

## NEUROENDOKRIN TUMOROK radioizotópos diagnosztikája és terápiaja

Szilvási István  
SE Nukleáris Medicina  
Tanszéki Csoport

2010/2011

## A DIAGNOSZTIKA RADIOFARMAKONJAI

- Peptid receptorhoz kötődés  
**Somatostatin analógok** és  
egyebek
- Metabolizmus  
**MIBG** és egyebek

## TUMOROK SOMATOSTATIN RECEPTOR EXPRESSZIÓJA

Neuroendokrin tumorok Nem neuroendokrin tumorok

Tumor type	%SMS	Tumor type	%SMS
pheochromocytoma	72%	breast carcinoma	58%
neuroblastoma	86%	ovarian carcinoma	0%
medullary thyroid ca.	43%	prostate carcinoma	24%
GEP: - differentiated	100%	colon carcinoma	33%
- undifferentiated	0%	small cell lung cancer	75%
pituitary adenoma:		non-small cell lung ca.	8%
- GH producing	100%	brain tumours	60%
- non producing	43%	lymphoma	94%

Reubi JC, J Nucl Med 1995; 36: 1846-1853

## SPECT (SPECT/CT) radiofarmakonok

- In-111-DTPA-D-Phe(1)-octreotide  
**(OCTREOSCAN)**
- In-111-Tyr-3-DOTATOC
- In-111-Tyr-3-DOTATE
- In-111-DOTA-Lanreotid
- Tc-99m-**NEOSPECT**, -NEOTECT
- Tc-99m-**TEKTROTYDE**

A receptor altípus kötődésben különböznek  
A malignus folyamatokban kevésbé expresszálódnak

## PET (PET/CT) radiofarmakonok

Ga-68 –DOTATOC, DOTATE, DOTANOC, DOTALAN

### Jellemzőik:

A differenciált neuroendokrin daganatokhoz  
kötődnek

A szenzitivitás jobb, mint a SPECT-é  
(jobb a felbontóképesség!)

Dozimetriára jól használhatók

## A SOMATOSTATIN RECEPTOR SZCINTIGRÁFIA ÁLTALÁNOS INDIKÁCIÓI

Lokalizáció (SPECT/CT, PET/CT)  
Staging (távoli metasztázisok)  
Restaging  
Relapsus kimutatása  
Terápia hatásának lemerése  
Sandostatin hatásosság előrejelzése  
PRRT előtt

## A SZCINTIGRÁFIA KLINIKAI INDIKÁCIÓI

Sympatho-adrenalis tumorok:

pheo, neuroblastoma

GEP tumorok:

carcinoid

gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma

Egyéb neuroendokrin tumorok:

MTC, NSCLC, hypophysis-adenoma

Egyéb tumorok:

lymphoma, mamma, melanoma, meningeoma,

Differenciált pajzsmirigy karcinóma (DTC)

Gyulladások: endokrin orbitopathia, autoimmun, granuloma

## A OCTREOSCAN SZCINTIGRÁFIA ÉRZÉKENYSÉGE

GEP:	80-100 %
carcinoid:	95 % (máj: SPECT!)
insulinoma:	50 %
Sympathoadrenális	85 %
MTC	70 %
SCLC	80 %

## A NET METABOLIKUS radiofarmakonja: a MIBG

Meta-Iodo-Benzyl-Guanidine (noradrenalin analog)

Presynaptikus granulomokban (uptake-1)

Norepinephrine Transporter (NET)

Specifikus dúsulás:

a sympaticus beidegzésű szervekben (pl. szív)

a neuroendokrin tumorokban

NET expresszió:

Pheochromocytoma: 90 %

Carcinoid: 70 %

MTC: 35%

## A MIBG DÚSULÁST gátló gyógyszerek I.

Ca-csatorna blokkolók (*nifedipine, verapamil*)

Tricyclikus antidepresszánsok

(*amitryptiline, imipramine*)

Szimpatikomimetikumok (*e.g. ephedrine*)

Labetolol

Reserpin

Kokain

## A MIBG DÚSULÁST gátló gyógyszerek II.

Adrenerg blokkolók (*bretylum, guanethidine*)

Szimpatikomimetikumok (*amphetamine, dopamine, isoproterenol, terbutaline*)

Fenotiazinok (*chlorpromazine, promethazine*)

Butirofenonok (*droperidol, haloperidol*)

Thioxanthinek

Maprotiline, Trazolone

## NET DIAGNOSZTIKA MIBG és Octreotid összehasonlítása kummulatív érzékenység

Tumor type	I-131 MIBG	In-111 pentetreotide
Pheochromocytoma	88%	88%
Paraganglioma	89%	97%
Neuroblastoma	92%	77%
Medullary thyroid ca.	35%	66%
Carcinoid tumours	70%	86%
Non-neural crest tumors	4%	82%

Hoefnagel CA, Eur J Nucl Med 1994; 21: 561-581

## AZ IZOTÓP TERÁPIA ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

(Általában későn)  
Célzott (specifikus radfarm.)  
Individuális (dozimetria)  
Hatásos és hatékony  
Relatív olcsó  
Kevés mellékhatás  
Noninvazív  
Ismételhető  
Zömmel palliatív  
Életminőséget javítja

## A NET IZOTÓP TERÁPIÁJÁNAK INDIKÁCIÓI - KONTRAINDIKÁCIÓI

Előfeltétel: a terápiás radiofarmakon intenzív és tartós dúsulása

Kórképek:

Carcinoid, GEP, MTC  
Malignus pheo és paraganglioma  
Neuroblastoma III és IV. stádium

Kontraindikációk:

terhesség, szoptatás  
Myeloszuppresszió  
Veseelégtelenség  
Ha a beteg nem izolálható

## A NET IZOTÓP TERÁPIA radiofarmakonjai

Peptid Receptor Radio Terápia (PRRT)  
somatostatin és egyebek

- Metabolikus  
MIBG és egyebek

## SOMATOSTATIN ANALÓGOK RECEPTOR AFFINITÁSA

Brans B, ea.: Eur J Cancer, 2006

Lu-177-DOTA-Tyr-octreotate

2, 5 (4)

Y-90-DOTA-Tyr-octreotide

2, 5 (3)

Y-90-DOTA-*lan*reotide

5, 2 (3)

## RADIONUKLIDOK

Nuklid	T1/2nap	átlag keV	átlag $\mu$ m	gamma keV
In-111	2.84	25(e)	< 1	172, 247
Y-90	2.7	935	3900	----
Lu-177	6.7	133	670	113, 208

Y-90: nagy tumor

Lu-177: kis tumor

## A Lu-177 és az Y-90 összehasonlítása

- A Lu-177 a kisebb méretű tumoroknál hatásosabb, mint az Y-90!
- De nephrotoxikusabb, mint az Y-90!
- Inkább a légúti tumorokban (az Y-90 inkább a GEP tumorokban hatásosabb)

## A TERÁPIA EREDMÉNYÉNEK MEGÁLLAPÍTÁSA

Szcintigráfias módszerrel és CT-vel

CT-vel: a tumor megkisebbedik

Octreoscan: felvétel nem látható

(a Ga-68 DOTATOC vagy DOTATE jobb!)

Az FDG PET/CT a nagy malignitású folyamat követésére alkalmas: FDG felvétel csökken

## A PRRT KLINIKAI EREDMÉNYE carcinoidban

Radiofarmakon	CR+PR (%)	SD (%)
Y-90-DOTALAN	14	41
Y-90-DOTATOC	23	65
Lu-177-DOTATATE	38	41

DE: tünetmentesség, életminőség !

## A I-131 MIBG TERÁPIA INDIKÁCIÓI NET-ban

Malignus betegség

progrediáló

metasztatikus

terápia-rezisztens

recidiváló

Palliatív és nem kuratív hatás!

## I-131 MIBG TERÁPIA az egyes NET-ban

Malignus pheochromocytoma, paraganglioma stabilizáció, tumorvolumen csökkentés  
tünetenyhítés (katecholamin termelés csökken)

Neuroblastoma (III. és IV. stádium)

preoperative (inoperábilis, egyéb terápiával kombinálva)

postoperatív (egyéb terápiával kombinálva)

recurrens, progresszív, egyéb terápiára rezisztens (IV. st.)

MTC: palliatív

Carcinoid: palliatív

## RADIONUKLIDOK

Nuklid	T1/2	átlag energia	átlag hatótávolság
I-131	8 nap	192 keV	400 µm
I-125	60 nap	(Auger)	<1 µm
At-211 (alfa)	7.2 óra	5.87 MeV	max 67 µm
		7.45 MeV	

## A I-131-MIBG TERÁPIA EREDMÉNYEI

Objective response rate kb. 50%, Minimális mellékhatás (hematológiai)  
Kiváló palliatív hatás

Diagnózis	Beteg szám	Objektív tumor méret	Objektív tumormarker	Szubjektív (palliació)
Pheochromocytoma	77	51%	68%	68%
Paraganglioma	34	48%	51%	70%
Neuroblastoma	229	51%	n.a.	a legtöbb
Medullary thyroid ca.	29	23%	60%	60%
Carcinoid	159	8%	24%	60%
Egyéb NET	6	2 (33%)	n.a.	n.a.
Összesen	534			EANM RTC, Barcelona, 1999