

A neuroendokrin daganatok molekuláris vizsgálata a nukleáris medicinában

Dr. Dabasi Gabriella

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Tanszék

A neuroendokrin daganatok somatostatin receptort expresszálnak és catecholamin tároló vesiculumokat tartalmazhatnak. Radioizotóppal jelzett molekulákkal mindkét molekuláris mechanizmus felhasználható diagnosztikára és terápiára is. A diagnózisban, stagingben, a beteg követésében a somatostatin receptorhoz kötődő radiopharmakonok: az ^{111}In -DTPA-octreotide (OctreoScan) és a $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) SPECT vizsgálat lényeges szerepet játszik. Segítségével kiválaszthatók azok a betegek, akiknél a Peptide-Receptor-Radionuclide-Terápiától eredmény várható. Az adrenerg receptorokban dúsuló „fals transzmitter” MIBG molekula ún. theranostikum, mert a ^{123}I -MIBG specifikus diagnosztikára (SPECT), a ^{131}I -MIBG célzott (molekuláris alapú) sugárterápiára használható. A neuroendokrin tumorok somatostatin expressziója, ill. MIBG dúsító képessége kezelés hatására, de a lefolyás során spontán is változhat. Mindkét típusú radiofarmakkal ez követhető, a fenotípus képileg ábrázolható és ennek alapján lehetőségünk van az optimális, személyre szabott kezelés megválasztására.

Neuroendocrine tumors (NETs) express somatostatin receptors and may contain intracellular vesicles with catecholamines. Somatostatin-receptor scintigraphy with SPECT plays an important role in the diagnosis, staging, follow-up and restaging of NETs. Using ^{111}In -DTPA-octreotide (OctreoScan) or $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) we can select patients, who respond to Peptide-Receptor-Radionuclide-Therapy with $^{90\text{Y}}$ - or ^{177}Lu -labelled octreotide analogues. MIBG is a “false neurotransmitter”, analogue of norepinephrine. ^{123}I -MIBG SPECT can be used for imaging, ^{131}I -MIBG can be used for targeted radiotherapy of NETs. MIBG is an excellent example of “theranostics”, because the same molecule can be used for specific imaging or targeted therapy as well depending on the labelling radioisotope. Somatostatin receptor expression and MIBG uptake of the NETs may change spontaneously over the time or due to treatment. Using specific SPECT examinations we can select appropriate, targeted, personalized radioisotope therapy.

BEVEZETÉS

A neuroendokrin sejtekből kiinduló neuroendokrin daganatok nem tartoznak a gyakori malignus megbetegedések közé. Megjelenési formájuk igen változatos. Kiindul-

hatnak a neurális őssejtből, nagyjából azonban differenciált epithelsejtekből keletkeznek. Közös tulajdonságuk, hogy somatostatin receptort expresszálnak és catecholamin tároló vesiculumokat is tartalmazhatnak. Különböző peptidket, biogén aminokat, hormonokat termelnek a funkcionálisan aktív neuroendokrin daganatok. Ezek a tulajdonságok alkotják azt a molekuláris bázist, amelyek segítségével a betegség megjeleníthető, amelyekhez kötődve a radioaktív gyógyszerek hatni tudnak [1]. A közlemény célkitűzése két targetspecifikus (molekuláris) vizsgálat ismertetése, a somatostatin receptor szcintigráfia (SRS) és az adrenerg receptor szcintigráfia (MIBG vizsgálat). A Semmelweis Egyetemen 1993-ban végeztünk először OctreoScan vizsgálatot, 1999 óta rendszeresen küldünk betegeket Peptide Receptor Radionuclide Terápiára (PRRT), a Baseli Nukleáris Medicina Klinikára, ahol a radioizotópos kezelés történik. A kezelés előtt SRS vizsgálatot állítjuk fel a kezelés indikációját, a kezelése során, ill. után a betegek terápiás nyomkövetése is Egyetemünkön történik.

Az első sikeres ^{131}I -MIBG vizsgálat is egyetemünkön történt: egy hároméves kislány hasi neuroblastomáját mutattuk ki 1985-ben. Az egyetem II. sz. Gyermekklinikáján kezelték Annát, aki az ideiglenesen hazánkban tartózkodó szovjet csapatokkal (szüleivel) gyógyultan ment haza. Azóta több mint ezer MIBG szcintigráfias vizsgálatot végeztünk, betegeink nagy része neuroblastomás gyermek. A felnőtt betegek radiojód MIBG kezelése az Országos Onkológiai Intézetben történik.

Közleményünkben saját beteganyagunkról is beszámolunk, saját adataink is szerepelnek az irodalomjegyzékben. A NEN ritkasága és heterogenitása indokolja, hogy a nemzetközi publikációk eredményeiről is beszámoljunk. Kitekintést adunk olyan vizsgálatokra, amelyek hazánkban még nem elérhetők (PET vizsgálatok, FDG és nem-FDG vizsgálatok). A neuroendokrin daganatokat Wong [2] ajánlása alapján három csoportra osztottuk, enterochromaffin, chromaffin neuroendokrin neoplasia (NEN) és medulláris pajzsmirigy karcinóma.

DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSA, STAGING, RESTAGING, TERÁPIÁS NYOMON KÖVETÉS ÉS A PRRT JAVALLATÁNAK FELÁLLÍTÁSA

Az enterochromaffin gastrointestinális és bronchialis neuroendokrin daganatok, a chromaffin csoportba tartozó paraganglioma, pheochromocytoma, a neuroblastoma, valamint a medulláris pajzsmirigy karcinóma vizsgálatában, a diagnózisban, stagingben, a beteg követésében a somatostatin receptorhoz kötődő radiopharmakonok: az ^{111}In -DTPA-

octreotide (OctreoScan) és a ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) SPECT vizsgálat lényeges szerepet játszik. Kiválaszthatók azok a betegek, akiknél a Peptide-Receptor-Radionuclide-Terápiától eredmény várható. Az adrenérg receptorokban dúsuló „falsz transzmitter” MIBG molekula un. theranostikum, mert a ^{123}I -MIBG SPECT specifikus diagnosztikára, a ^{131}I -MIBG célzott (molekuláris alapú) sugárterápiára használható. A neuroendokrin tumorok somatostatin expressziója, ill. MIBG dúsító képessége kezelés hatására, de a lefolyás során spontán is változhat. Mindkét típusú radiofarmakonnal ez követhető, a fenotípus képével ábrázolható és ennek alapján lehetőségünk van az optimális, személyre szabott kezelés megválasztására [2]. A neuroendokrin daganatok az ismert öt somatostatinreceptor közül a 2-es és 5-ös típust expresszálják a legnagyobb mértékben. A vizsgálat pozitívítása esetében nagy a valószínűsége annak, hogy a daganat érzékeny somatostatin-analóg gyógyszerekkel való kezelésre [3].

Enterochromaffin daganatok molekuláris diagnosztikája

Az enterochromaffin daganatok képalkotó diagnosztikájában rendszerint az elsősorban morfológiai információt hordozó CT az első elvégzett vizsgálat. Staging és restaging megítélésére gyakran MR vizsgálatra kerül sor. A tisztán topográfiai vizsgálatok általános érzékenysége 50-80% között van, nagymértékben függ a lokalizációtól, az elváltozások méretétől. A SRS vizsgálat érzékenysége 90% körül van, az érzékenységet javítja az egésztest vizsgálat és SPECT felvételek készítése. A GEP tumorok közül a pancreas daganatok kimutatásában kevésbé érzékeny a vizsgálat, mivel az inzulinómák nagyjából fele termel csak somatostatin receptort. A vizsgálat specificitása minden csoportban magas, 88-97% [4]. A SRS kevésbé érzékeny a rosszul differenciált neuroendokrin karcinómában. Téves pozitívítást okozhat fiziológiai aktivitáshalmozás, vagy gyulladás, infekció.

Az enterochromaffin daganatok vizsgálatában a ^{123}I -MIBG érzékenysége alacsonyabb, 55-85%. Specificitása azonban igen magas, gyakorlatilag 100%. ^{123}I -MIBG, ill. ^{131}I -MIBG vizsgálat végzése enterochromaffin daganatokban indokolt, amennyiben radiojód MIBG terápiát tervezünk [5]. A hibrid berendezések megjelenésével ugrásszerűen megnőtt a vizsgálatok diagnosztikus pontossága, a morfológiai képet a funkcionális képalkotással fuzionálva közel 100%-os érzékenység és fajlagosság érhető el [6, 7].

Az ^{111}In -DTPA-octreotide (OctreoScan) és a ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) SPECT-CT vizsgálat mellett egyre több közlemény számol be a PET-CT végzett vizsgálatokról. A pozitron sugárzó ^{68}Ga somatostatin analóg DOTATE, DOTATOC, és DOTANOC-kal végzett PET-CT vizsgálatok nagy előnye a kvantitálhatóság. A Standardized Uptake Value, azaz standard felvételi hányados: a SUV értékkel pontosan mérhető a somatostatin receptor mennyisége a daganatban. A SUV érték korrelál a receptorok, elsősorban a 2 és 5 altípus denzitásával [9, 10]. Enterochromaffin daganatokban a ^{18}F -DOPA PET-CT vizsgálat kevésbé érzékeny.

A ^{18}F -FDG a glykolitikus aktivitás mérésre alkalmas. Rosszul differenciált, agresszív, gyorsan metasztatizáló folyamatok vizsgálatára alkalmas, illetve a prognózis meghatározására. A folyamat dedifferenciálódása esetében a somatostatin receptor aktivitás csökkenése mellett jelenhet meg ^{18}F -FDG aktivitáshalmozás a neuroendokrin daganatban. Egyes közlések szerint az FDG felvétel a Ki-67 proliferációs aktivitással korrelál [11].

A chromaffin daganatok molekuláris diagnosztikája

A hagyományos CT vizsgálat érzékenysége a mellékvese phaeochromocytoma kimutatásában 93-100%, extraadrenalis paraganglioma esetében 90%, specificitása 80%. A keresztmetszeti képalkotással a szervezet bármely régiójában elhelyezkedő paragangliomát, phaeochromocytomát megtalálni nem könnyű. Egyszerűbb MIBG egésztest vizsgálattal kezdeni a vizsgálati sort. A gamma kamerával végzett ^{123}I -MIBG vizsgálat szenzitivitása 83-100%, specificitása 95-100%. A ^{131}I MIBG-vel végzett szcintigráfias vizsgálat érzékenysége alacsonyabb: 77-90%, a ^{131}I MIBG vizsgálat is specifikus: 95-100%. Neuroblastomában a ^{123}I -MIBG vizsgálat érzékenysége: 90%, specificitása: 100% [14, 15, 16, 17]. Téves pozitívítást a barnaszír aktivitás felvétele okozhat, vagy a kompenzatórikusan megnagyobbodott reziduális ellenoldali mellékvese egyoldali adrenalectomia után. A genetikai mutációk ismerete fontos, malignus paraganglioma egyes mutációkban nem halmoz MIBG-t, viszont FDG aktivitása magas [18]. A hibrid berendezés, SPECT-CT chromaffin daganatokban lényegesen javítja a diagnosztikus pontosságot. Többen közöltek 100%-os szenzitivitást és specificitást. A ^{18}F -DOPA és ^{18}F -DA PET-CT vizsgálat ígéretes a chromaffin daganatok vizsgálatában. ^{11}C -hydroxyephedrine (HED) PET/CT vizsgálatról is többen beszámoltak PHAEO/PGL eseteiben. Vesicular monoamine transporter VAT transzport fehérje hiányában MIBG negativitás figyelhető meg, a DOPA PET ezekben az esetekben is lehet pozitív. MIBG negativitás eseteiben érdemes somatostatin analóg radiopharmakonnal próbálkozni, valamint FDG PET-CT vizsgálatot végezni.

Medulláris pajzsmirigy karcinóma molekuláris diagnosztikája

A gyakorlatban a daganat eltávolítása után merül fel a klinikai kérdés, maradt-e reziduális tumorszövet vagy recidiva? A SPECT vizsgálatok közül a somatostatin analóg OctreoScan vagy Tektrotyd vizsgálat érzékenysége a legnagyobb, ez utóbbiról 79,5%-os szenzitivitást és 83,3%-os specificitást is közöltek. A ^{18}F -DOPA PET –el végzett vizsgálatok érzékenysége biztató, ^{68}Ga -DOTATE-től amennyiben a rekuráló daganat SRS receptort expresszál, várhatunk sikeres kimutatást. A ^{18}F -FDG nem kellően érzékeny, igen magas calcitonin érték mellett azonban FDG halmozást figyeltek meg [19, 20, 21].

ENDORADIOTERÁPIA, PRRT

A neuroendokrin daganatok az ismert öt somatostatinreceptor közül a 2-es és 5-os típusot expresszálják a legnagyobb mértékben. A vizsgálat pozitivitása esetében nagy valószínűsége van annak, hogy a daganat érzékeny somatostatin-analóg inaktív gyógyszerekkel való kezelésre is [22].

A neuroendokrin daganatok sugárkezelése ⁹⁰Yttrium, és ¹⁷⁷Luteciummal jelölt somatostatin-analógokkal történik. A kezelés akkor végezhető el, ha somatostatin receptor-szintigráfias vizsgálattal a daganatban megfelelő mértékű izotópfelvétel mutatható ki. Az izotóppal jelölt somatostatin-analógok nagy specificitással kötődnek a neuroendokrin daganatok sejt felszíni somatostatin receptoraihoz, majd internalizáció révén a daganatsejtekbe bejutva roncsolják a beteg sejtet. A kezelés előtt a daganat aktivitásfelvételének mértékét szemikvantitatív módon ítélik meg SPECT vizsgálat segítségével. ⁶⁸Ga-jelölt somatostatin analóggal végzett PET-CT vizsgálat lehetővé teszi a pontos kvantitatív mérést, az ezektől dózisteljesítmény becslését. A SUV értékeket összehasonlíthatjuk a különböző receptor altípusok denzitásával.

A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KEZELHETŐK A SPECIFIKUS RECEPTOR KÖTÖDÉS SEGÍTSÉGÉVEL

A daganatos sejtek excesszív somatostatin receptor termelése, valamint MIBG halmozása lehetővé teszi, hogy a

sugárzó anyag szelektíven csak a daganatos sejtek receptoraihoz kötődjön, csak a daganatos sejtek pusztulását hozza létre, a környező ép szövet megkímélésével! (theranostikum).

Az első PRRT-kezelések Európában már az 1990-es évek elején elindultak, a tényeken alapuló orvoslás követelményei szerint értékelt hatékonysága még napjainkban sem ismert. A PRRT-kezelés eredménye a leggyakrabban abban mutatkozik meg, hogy az addig progrediáló betegség stabilizálódik. Úgynevezett minor válasz igazolható a betegek 12-26%-ában, parciális remisszió 9-29%-ában. A teljes remisszió ritka (2-6%). A betegek 9-20%-ában a kezelés ellenére a daganat változatlanul progrediál [22].

A tumor által elnyelt dózis elérheti a 200 Gy-t. Parciális vagy komplett remisszió a betegek 30%-ában. A legjobb terápiás válasz gastro-entero-pancreaticus NET esetében várható: parciális remisszió: 9-29%, komplett remisszió: 2-6%. Hasonlóan jók az eredmények thoracalis (tüdő) NET-nél és neuroectodermális tumoroknál (phaeochromocytoma, paraganglioma). Kevésbé kedvezőek az eredmények a thymus NET, medulláris pajzsmirigyák és dedifferenciált pajzsmirigy karcinóma esetében. Biztató eredmények SSTR+ meningeomáknál, medulloblastomáknál és astrocytomáknál észlelhetők.

(A publikáció elhangzott előadás formájában az IME Képpalkotó konferenciáján.)

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al: NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor, *Pancreas*, 2010; 39:713-34
- [2] Wong KK, Waterfield RT, Marzola MC, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Gross MD. Rubello D: Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors, *Clinical Radiology*, 67 (2012) 1035-1050
- [3] Pregun István, Bodoky György, Rác Károly, Tulassay Zsolt: Carcinoid daganatok, 2010 151. évf. 46. szám 1885–1894.
- [4] Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumours, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011; 40:153-162.
- [5] Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy, *Semin Nucl Med*, 2006; 36:212-127.
- [6] Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with [¹¹¹In] pentetrotide in assessment of neuroendocrine tumours, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003; 59:565-573
- [7] Wong KK, Wynn EA, Myles J, et al: Comparison of single time-point [¹¹¹In] pentetrotide SPECT/CT with dual time-point imaging of neuroendocrine tumours, *Clin Nucl Med*, 2011; 36:25-31.
- [8] Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al: Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPA-OC (Octeoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007; 34:1617-1626
- [9] Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (⁶⁸Ga)-DOTA-NOC receptor PET/CT, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010;37:67-77
- [10] Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, et al. (⁶⁸Ga)-DOTA-NOC PET/CT incomparision with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:722-727.
- [11] Baum RP, Harshad R, Kulkarni, and Cecilia Carreras: Peptides and Receptors in Image-Guided Therapy: Theranostics for Neuroendocrine Neoplasms *Semin Nucl Med*, 2012,42:190-207
- [12] Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*, 2009; 50:858-864.
- [13] Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al: The North

- American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer, *Pancreas*, 2010; 39:775-83
- [14] Wieland DM, Wu J, Brown LE et al: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine, *J Nucl Med*, 21 (1980), pp. 349–353
- [15] Sisson JC, Frager MS, Valk TV. et al: Scintigraphic localization of pheochromocytoma, *N Engl J Med*, 305 (1981), pp. 12–17
- [16] Dabasi G, Hernády T, Duffek L, Balint I: Scintigraphic detection of adrenergic tumors and adrenergic dysfunction with Iodine-131 MIBG, *Nuklearmedizin*, 25: (1986) p:73-76
- [17] Dabasi G, Duffek L: The prognostic role of the scintigraphic patterns in neuroblastoma using I-131–MIBG, *European Journal of Nuclear Medicine*, 1989, 15 p 515-518
- [18] Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al: Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma, *J Clin Oncol*, 2007, 25:2262-9
- [19] Czepczynski R, Parisella MG, Kosowicz J, et al: Somatostatin receptor scintigraphy using 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34:1635-45
- [20] Ong SC, Schoder H, Patel SG, et al: Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels, *J Nucl Med*, 2007; 48:501 e7.
- [21] Szakáll Szabolcs jr., Ésik Olga, Bajzik Gábor, Repa Imre, Dabasi Gabriella, Sinkovics István, Ágoston Péter, Trón Lajos: 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma, *Journal of Nuclear Medicine*, 43:(1) pp. 66-71. (2002)
- [22] Tóth Miklós: A neuroendokrin tumorok kezelésének lehetőségei, *LAM*, 2013;23(10–11)

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Dabasi Gabriella PhD. 1948 április 10-én született Budapesten. 1972-ben általános orvosi diplomát, 1977-ben Röntgenológia, 1981-ben izotópdia- gnosztika (ma nukleáris medicina) szak- képesítést szerzett. 1972 óta folyamato- san a Budapesti majd Semmelweis Egyetemen dolgozik. 1994-ig az egye- tem Radiológiai Klinikáján az izotóplabo- ratóriumban, 1985-től a laboratórium vezetőjeként vett részt a

klinika munkájában. 1991-ben védte meg kandidátusi (PhD) disszertációját. 1994-2010-ben a Transzplantációs és Sebészeti Klinika izotóplaboratóriumában dolgozott, és a III. sz. Belgyógyászati Klinika Nukleáris Medicina Tanszéki Csoportjában oktatott. 2010-ben docensi kinevezést nyert. 2011 januárban megalakult a Semmelweis Egyetem Nukleáris Medicina Tanszéke, aminek első vezetője volt. 2013-ban lekö- szönése alkalmából a Semmelweis Egyetem aranygyűrűjével tüntetik ki. Azóta a Tanszék általános igazgató helyettese. 2013-ban a MONT Hevesy György emlékéremmel tüntette ki.

Az OGYÉI felhívása a DNP (dinitrofenol) illegális fogyasztószerrel kapcsolatban

Az Országos Gyógyszerészeti- és Élelemzés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) az Interpol által kiadott, a DNP (dinitrofenol) elnevezésű illegális fogyasztószerre vonatkozó figyelmeztetéssel kapcsolatban felhívja a lakosság figyelmét, hogy a dinitrofenol nem gyógyszerhatóanyag. Napjainkban vegyipari alapanyagként, többek között festékek és gyomirtók alapanyagaként használják. Semmilyen formában nem alkalmas emberi fogyasztásra! Fogyasztószerként való alkalmazása során számos esetben súlyos mellékhatásokat, sőt halálos kimenetelű mérgezéseket okozott. Az OGYÉI hangsúlyozza, hogy senki ne vásároljon gyógyszert vagy gyógyszernek hirdetett készítményt illegális forrásból! A gyógyszerügyi hatóság a szert árusító honlapok üzemeltetői ellen hatósági eljárást indít.