

## EXPLORATIONS ISOTOPIQUES MOINS USUELLES EN PEDIATRIE.

### Scintigraphie du neuroblastome

**La scintigraphie fait sans aucun doute partie des techniques d'imagerie moins bien connues de beaucoup praticiens. Pourtant, dans certaines indications elle occupe une place essentielle, tout au long de la prise en charge. C'est le cas du neuroblastome, une tumeur typiquement pédiatrique.**

- **Préambule**

Dans la pratique courante, la médecine nucléaire pédiatrique ou pédiatrie nucléaire, nécessite une approche différente de celle de l'adulte du fait de spécificités propres à l'enfant. Les différentes étapes inhérentes à la prise en charge d'un enfant en pédiatrie nucléaire peuvent se résumer en quelques points importants :

- un bon accueil,
- une bonne information de l'enfant ou/et de ses parents quant aux conditions d'un bon déroulement de l'examen,
- une bonne formation du personnel.

Par référence à cela, la principale voie d'administration étant intraveineuse, l'injection peut se faire en présence d'un parent, si celui-ci le demande.

Si l'enfant est hospitalisé, on demandera au service de mettre en place une voie d'abord.

La quantité de radioactivité, enfin, sera adaptée au poids de l'enfant (tableaux A et B), en sachant qu'une quantité minimale de radioactivité est nécessaire.

**Tableau A :** Fraction des activités par rapport à l'activité adulte.

D'après le « paediatric task group européen de médecine nucléaire ».

3 Kg = 0.1	22Kg = 0.50	42 Kg = 0.78
4 Kg = 0.14	24Kg = 0.53	44 Kg = 0.80
6 Kg = 0.19	26Kg = 0.56	46 Kg = 0.82
8 Kg = 0.23	28Kg = 0.58	48 Kg = 0.85
10Kg = 0.27	30Kg = 0.62	50 Kg = 0.88
12Kg = 0.32	32Kg = 0.65	52-54Kg = 0.90
14Kg = 0.36	34Kg = 0.68	56-58Kg = 0.92
16Kg = 0.40	36Kg = 0.71	60-62Kg = 0.96
18Kg = 0.44	38Kg = 0.73	64-66Kg = 0.98
20Kg = 0.46	40Kg = 0.76	68 Kg = 0.99

**Tableau B :** Activités adulte et activité minimum, en MBq.  
D'après le « paediatric task group européen de médecine nucléaire ».

<b>Radiopharmaceutique (RP)</b>	<b>Adulte</b>	<b>Minimum</b>
99mTc-DTPA (reins)	200	20
99mTc-DMSA	100	15
99mTc-MAG3	70	15
99mTc-pertechnet. (cysto)	20	20
99mTc-MDP	500	40
99mTc-colloïde (foie/rate)	80	15
99mTc-colloïde (moelle)	300	20
99mTc-albumin (coeur)	40	80
99mTc-MAA/microsphères	80	10
99mTc-pertechnet. (meckel)	150	20
99mTc-colloïd (reflux gastro)	40	10
99mTc-IDA (voies biliaires)	150	20
99mTc-pertechnet. (thyroïde)	80	10
99mTc-HMPAO (cerveau)	740	100
99mTc-HMPAO (leucos)	500	40
123I (thyroïde)	20	3
123I-MIBG	200	70
67Ga	80	10

- **Scintigraphie à la MIBG (Meta-iodobenzylguanidine)**

La MIBG, marqué à l'I123 (isotope de l'iode le plus classiquement utilisé actuellement en médecine nucléaire, dont l'énergie est de 159 KeV et la demi-vie physique de 13 h.) est considéré comme l'examen de référence des neuroblastomes, tumeurs spécifiques à l'enfant, tant au niveau diagnostique, qu'au niveau du suivi.

Le protocole méthodologique consiste en :

- Une injection IV lente d'au moins une minute d'une quantité de 4 Mega becquerels/Kg (MBq/Kg) de MIBG-I123 après un contrôle de qualité de la préparation pour s'assurer de la présence de moins de 5% d'iode libre.
- Saturation de la thyroïde en fonction de l'âge par une solution de Lugol (tableau C et D).
- Préparation colique et régime spécifique (tableau E).

**Tableau C :** Protocole de saturation de la thyroïde (pour les scintigraphies avec RP technétiés). D'après M. Wiolland.

Avant 5 ans : dans un peu d'eau sucrée, une goutte à 8h et une goutte à 18h, les 2 jours précédant l'examen et une goutte à 8h le jour de l'examen, de la solution iodo-iodurée suivante :

Iode	1,6 g
Iodure de potassium	3,3 g
Eau distillée	QSP 30 g

NB : préparation antihistaminique si allergie à l'iode.

Après 5 ans : une gélule de 100 mg de perchlorate de potassium, 20 min. avant l'injection du RP.

**Tableau D :** Protocole de saturation de la thyroïde (pour scintigraphies à la MIBG-I123)  
D'après M. Wiolland.

Chaque jour, de **J-3 à J+3**, donner, dans un peu d'eau sucrée :

- de 0 à 4 mois : une goutte le matin
- 4 mois à 2 ans : une goutte matin et soir
- de 2 à 10 ans : deux gouttes matin et soir
- de 10 à 18 ans : trois gouttes matin et soir

de la solution iodo iodurée suivante :

Iode	1 ,6 g
Iodure de potassium	3,3 g
Eau distillée QSP	30 g

NB : préparation antihistaminique si allergie à l'iode.

**Tableau E :** Préparation colique (pour scintigraphies à la MIBG, au citrate de Gallium, à la Somatostatine). D'après M. Wiolland

Après 2 ans, régime sans résidus durant les 3 jours précédant l'injection du RP  
Laxatif type LANSOYL ® gelée.

- Entre 1 et 2 ans : ½ cuillère à café, 2 fois par jour, à distance des repas, durant les 3 jours précédant l'injection du RP.
- Après 2 ans : 1 cuillère à café, 2 fois par jour, à distance des repas, durant les 3 jours précédant l'injection du RP.

Lavement évacuateur

- Entre 1 et 2 ans : MICROLAX® enfant ;  
1 tube canule le soir de J1 et le matin de J2.
- Après 2 ans : NORMACOL LAVEMENT® ; 1 flacon le soir de J1 et le matin de J2.

### Protocole imagerie MIBG

- Imagerie à 24h, complétée éventuellement par des clichés plus tardifs.
- Séquences d'imagerie préconisées : images de 10 min d'acquisition minimum centrées sur le crâne, le thorax, l'abdomen, le bassin, complétée, si possible, par un seul balayage corps entier à une vitesse maximale de 10 cm/min.

Dans tous les cas, la totalité des membres doit être visualisée. Eventuellement un seul balayage du corps entier à une vitesse de 5cm/min peut être effectué mais obligatoirement complété par les profils du crâne en mode statique.

### Aspects cliniques et thérapeutiques du neuroblastome.

Le neuroblastome est une tumeur maligne de l'enfant développée à partir du tissu nerveux sympathique. La localisation la plus fréquente est le rétropéritoine.

En l'absence de métastases, les problèmes sont essentiellement représentés par les difficultés à réaliser une exérèse complète.

La chimiothérapie préopératoire joue un rôle important dans les tumeurs inopérables, même non métastatiques.

Les formes métastatiques sont les plus fréquentes et les métastases sont essentiellement osseuses et médullaires après l'âge de 1 an et hépatique chez le nourrisson.

- **Scintigraphie des neuroblastomes à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG)**

Cette exploration est devenue incontournable, du fait de sa sensibilité et spécificité, au bilan d'extension et à la détermination des choix thérapeutiques adoptés face aux neuroblastomes tant initialement qu'au cours du suivi.

La scintigraphie à la MIBG, en raison à la fois d'une spécificité proche de 100% et d'une sensibilité d'environ 85 à 90% pour la détection de neuroblastomes, permet d'évaluer grâce à un seul examen, de surcroît non invasif, l'extension tumorale.

La scintigraphie à la MIBG est donc reconnue actuellement comme examen de référence non seulement pour le diagnostic mais également pour l'évaluation de la réponse au traitement chez les patients atteints de neuroblastomes localisés ou métastatiques.

Dès la fin des années 1980, une réflexion internationale a permis d'aboutir à un consensus sur les critères de diagnostic, les modalités du bilan d'extension et de l'évaluation de la réponse au traitement dans le neuroblastome <sup>1</sup>.

De fait, la scintigraphie osseuse au Tc99m - MDP doit actuellement être réservée à l'évaluation de l'extension osseuse chez les rares patients dont la tumeur primitive ne fixe pas la MIBG.

L'IRM du squelette axial a été proposée pour évaluer l'atteinte osseuse mais la trop lente normalisation des images (plusieurs mois) ne permet pas d'utiliser cette technique d'imagerie dans l'évaluation de la réponse au traitement <sup>2</sup>.

- **Evaluation de la réponse au traitement dans les formes métastatiques chez l'enfant de plus d'un an.**

Il s'agit du groupe dont le pronostic est le plus péjoratif.

La prise en charge thérapeutique de ces patients, associe une chimiothérapie d'induction, une exérèse de la tumeur primitive, souvent complétée par une irradiation locale et une chimiothérapie à fortes doses avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques.

L'intérêt d'un traitement d'entretien par l'acide rétinoïque en post-greffe vient d'être récemment souligné <sup>3</sup>

Malgré ces thérapeutiques intensives, dans toutes les grandes études, la survie à long terme ne dépasse pas 30% et la qualité de la réponse au niveau des métastases avant la consolidation constitue un élément essentiel du pronostic <sup>4, 5</sup>.

- **Evaluation de la qualité de l'exérèse de la tumeur primitive.**

La chirurgie demeure un volet important dans le traitement des neuroblastomes tant dans les formes localisées dont elle constitue souvent la seule possibilité thérapeutique <sup>6, 7, 8</sup> que chez les patients métastatiques, souvent en association avec la radiothérapie <sup>9, 10</sup>.

La décision d'opérabilité dans les formes localisées est souvent le résultat d'une réflexion pluridisciplinaire, avant de décider si une exérèse complète est possible d'emblée sans sacrifier d'organe majeur.

Une chimiothérapie première sera par contre, indiquée en raison d'un risque opératoire inacceptable et/ou d'une qualité discutable prévisible de l'exérèse <sup>6, 7</sup>.

Dans les deux situations cliniques, la scintigraphie à la MIBG en association avec les techniques d'imagerie locorégionales (tomodensitométrie, et/ou IRM) et le dosage des catécholamines urinaires, joue un rôle essentiel dans l'évaluation post-opératoire pour confirmer le caractère complet de l'exérèse. Cependant, dans les formes localisées, l'existence d'un résidu tumoral microscopique, voire macroscopique de faible taille n'influence pas le pronostic dans la majorité des études en l'absence de critère biologique disponible.<sup>7,8</sup>

Dans cette situation, la scintigraphie à la MIBG permet d'apprécier l'activité du résidu post-opératoire décelé par les techniques d'imagerie radiologique et sera donc utilisée pour la surveillance ultérieure.

Par ailleurs, une autre indication de la MIBG a été décrite : la localisation préopératoire du tissu tumoral grâce à la fixation in situ de MIBG marquée à l'I123 ou l'I125.

Cette approche semble intéressante dans les tumeurs d'accès difficile et/ou en cas de rechute, cependant sa place exacte dans la stratégie thérapeutique reste à définir.<sup>11,12</sup>

- **Traitement de neuroblastomes par radiothérapie métabolique.**

La MIBG est une molécule dérivée de la guanéthidine et proche structurellement de la noradrénaline, qui s'accumule sélectivement dans les organes qui contiennent des catécholamines et dans les tumeurs qui dérivent de ces organes (notamment phéochromocytomes, neuroblastomes et autres paragangliomes sympathiques, carcinomes médullaires thyroïdiens, tumeurs carcinoïdes).

L'utilisation thérapeutique des radioéléments en source non scellée est fondée sur l'action destructrice des cellules tumorales par les rayonnements ionisants émis par un radiopharmaceutique concentré sélectivement sur la tumeur.

Alors que l'émission gamma est utilisée à des fins diagnostiques, c'est pratiquement exclusivement l'émission bêta qui est utilisée en radiothérapie métabolique.

La MIBG, marquée par une activité élevée d'I131, a été proposée comme agent de thérapie radiométabolique, en cas d'échec des modalités de traitement conventionnelles<sup>4,5</sup>.

Malheureusement, l'utilisation thérapeutique de la MIBG, marquée à l'I131 n'a apporté que des résultats incomplets et ce malgré les nombreux protocoles proposés.

A cause de son efficacité limitée, l'administration d'une haute activité de MIBG-iode 131 dans un but thérapeutique est à l'heure actuelle réservée à des enfants porteurs de neuroblastomes à un stade avancé, réfractaires à toute thérapie conventionnelle et dans un but essentiellement palliatif.

**Dr Roland AMIR**  
**Centre Médical Bonsecours**  
**Service de Médecine Nucléaire**  
**DINANT.**

## **Bibliographie.**

1. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J. Clin. Oncol. 1993 ; 11, 8: 1466-1477.
2. Lebtabi N, Gudinchet F, Nenadov-Beck M, Beck D, Bischof Delaloye A. Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. J. Nucl. Med. 1997 ; 38, 9: 1389-1392.

3. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N. Engl. J. Med. 1999; 341, 16: 1165-1173.
4. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartmann O, Garaventa A, Pinkerton R, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. J. Clin. Oncol. 1998; 16,3: 953-965.
5. Frappaz D, Michon J, Coze C, Berger C, Plouvier E, Lasset C, et al. LMCE3 treatment strategy: results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis. J. Clin. Oncol. 2000; 18, 3: 468-476.
6. Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P, et al. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the french NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J. Clin. Oncol 1997 ; 15, 3: 1171-1182.
7. Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). Br. J. Cancer 1998 ; 77, 12: 2310-2317.
8. De Bernardi B, Conte M, Mancini A, Donfrancesco A, Alvisi P, Toma P, et al. Localized resectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. J. Clin. Oncol. 1995; 13,4: 884-893.
9. Coze C, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Dusol F, Rubie H, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J. Clin. Oncol. 1997; 15, 12: 3433-3440.
10. Wolden SL, Gollamudi SV, Kushner BH, LaQuaglia M, Kramer K, Rosen N, et al. Local control with multimodality therapy for stage 4 neuroblastoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000; 46, 4: 969-974.
11. Heij HA, Rutgers EJ, de Kraker J, Vos A,. Intraoperative search for neuroblastoma by MIBG and radioguided surgery with the gamma detector. Med. Pediatr. Oncol. 1997; 28, 3: 171-174.
12. Martelli H, Ricard M, Larroquet M, Wioland M, Paraf F, Fabre M, et al. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled meta-iodobenzylguanidine. Surgery 1998; 123, 1: 51-57.

*In L'agenda Pédiatrie, juin 2004, n°39 pp.20-22.*