo z ^{67}Ga štiri tedne po zadnjem zdravljenju oz. tik pred naslednjim.

V študiji 17 primerov Hodgkinovega limfoma smo primerjali planarno in tomografsko slikanje prsnega koša. Primerjava rezultatov jasno kaže na nujnost izvajanja tomografije. Pri kontrolnih scintigrafijah so planarni posnetki velikokrat normalni, na tomografskih pa vidimo še vedno prisotna majhna žarišča živih tumorskih celic.

V prihodnosti bo potrebno preučiti prednosti in pomanjkljivosti scintigrafije z ^{67}Ga v primerjavi z FDG/PET (^{18}F deoxyglukose / pozitronska emisijska tomografija) pri obravnavi malignih limfomov.

Literatura

1. Bartold, Donohoe, Haynie, Henkin, Silberstein, Lang. *Society of nuclear medicine procedure guideline for gallium scintigraphy in the evaluation of malignant disease 3.0. 2001 - 2002*: 121-125.
2. Del Cott R. *Medicinski terminološki slovar*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1990.
3. Fras P A. *Onkologija*. V: Fidler M. *Limfomi*, Vovk M. *Hodgkinova bolezen*. Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica, 1996: 322-329.
4. Jerold W. *Chemotherapy induced lung gallium uptake*. Dostopno na internetu: <http://gamma.wustl.edu/ga001te162.html>, 2.12.1999.
5. Kobe in sod. *Anatomija 3. del: Obtočila in endokrine žleze*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1986.
6. Murray I P C, Ell P J. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. V: Van der Wall in sod. *Gallium scintigraphy in tumor diagnosis and management*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1998: 813-827.
7. Nycomed Amersham plc. *Summary of product characteristics*. Dostopno na internetu: <http://www.medicinpriser.dk/docushare/dscgi/ds.py/GetRepr/File-12973/html>.
8. Panoutsopoulos G C, Cristacopoulou J P. *Gallium imaging in current clinical practice CIS bio international*.
9. Šuštaršič J. *Nuklearna medicina*. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije, 1999.
10. Šuštaršič J. *Nuklearnomed. slovar*. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije, 1999.