

Gyermekkori neuroblastoma kezelésében alkalmazott 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin terápia

Első hazai tapasztalatok

Gilitsch Annamária dr.¹ ■ Vojcek Ágnes dr.¹ ■ Mezősi Emese dr.²
Bán Zsuzsanna dr.³ ■ Csernus Katalin dr.¹ ■ Ottóffy Gábor dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Gyermekgyógyászati Klinika, Onkohematológiai Osztály, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Orvosi Képző Központ, Nukleáris Medicina Tanszék, Pécs

A gyermekkori malignus betegségek egytizedét képviselő neuroblastoma klinikailag és prognosztikailag is rendkívül heterogén betegség. A rossz prognózisú esetekben a túlélést az utóbbi időszakban a gyorsan fejlődő multimodális terápia jelentősen javította. Négy éves betegünk kivizsgálását bitemporalis duzzanat miatt kezdtük meg, melynek háttérében IV. stádiumú neuroblastoma igazolódott (csontvelői és multiplex csontáttek). A kezelésre kezdetben jól reagáló tumor posztkonsolidációs terápiája során azonban recidíva jelentkezett. A nagy kockázatú, rossz prognózisú betegség 'salvage' terápiájának részeként – gyermekkori neuroblastoma esetében hazánkban először – 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin-kezelést alkalmaztunk. A neuroendokrin szövetek sejtjeinek noradrenalin transzportere képes a catecholaminanalóg meta-jodo-benzil-guanidin felvételére. Ez az alapja a molekula képzőképzésben (123-I-meta-jodo-benzil-guanidin) és célzott terápiában (131-I-meta-jodo-benzil-guanidin) történő felhasználásának, többek között neuroblastoma esetében is. A 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin-kezelés speciális személyi és tárgyi feltételekhez van kötve, s különösen igaz ez gyermekkori alkalmazására. Alapos szervezés mellett a radioizotóp-terápiában jártas nukleáris medicina szakorvosok és kooperáló klinikusok (gyermekonkológusok, szükség esetén felnőttbelgyógyászok) szoros együttműködését igényli. A külföldön már rutinszerűen alkalmazott meta-jodo-benzil-guanidin-terápia napjainkig a recidív neuroblastoma 'salvage' terápiájának részeként jött szóba, azonban a jelenleg még zajló klinikai vizsgálatok alapján a közeljövőben az első vonalbeli kezelés részévé válhat. Az indikációs kör szélesedése miatt szükséges, hogy hazánkban is egyre több gyermek számára váljon elérhetővé a kezelés.

Orv Hetil. 2023; 164(39): 1550–1555.

Kulcsszavak: neuroblastoma, recidíva, MIBG-terápia

131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine therapy in childhood neuroblastoma

First experiences in Hungary

Neuroblastoma, representing one-tenth of childhood malignancies, is a clinically and prognostically heterogeneous disease. Survival in cases with poor prognosis has recently been significantly improved by rapidly evolving multimodal therapy. Our 4-year-old patient presented with bitemporal swelling and the diagnostic workup confirmed stage IV neuroblastoma (bone marrow and multiple bone metastases). While the tumor responded well to the initial treatment, it relapsed during post-consolidation therapy. As part of the salvage therapy for this high-risk disease with poor prognosis, 131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine treatment was performed for the first time in our country, in a case of pediatric neuroblastoma. Neuroendocrine tissue cells express a norepinephrine transporter capable of uptaking the catecholamine analog meta-iodo-benzyl-guanidine. This mechanism makes it an adequate molecule for the imaging (123-I-meta-iodo-benzyl-guanidine) and target therapy (131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine) of neuroendocrine tumors, including neuroblastoma. Treatment with 131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine requires specific personnel and infrastructural equipment, particularly in pediatric cases. Careful organization and cooperation between

nuclear medicine specialists and collaborating clinicians (pediatric oncologists and adult internists if necessary) are essential. Meta-iodo-benzyl-guanidine therapy, already routinely used abroad, has been considered as part of salvage therapy for recurrent neuroblastoma until now, but ongoing clinical trials suggest that it may become part of the first-line treatment soon. As the indications broaden, it is necessary to make it available for more and more children in our country.

Keywords: neuroblastoma, relapse, MIBG therapy

Gilitsch A, Vojcek Á, Mezősi E, Bán Zs, Csernus K, Ottóffy G. [131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine therapy in childhood neuroblastoma. First experiences in Hungary]. *Orv Hetil.* 2023; 164(39): 1550–1555.

(Beérkezett: 2023. június 16.; elfogadva: 2023. július 8.)

Rövidítések

¹⁸F-DOPA = (18-F-dihydroxyphenylalanine) 18-F-dihidroxifenil-alanin; ¹⁸F-FDG = 18-F-fluoro-dezoxi-glükóz; ¹²³I-MIBG = (123-I-meta-iodo-benzyl-guanidine) 123-I-meta-jodo-benzil-guanidin; ¹³¹I-MIBG = (131-I-meta-iodo-benzyl-guanidine) 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; COG = Children's Oncology Group; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GD2 = diszialis-gangliozid-2; HVMA = (homovanillic acid) homovanillinsav; LDH = laktátdehidrogenáz; MR = mágneses rezonancia; MYCN = v-myc myelocytomatosos viral-related oncogene, neuroblastoma derived; NB 2004 HR = Neuroblastoma 2004 High-Risk; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NSE = neuron-specifikus enoláz; PET = pozitron-emissziós tomográfia; PTE KK = Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ; SIOPEN NBL HR = International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group High Risk; SPECT = (single photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós komputertomográfia; VMA = (vanillylmandelic acid) vanillin-mandulasav

A neuroblastoma, mely a gyermekkori malignus betegségek egytizedét képezi, klinikailag és prognosztikailag is rendkívül heterogén [1]. A betegek körülbelül 40%-a a nagy kockázatú csoportba kerül besorolásra az életkor és a kedvezőtlen tumorbiológia (például *MYCN*-amplifikáció, az 1p, 11q, 17q kromoszómák strukturális abnormalitásai) miatt, és a legtöbbször metasztatikus betegségként ismerik fel (csont-, csontvelő- és nyirokcsomó-érintettség) [2]. A nagy kockázatú betegek 5 éves túlélése az elmúlt évtizedekben kevesebb mint 20%-ról több mint 50%-ra emelkedett a multimodális terápia fejlődését célzó klinikai vizsgálatoknak köszönhetően [3]. A ¹²³I-MIBG-szcintigráfia évtizedek óta a diagnosztikus eszköztár része, ugyanakkor ¹³¹I-MIBG formájában terápiás céllal is alkalmazható. Közleményünkben az első magyarországi, gyermekkorban végzett ¹³¹I-MIBG-kezelés kapcsán szerzett tapasztalatainkat mutatjuk be.

Esetismertetés

A 4 éves kisfiú kivizsgálása kétoldali, fokozatos növekedést mutató, cseresznye nagyságú, fájdalommentes halántéktáji duzzanat miatt kezdődött, melyhez néhány nap alatt kialakuló járásbizonytalanság is társult. A bitemporalis duzzanat hátterében a koponya MR-vizsgálata kétoldali, csontból kiinduló térfoglalást igazolt. A hasi ultrahang-, majd az MR-vizsgálat a jobb mellékveséből kiinduló térfoglaló folyamatot írt le, retrocavalisan patológias nyirokcsomókkal. A neuroblastoma gyanúja miatt elvégzett laboratóriumi vizsgálatok magas szérumszintű LDH- (1460 U/l), NSE (>300 ng/ml) és vizeletkatecholamin-szinteket (VMA 40 μmol/l, HVMA 60 μmol/l) mutattak. A jobb temporális régióból történt idegsebészeti mintavételt követő szövettani vizsgálat rosszul differenciált neuroblastomát igazolt (1p36-vesztéssel, *MYCN*-amplifikáció és *ALK*-átrendeződés nélkül). A stádiumfelmérés során kétoldali csontvelő-aspiráció és biopszia történt: 50%-ot meghaladó csontvelői érintettségre derült fény. A liquorban kóros sejt nem volt kimutatható. A MIBG-szcintigráfia során a jobb mellékveséből kiinduló térfoglaló folyamat és retrocavalis patológias nyirokcsomók mellett multiplex koponya-, humerus-, femur-, tibia- és csigolyaáttétek igazolódtak (IV. stádium) (1/A ábra). Tekintettel a nagy kockázatú betegségre, a primer tumor genetikai profilozása megtörtént, amelynek során klinikailag jelentős molekuláris célpont nem volt azonosítható.

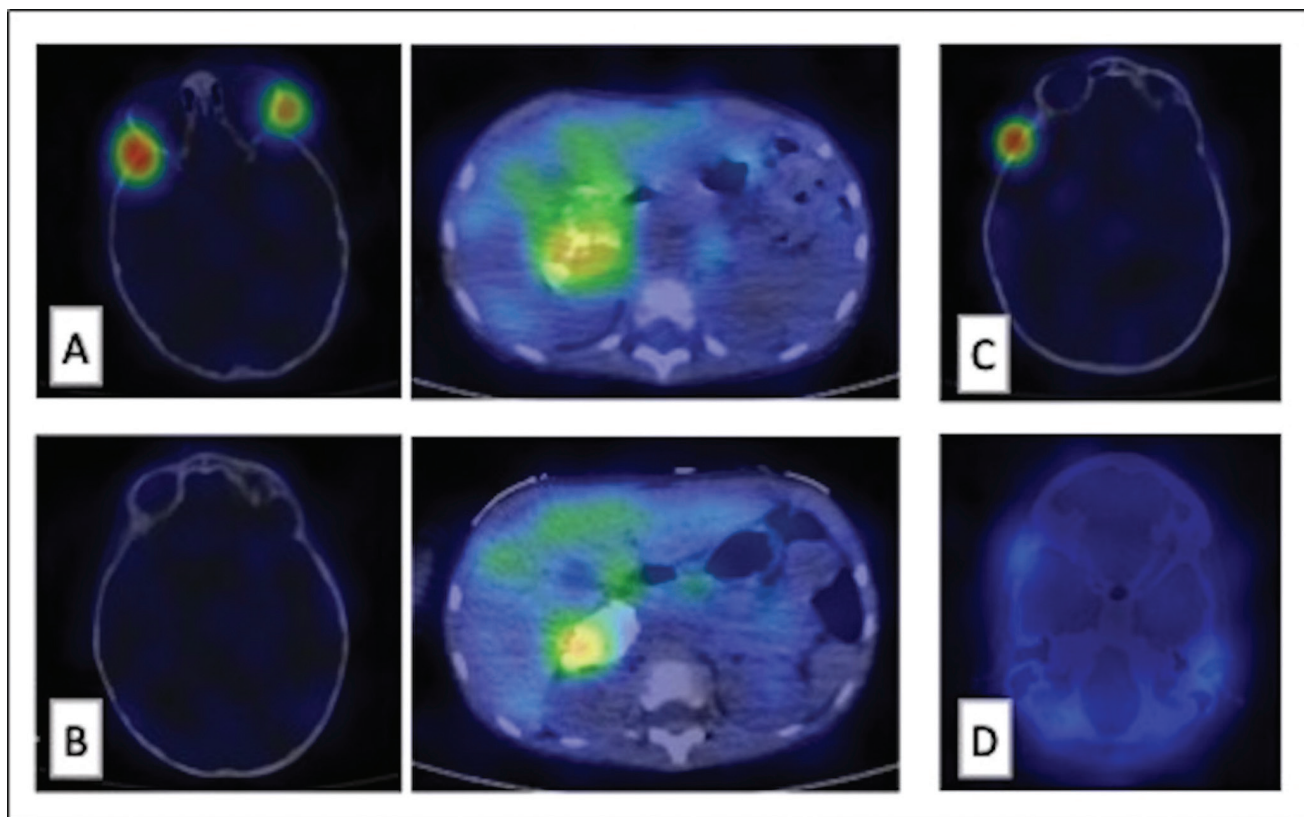
A kezelést a SIOPEN NBL HR nemzetközi protokoll alapján terveztük, az indukciós kemoterápiás kezelést a Rapid COJEC séma szerint kezdtük meg (ciklofoszamid, etopozid, ciszplatin, karboplatin, vinkrisztin). Az indukció 32. napján végzett csontvelővizsgálat során tumorsejt nem volt azonosítható, ekkorra a temporális duzzanat fizikális vizsgálattal már nem volt tapintható. A hasi ultrahangvizsgálat a primer tumor regresszióját mutatta. A kezelés 72. napján az ismételt stádiumfelmérő vizsgálatok a csontáttétek és a primer tumor esetében is jelentős regressziót igazoltak. A MIBG-szcintigráfia

során már csak a mellékvese régiójában volt detektálható patológiás dúsulás (1/B ábra). Ezt követően a primer tumor laparoszkópos úton, R0-reszekcióval eltávolításra került. Össejtgyűjtést és kondicionálást követően az autológ csontvelő-transzplantáció a Dél-pesti Centrumkórház Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztályán szövődménymentesen megtörtént. A státuszfelmérés során a MIBG-vizsgálat patológiás radiofarmakon-dúsulást nem igazolt, a csontvelői minták továbbra is negatívak voltak. A transzplantációt követően protokoll szerinti sugárkezelésre került sor (a primer tumorágyra 21 Gy fotonirradiáció). A diagnózist követően 8 hónappal megkezdődött a konszolidációs kezelés, melyet 5 ciklus immunterápia (anti-GD2-antitest, dinutuximab) és kiegészítő terápia (cisz-retinol) formájában terveztünk. Az immunterápia során több alkalommal súlyos, intenzív terápiát igénylő anafilaxiás reakció jelentkezett. Ennek ellenére, a betegség kedvezőtlen prognózisát figyelembe véve, fokozott óvatossággal a kezelés folytatása mellett döntöttünk.

A 4. izotretionin -ciklus megkezdése után diszkréten növekvő jobb temporalis duzzanatot észleltünk. A koponya-MR-vizsgálat a betegség recidíváját vetette fel, melyet a kórszövetten megerősített. Tumormarker-pozitivitás nem igazolódott, hasi MR-vizsgálattal lokális recidíva nem volt detektálható. A 'restaging' MIBG-szcintigráfia

kizárólag a jobb temporalis régióban mutatott pozitívítást (1/C ábra). A nagyon korai recidíva hátterében a betegség diagnózisa során történt mintavétel hegszövetében a „kemoterápia elől elbújt” sejtek oki szerepét valószínűsítettük, emiatt agresszív lokális kezelést terveztünk. Az igen korai recidívát mutató, nagy rizikójú neuroblastoma prognózisa rendkívül kedvezőtlen. Nemzetközi konzíliumot követően a következő terápiás tervet állítottuk fel: reindukciós kemoterápia az NB 2004 HR protokoll szerint (4 blokk N5/N6 ciklus szerinti kombinált kemoterápia, mindegyik ciklus 5 napos immunterápiával kiegészítve), a reziduális tumormassza műtéti eltávolítása, a tumorágyra adott sugárkezelés, majd konszolidáció céljából terápiás MIBG, haploidentikus csontvelő-transzplantáció és további immunterápia (6 blokk dinutuximab). Az ekkorra már 5 éves kislány a tervezett kombinált kemoterápiát súlyos szövődmények nélkül megkapta.

A 4. blokkot követően, 2022 decemberében került sor a ^{131}I -MIBG-terápiára a PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, gyermekgyógyász szakorvos jelenléte mellett. A kezelés során akut szövődmény nem jelentkezett, a 4. napon történt leképezés és SPECT/CT vizsgálat kizárólag a jobb temporalis régióban mutatott kis intenzitású, körülírt radiofarmakon-halmozást, mely elsősorban posztoperatív, aspecifikus jellegű halmozásnak volt mi-



1. ábra

^{123}I -MIBG-vizsgálat SPECT/CT felvételei a diagnóziskor (A), a kezelés megkezdése után (B), a recidíva idején (C), illetve a ^{131}I -MIBG-terápiát követően (D)

^{123}I -MIBG – ^{123}I -meta-jodo-benzil-guanidin; ^{131}I -MIBG = ^{131}I -meta-jodo-benzil-guanidin; SPECT/CT = egyfoton-emissziós komputertomográfiával kombinált komputertomográfia

nósítható ($1/D$ ábra). Ezt követően a Dél-pesti Centrumkórházban allogén, haploidentikus (anyai donor) csontvelő-transzplantáció történt, jelenleg a konszolidációs immunterápia van folyamatban.

Megbeszélés

A neuroblastoma neuroectodermalis eredetű tumor, mely a mellékvesevelő és a szimpatikus idegrendszer sympathoadrenalis sejtjeiből alakul ki. A prekursor sejtek által expresszált norepinefrintranszporter felelős a noradrenalin membrántranszportjáért. A catecholaminokkal szerkezeti hasonlóságot mutató MIBG képes a transzportfehérjéhez kötődni, ezáltal szelektíven halmozódni a mellékvese velőállományával funkcionális rokonságot mutató sejtekben [4].

A MIBG ezen tulajdonságát alapul véve 1980-ban írták le alkalmazását a mellékvesevelő-tumorerő képalkotó diagnosztikájában, majd 1984-ben a neuroblastoma diagnosztikájában is hatékonynak bizonyult [5]. A legtöbb szöveti sejt fiziológiás körülmények között különböző mértékben veszi fel, azonban a csontban és a csontvelőben való halmozódása minden esetben patológiás. Mivel a neuroblastoma áttéteinek legfőbb lokalizációi éppen ezek, ideális molekulának bizonyul a célzott képalkotásra.

A ^{131}I -MIBG-szcintigráfiát elsőként 1994-ben fogadta el az FDA a gyermekkori neuroblastoma diagnosztikájának részeként. A ^{131}I izotóp nagyobb energiájú és hosszabb féléletidejű, mint a ^{123}I izotóp. Az utóbbiból az alacsonyabb sugárterhelés miatt nagyobb aktivitás adható be, ami jobb minőségű, alacsonyabb háttérzajú képek készítését teszi lehetővé [6, 7]. Mindezek alapján a ^{123}I -MIBG vált az első vonalbeli nukleáris képalkotó diagnosztikai módszerré, melyet az FDA 2008-ban hagyott jóvá. A megbízhatóságára irányuló vizsgálatok alapján szenzitivitása 90%, specifitása 99% [3]. A neuroblastomák megközelítőleg 10%-a „MIBG-negatív”, ez esetben más radioizotópok alkalmazásához kell folyamodni (PET-radiofarmakonok, például ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG) [7]. Míg diagnosztikus célból elsősorban a ^{123}I -MIBG, terápia céljából a fentiek alapján a ^{131}I -MIBG forma használatos [3, 6, 7].

A ^{131}I -MIBG-terápia során az izotóp a neuroendokrin tumorokban és áttétekben dúsul, terápiás hatását a ^{131}I bomlásakor felszabaduló radioaktív sugárzás – 90%-ban β -sugárzás – okozza. A catecholaminoktól eltérően a MIBG nem metabolizálódik, nagy része (82%-a) változatlan kémiai formában távozik a vizelettel. A nem kötődő aktivitás 55%-a 24 órán belül, 90%-a 4 napon belül ürül ki a szervezetből [8].

A kezelés indikációjának felállításakor előfeltétel a daganat MIBG-halmozásának igazolása. Indikációs területei az inoperábilis pheochromocytoma, paraganglioma, carcinoid tumor, metasztatikus vagy rekurráló medullaris pajzsmirigy-carcinoma, illetve III. vagy IV. stádiumú neuroblastoma. Abszolút ellenjavallatot képez a fennálló

terhesség, szoptatás, a 3 hónapnál rövidebb várható túlélés, illetve a végstádiumú veseelégtelenség [9].

A terápia alappillérei az infrastrukturális és személyi feltételek megléte. A helyiséggigényt, a sugárvédelmi követelményeket, a beteggel kapcsolatba került eszközök dekontaminációjának lehetőségét, valamint a személyzeti és környezeti kontamináció ellenőrzését a radioaktív izotópok terápiás alkalmazására vonatkozó nemzeti szabályozások írják elő. A radiofarmakon beadása csak megfelelően képzett orvosteam által történhet szakképzett asszisztensi segítséggel, orvosi fizikus hozzáférhetősége mellett. Az ellátásban részt vevő családtagok sugárhigiéniai oktatása is a protokoll része.

A kezelést megelőzően és azt követően legalább 10 napon keresztül jódkészítmény adása szükséges a pajzsmirigy radiojód-felvételének blokkolása céljából (1%-os Lugol oldat, azaz kálium-jodidos jóddoldat, 1 csepp/ttkg/nap dózisban) [10]. A radiofarmakon tumorsejtek általi felvételét és tárolását sok gyógyszer befolyásolhatja, melyek szedését a kezelés előtt fel kell függeszteni. Gyermekes esetében ezek a gyógyszertípusok (antihipertenzív szerek, antipszichotikumok, antidepresszánsok) kevésbé használatosak, így ennek gyermekgyógyászati jelentősége csekély [9]. A készítményt legalább 2 héttel a tervezett beadás előtt meg kell rendelni, illetve a gyártástól számított 5 napon belül fel kell használni, ezért nagyon fontos a tervezés és a pontos időzítés. Az 5%-os glükózoldattal hígított radiofarmakon-készítményt 1–4 órás infúzióban kapja meg a beteg perifériás vagy centrális kanülön keresztül [8]. A sugárterhelés csökkentése céljából a megfelelő hidrállás kiemelt fontosságú, szükség esetén kiegészítő infúzió formájában. A kezelés alatt a gyermek ehet-ihat, a kórterem falain belül szabadon mozoghat. Kisdedek esetén a legmodernebb obszervációs lehetőség a kórterem bekamerázása, a kevésbé kooperáló kicsik esetében akár felületes szedációra is szükség lehet. Akutan fellépő mellékhatás ritkán, átmeneti jelleggel jelentkezhet kipirulás, vérnyomás-emelkedés, hányinger formájában. A felnőttintézményben kezelt gyermek esetében úgy kell tervezni, hogy legyen a közelben elérhető, gyermekellátásban is jártas intenzív terápiás, illetve gyermekgyógyász szakorvos is. A kezelést követő 4–6 hét múlva átmeneti myelosuppressio (a leginkább thrombocytopenia) fordulhat elő, mely a korábban kemoterápiában részesült gyermekek 60%-ában jelentkezik. Késői mellékhatásként esetenként csontvelő-elégtelenség, hypothyreosis, szekunder malignitás léphet fel, melyek kialakulásában az izotópterápián kívül az agresszív kemoterápiának és a transzplantációnak is szerepe van [9].

A gyógyszerbeadást követő 72–96. órában poszterápiás szcintigráfiás felvételeket készítenek a kezelés eredményességének megítélésére. Szövődménymentes esetben 5–7 napos kórházi tartózkodásra kell számítani. A beteg akkor bocsátható otthonába, ha tőle 1 méter távolságban 20 $\mu\text{Sv/h}$ alatti dózisteljesítmény-érték mérhető [10]. További 1 hétig a gyermek közelében 1 méter távolságon belül a szülő is csak napi 3 órát tar-

tózkodhat, illetve nem engedhető várandós anya, kisgyermek mellé sem [9]. A SIOPIEN VERITAS protokoll részletes útmutatást ad a hazamenetelt követő 8–15 napban javasolt sugárvédelmi korlátozásokról (például 2 hétig ne aludjon a szülő a gyerekével egy ágyban) [10].

Magyarországon ez idáig nem történt ^{131}I -MIBG-kezelés gyermekkori neuroblastoma esetén, ugyanis a gyermekonkológiai központok osztályain nem adottak az infrastrukturális feltételek. Az országban összesen 5 helyen érhető el ^{131}I -MIBG-terápia, nukleáris medicina intézetekben vagy felnőtt belgyógyászati osztályokon (az utóbira példa Pécs is). Sokat emlegetett gondolat, hogy „a gyermek nem kis felnőtt”, ellátásuk mind a kommunikációt, mind a szakmai irányelveket tekintve más látásmódot igényel. Mindezek miatt hatalmas lépés, hogy 2022 decemberében a PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának Endokrinológiai Osztályán sor kerülhetett erre a kezelésre nukleáris medicina szakorvosok, felnőtt belgyógyász és gyermekonkológusok szoros kollaborációjával.

Gyakorlati szempontból, mivel a ^{131}I -MIBG 370 MBq/ml oldatos injekció leírataiban a gyermekkori neuroblastoma indikációként szerepel, indikáción túli engedély igénylésére nincs szükség [8]. A finanszírozás biztosításához NEAK-engedélyre szükség lehet, főként gyermekek nagy dózisú MIBG-kezelése esetén.

Esetünkben a radiofarmakon fagyasztott állapotban érkezett a Nukleáris Medicina Tanszék ún. „meleg laborjába”, azaz abba a preparáló helyiségbe, ahol a radioaktív anyagok átvétele és előkészítése történik. Felolvasztást követően a hígítás és felszívás után szerelékestül került csatlakoztatásra a perfúzorhoz, amely megfelelő módon árnyékolva (ólomtéglaakkal körberakva) egy gördülő asztalon folytatta útját az I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztályának speciálisan árnyékolt kórtermébe. A beadás során a személyzet sugárvédelméhez a készítmény árnyékolásán kívül ólomkötények, továbbá egy ólomparaván is hozzájárult (2. ábra). Az infúzió be-

adása zárt rendszerben történt, szennyeződés nélkül. A perfúzor a kiürülést követően ugyanazon az asztalon, változatlan ólomárnyékolással került vissza a Nukleáris Medicina Tanszékre, ahol a kontaminálódott eszközöket radioaktív hulladékként kezelték. Az árnyékolt kórtermhez tartozó mosdó elkülönített szennyvízelvezetéssel rendelkezik, speciális tárolással, hogy a közcsatornába csak határérték-aktivitás alatti vizelet kerülhessen. Az alkalmazott eljárást mind a Nukleáris Medicina Tanszékre, mind a beteg ellátását végző osztályra vonatkozóan az Országos Atomenergia Hivatal engedélyezte.

A gyermekkori alkalmazás kapcsán a korábbi közleményekben leírt (3–18 mCi, azaz 111–666 MBq/kg) és a gyógyszerleiratban javasolt (egy ampulla, azaz kb. 3700 MBq felnőtt betegenként) dózissal szemben az újabb közlemények, illetve a SIOPIEN VERITAS protokoll a nagy dózisz, egyszeri vagy tandem ^{131}I -MIBG-kezelések hatékonyságáról számolnak be (444 MBq/kg, max. 11 GBq) [10, 11]. Az alacsonyabb dózis kedvező mellékhatásprofilja miatt, illetve mert a betegellátást végző osztályon felnőttek esetén ezzel a dózissal van tapasztalat, betegünk részére az egy ampulla (3700 MBq) radiofarmakon beadása mellett döntöttünk. Az ígéretes szakirodalmi eredményekre tekintettel a jövőben valószínűleg a fenti, nagyobb dózist fogjuk alkalmazni [10, 12].

A beteg monitorizálása a mi esetünkben a 4 órás kezelés ideje alatt a vérnyomás, a pulzus, az oxigénszaturáció folyamatos ellenőrzését (monitor), majd akut mellékhatás hiányában a műszakonként háromszori paraméterezést jelentette. Erre az adverz reakciók észlelésén túl a kezelés alatt és röviddel utána bekövetkező potenciális catecholamin-kiáramlás miatt van szükség [10]. A jelen esetben a beteg anamnézisére való tekintettel az allergiás reakciótól tartottunk a leginkább, melyre utaló tüneteket nem észleltünk. Betegünk folyamatos hidrálása *per os* folyadékfogyasztás és infúzió útján történt, 2–3 óránkénti vizeletürítés mellett. Gyermekek MIBG-kezelése során javasolt hólyagkatéter és kétcsákos vizeletelvezetés alkalmazása a hólyag izotópterhelésének csökkentésére [10]. A fentieket újraértékelve a jövőben valószínűleg az utóbbi, folyamatos (éjjeli és nappali) dekontaminációt biztosító módszert választanánk.

Öt éves kis betegünknel nagy kihívást jelentett az ólomszobában való, 5 napon keresztül bezártág (előre bekészített, a megfelelő pillanatban elővett új játékok, egy-egy nyalóka). Édesanyja napközben a résnyire nyitott ajtó túloldalán ült, és ha a gyermek segítségre szorult (étkezések, játék előkeresése), pajzsmirigyet is védő ólomkötényt viselve, az ólomparaván mögött is csak a legszükségesebb ideig tartózkodhatott a szobában. Az első napokban igyekeztek az édesanya közelségét igénylő tevékenységeket (átöltöztetés, fürdés), illetve a testváladék-kontaminációt (puszi) kerülni. Édesanyja az éjszakát a szomszédos fekvőbetegosztályon töltötte, a külső sugárzás mérésére zsebdozimétert viselt. A gyermek az anyát mobiltelefonon bármikor el tudta érni, illetve nővérhívó gomb is rendelkezésére állt.



2. ábra

^{131}I -MIBG-kezelés megfelelő sugárvédelmi intézkedések mellett (a fotó felhasználását a szülő engedélyezte)

^{131}I -MIBG = 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin

A MIBG-terápia napjainkig a recidív neuroblastoma 'salvage' terápiájának részeként jött szóba, jelenleg azonban számos, aktívan zajló klinikai vizsgálat irányul az indikációk kiterjesztésére, az izotópterápia első vonalbeli alkalmazására. A COG által jelenleg végzett nemzetközi fázis III., randomizált vizsgálat (NCT03126916) a ^{131}I -MIBG- és a standard indukciós kemoterápia kombinációjának alkalmazását vizsgálja a korábban alkalmazott standard indukciós kezeléssel szemben [13]. Európában pedig egy multicentrikus fázis II. vizsgálat (VERITAS, NCT03165292) a standard indukciós kezelésre adott nem megfelelő terápiás válasz után két különböző intenzifikált konszolidációs kezelés összehasonlítását végzi, melyek közül az egyik ^{131}I -MIBG-kezelést is tartalmaz [3].

Következtetés

A külföldön gyermekkori neuroblastomában bizonyos betegcsoportokban rutinszerűen alkalmazott ^{131}I -MIBG-terápia bevezetése itthon is szükségszerű. A feltételek nagyrészt adottak, de a sikeres beavatkozáshoz komoly előkészületek szükségesek, a radioizotóp-terápiában jártas szakorvosok és gyermekonkológusok szoros együttműködését igényli. A multimodális terápia fejlődését célzó, sokrétű klinikai tanulmányok eredményessége esetén az indikációk köre a következő években feltehetően bővülni fog, így fontos, hogy a MIBG-kezelés egyre több gyermek számára váljon itthon is elérhetővé.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a szakmai háttérért a pécsi I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztálya minden dolgozójának, akik kis betegünkről a bent tartózkodása alatt körültekintően gondoskodtak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: O. G., V. Á., Cs. K., G. A., M. E.: Betegellátás, a terápiás terv felállítása és kivitelezése. B. Zs.: A képanyag rendelkezésre bocsátása. G. A.: A szakirodalom áttekintése, a kézirat szövegezése. V. Á., O. G., Cs. K., B. Zs.: A kézirat javítása, a szakirodalom-kutatás ellenőrzése. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jakab Zs, Garami M. Hungarian Pediatric Oncology Network: The Register of Hungarian Pediatric Tumors. [Magyar Gyermekonkológiai Hálózat: Országos Gyermektumor Regiszter.] Gyermekgyógy Továbbk Szle 2018; 23: 19–23. [Hungarian]
- [2] Rubio PM, Galán V, Rodado S, et al. MIBG therapy for neuroblastoma: precision achieved with dosimetry, and concern for false responders. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 173.
- [3] Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma. Nat Rev Clin Oncol. 2022; 19: 515–533.
- [4] Streby KA, Shah N, Ranalli MA, et al. Nothing but NET: a review of norepinephrine transporter expression and efficacy of ^{131}I -mIBG therapy. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 5–11.
- [5] Hattner RS, Huberty JP, Engelstad BL, et al. Localization of m-iodo(131I)benzylguanidine in neuroblastoma. Am J Roentgenol. 1984; 143: 373–374.
- [6] Olecki E, Grant CN. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment. Semin Pediatr Surg. 2019; 28: 150859.
- [7] The Ministry of the Interior's health professional guideline on the diagnostic and therapeutic use of nuclear medicine for neuroendocrine tumours. [A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a neuroendokrin tumorok nukleáris medicina diagnosztikai és terápiás ellátásáról.] Eü Közl. 2022; LXXII(17. szám): 2076–2132. [Hungarian]
- [8] Institute of Isotopes. [131I] – MIBG 370 MBq/ml solution for injection (registration number: OGYI-T-9197/01) summary of product characteristics. [[131I] – MIBG 370 MBq/ml oldatos injekció (törzskönyvi szám: OGYI-T-9197/01) alkalmazási előírat.] Izotóp Intézet, Budapest, 2016. [Hungarian]
- [9] Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039–1047.
- [10] Valteau-Couanet D, Defachelles AS, Feger C, et al. An international multicenter phase II randomised trial evaluating and comparing two intensification treatment strategies for metastatic neuroblastoma patients with a poor response to induction chemotherapy A SIOPEN Study VERITAS V2.0. Available from: <https://internationalpatients.prinsesmaximacentrum.nl/download/en/198> [accessed: August 8, 2018].
- [11] Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: results of the German Neuroblastoma Trial. Med Pediatr Oncol. 1991; 19: 84–88.
- [12] He H, Xu Q, Yu C. The efficacy and safety of Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with neuroblastoma: a meta-analysis. BMC Cancer 2022; 22: 216.
- [13] Weiss BD, Yanik G, Naranjo A, et al. A safety and feasibility trial of ^{131}I -MIBG in newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer 2021; 68: e29117.

(Gilitsch Annamária dr.,
Pécs, József Attila u. 7., 7623
e-mail: gilitsch.annamaria@pte.hu)