

Neuroendokrin daganatok szomatosztatinreceptor-endoradioterápiája: hazai betegeken szerzett tapasztalatok

Reismann Péter dr.¹ ■ Kender Zoltán dr.¹ ■ Dabasi Gabriella dr.²
Sréter Lídia dr.¹ ■ Rácz Károly dr.¹ ■ Igaz Péter dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Belgyógyászati Klinika,
²Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A neuroendokrin daganatok kezelésében a hagyományos terápiás lehetőségek mellett ma már egyre nagyobb szerepet kap a peptid-receptor endoradioterápia. A kezelés alapjául a neuroendokrin daganatok jellegzetes szomatosztatinreceptor-expressziója és a ligand (szomatosztatin, illetve analógjai) kötődése után a szomatosztatinreceptor internalizálódása szolgál. Ezeket a jellegzetességeket kihasználva lehetőség nyílt a szomatosztatinanalógokhoz kapcsolt radioaktív izotópok terápiás célú felhasználására. Az endoradioterápiában a szomatosztatinanalóghoz kelátot kapcsolnak, ami stabilan köti a sugárzó izotópot. Neuroendokrin daganatok kezelésére a leggyakrabban használt izotópok a β -sugárzó itrium-90 (⁹⁰Y) és a β + γ -sugárzó lutécium-177 (¹⁷⁷Lu). A szomatosztatinreceptor-endoradioterápia indikációja ma leginkább a sebészileg nem megoldható, progresszív, szomatosztatinreceptort erősen expresszáló neuroendokrin tumoros betegek esetében áll fenn. A nemzetközi irodalom szerint a kezelték 25%-ában 50%-nál nagyobb tumorméret-csökkenés érhető el. Bár hazánkban jelenleg ez a kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre, 2005 óta az Országos Egészségbiztosítási Pénztár támogatásával hazai betegek számára is lehetőség nyílt a bázeli Nuklearmedicina Intézetrel történő együttműködés révén a kezelésre. Az elmúlt 5 évben a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján keresztül 51 beteg részesült ilyen kezelésben. Az összefoglaló röviden áttekinti a szomatosztatinreceptor-endoradioterápia alapjait, felhasználási területeit, a nemzetközi irodalomban közölt eredményeit, mellékhatását, valamint elsőként mutatja be a bázeli intézetrel kooperációban kezelt hazai betegeken szerzett tapasztalatokat. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 392–397.

Kulcsszavak: endoradioterápia, neuroendokrin daganatok, szomatosztatin

Somatostatin receptor endoradiotherapy of neuroendocrine tumors: experience in Hungarian patients

Beside conventional therapies for the treatment of neuroendocrine tumors, a new therapeutical approach, peptide receptor radionuclide therapy has been developed recently. There are two important features which make this therapy feasible: somatostatin receptors are strongly over-expressed in most neuroendocrine tumors resulting in a high tumor-to-background ratio and internalization of the somatostatin-receptor complex in neuroendocrine cells. Due to these features, neuroendocrine tumors can be treated with radiolabelled somatostatin analogues. For peptide receptor radionuclide therapy, somatostatin analogues are conjugated to a chelator that can bind a radionuclide. The most frequently used radionuclides for neuroendocrine tumor treatment are the β -emitter Yttrium-90 (⁹⁰Y) and the β + γ emitter Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu). Candidates for somatostatin receptor endoradiotherapy are patients with progressive, metastatic, somatostatin-receptor positive neuroendocrine tumors. Many patients have been successively treated with this approach: according to international results major remission can be achieved in 25% of the cases. Although this therapy is still unavailable in Hungary, Hungarian patients can be treated with somatostatin receptor endoradio-

therapy with financial support from the National Health Fund in a co-operation with the University of Basel since 2005. During the past 5 years, 51 Hungarian patients have been treated with this therapy. This review briefly summarizes the theoretical background, indications, effectiveness and side effects of somatostatin receptor endoradiotherapy and the authors present the first data obtained from Hungarian patients. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 392–397.

Keywords: peptide receptor radionuclide therapy, neuroendocrine tumors, somatostatin

(Beérkezett: 2011. január 23.; elfogadva: 2011. február 7.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

BUN = blood urea nitrogén; DOTA = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic sav; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; NET = neuroendokrin tumor; PRRT = peptid-receptor-radionuklid terápia; SR = szomatostatinreceptor

A kezelés alapjai

A neuroendokrin tumorok (NET) egyik jellegzetes tulajdonsága a szomatostatinreceptorok (SR) expressziója. Ezek közül döntő mértékben a 2-es altípusú SR-t expresszálják a neuroendokrin tumorsejtek. Az SR a ligandkötés után a sejtben internalizálódik, és denzitása sokkal nagyobb a neuroendokrin tumorszövetben, mint a szervezet nem tumoros szöveteiben. E három jellegzetes tulajdonság (tumorra jellegzetes receptorexpresszió, kedvező tumor-nem tumor receptor eloszlás, receptorinternalizálódás) vonzó terápiás lehetőséget teremt a peptid-receptor endoradioterápia számára [1].

A szomatostatinreceptor-szcintigráfiát az 1980-as évek végére fejlesztették ki. Az elmúlt két évtizedben az indium-111-DTPA-octreotid (OctreoScan) vált a szomatostatinreceptort expresszáló neuroendokrin daganatok képalkotó vizsgálatainak „arany standard” módszerévé. A tumorra jellegzetes magas hormonkötés lehetőséget teremtett arra, hogy a diagnosztikán túlmenően terápiás hatást is kiváltsanak a szomatostatinhoz kötött izotópokkal. Így fejlődött ki a szomatostatinreceptor-endoradioterápia, amely a peptid-receptor radionuklid kezelés (PRRT) egyik altípusa [2].

Az első kezeléseket nagy dózisu 111-indiummal végezték. Később az izotóp, a kötő kelátor, illetve szomatostatinanalógok tekintetében következtek újabb fejlesztések abból a célból, hogy minél hatékonyabb kezelést tudjanak nyújtani az endoradioterápiával.

Az elmúlt évtizedben három izotópot használtak a neuroendokrin daganatok szomatostatinreceptor-endoradioterápiájában. A diagnosztikában bevált γ -sugárzó 111-indium (^{111}In) helyett ma már a β -sugárzó 90-itriumot (^{90}Y), valamint a β + γ -sugárzó 177-lutéciumot (^{177}Lu) alkalmazzák a leggyakrabban. Az izotópok eltérő fizikai tulajdonságai a kezelésekből is használható. Különböző izotópok a rájuk jellemző különböző

hatótávolságú részecskéket emittálnak, ami befolyásolja a szöveti penetráció távolságát. Az ^{111}In esetén ismert, hogy a γ -sugárzás mellett Auger-elektront is kibocsát, amely alacsony energiájú, rövid hatótávolságú elektron (0,02–10 μm). Ezzel szemben a tisztán β -sugárzó ^{90}Y elektronjai nagy energiával rendelkeznek, így akár 12 mm-es szöveti penetrációs távolságot is elérhetnek. Ezzel a hatótávolsággal az izotópot felvevő tumorsejteken kívül a környező tumorsejtekre is kellő mértékű károsító hatás váltható ki (keresztáttörés). A nagy penetrációs távolságnak ugyanakkor árnyoldala, hogy a kiválasztás során a vesére toxikus hatást fejt ki. A harmadik izotóp a ^{177}Lu , amelynek β -sugárzó részecskéi alacsonyabb energiaszintekkel rendelkeznek, így penetrációs távolságuk is kisebb, körülbelül 2 mm. A ^{177}Lu rendelkezik még γ -sugárzó tulajdonsággal is, amelyet a kezelés utáni közvetlen képalkotásra használnak fel. Az izotópok eltérő féleletidővel rendelkeznek, amely fontos lehet mind a terápiás, mind a mellékhatásprofil szempontjából (^{111}In : 2,8 nap, ^{90}Y : 2,7 nap, ^{177}Lu : 6,7 nap). A rendelkezésre álló tanulmányok alapján valószínű, hogy a ^{90}Y inkább nagyobb, míg a ^{177}Lu kisebb tumorméret esetén hatásosabb. A ^{177}Lu kevésbé károsítja a vesét, így beszűkült vesefunkció esetén elsősorban ez az izotóp választandó [1, 2].

A szomatostatinanalóghoz a radioizotópot egy kelátoron keresztül kötik. A képalkotó vizsgálatokban használt ^{111}In -t DTPA-n (diethylenetriaminepentaacetic sav) keresztül kötik az analóghoz. Az endoradioterápiába később bevezetett, stabilabb kötést biztosító kelátor a DOTA: 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic sav [3].

A két ismert természetes szomatostatin közül az egyik 14 aminosavból áll, a másik 28 aminosavból. Neurotranszmitterként működnek endokrin vagy parakrin hatásmechanizmussal. Féleletidejük a szérumban meglehetősen rövid, körülbelül 2 perc, amelynek alapja a gyors peptidázlebontás [4]. Rövid féleletideje miatt a natív szomatostatin a klinikai gyakorlatban nem alkalmazható. A szomatostatinreceptor-positív tumorok képalkotásában és endoradioterápiájában az igazi áttörést a szomatostatinanalógok kifejlesztése adta. A szomatostatinanalógok közül elsőként az octreotidot

alkalmazták a szomatosztatinreceptor képző vizsgálatokhoz. Az octreotid plazma féleletideje körülbelül 1,7 óra.

A humán szomatosztatinreceptorok 5 altípusa ismert (SRI-5). A neuroendokrin tumorok endoradioterápiájában a 2-es altípus tűnik a legfontosabbnak. Az octreotid nagy affinitással kapcsolódik a 2-es altípushoz, gyengén kötődik a 3-as és 5-ös altípushoz, és nem kötődik az 1-es és 4-es altípushoz. A szomatosztatinanalóg receptor affinitását befolyásolhatja a kelátorhoz való kötés vagy a különböző izotópokkal alkotott formáció is. Az analógok aminosav-összeállítása szintén változtathatja a receptor altípus iránti affinitását. A peptid-receptor terápiában később került bevezetésre a lanreotid és az octreotid. Az octreotid annyiban különbözik az octreotidtól, hogy C-terminális végén a treonin helyett egy treonin foglal helyet. Ez a molekulacsere körülbelül kilencszeres affinitásnövekedést jelent a 2-es altípusú SR-hez [5].

A kezelés indikációja

Tünetekkel rendelkező neuroendokrin daganatos betegek mintegy 90%-a a diagnózis felállításakor már metasztatizálással rendelkezik. A sebészi beavatkozás teljes gyógyulást így nem tud nyújtani. Bár a sebészi intervenció továbbra is sarokköve a NET kezelésének, alternatív kezelési módszereket is számításba kell venni a terápiás terv felállításakor. A kemoterápia és biológiai kezelés mellett terápiás lehetőség lehet a rádiófrekvenciás ablatio, a kemoembolizáció és a szomatosztatinreceptor-endoradioterápia is. Az endoradioterápia előnye, hogy szisztémás kezelést nyújt, vállalható mellékhatásprofilal bír (lásd később), így a szisztémás kemoterápiás és külső sugárkezeléseknek megfelelő alternatívája lehet. Ma még nem ismert olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, amely a szomatosztatinreceptor-endoradioterápiát más onkológiai kezeléssel hasonlított volna össze NET esetében [1, 2, 5].

NET-betegekben a tartós hatású szomatosztatinanalógok parenterális adása egy ideje már standard kezelési eljárás része. A szomatosztatinanalógok a tüneteket csökkentik, az életminőséget javítják és tumorgátló hatással is rendelkeznek [6].

Gyakori, hogy a kezelőorvos sebészileg nem megoldható NET-ben várakozó állápontra helyezkedik, mert jól ismert, hogy a jól differenciált neuroendokrin tumorok hosszú évekig indolensek maradhatnak, így a betegek állapota nem teszi szükségessé a kezelés kiegészítését [7]. Ugyanakkor progresszíven növekvő metasztatikus tumoroknál, illetve nem befolyásolható endokrin tünetek esetén a kezelés nem halasztható. Ilyen esetben jöhet szóba az endoradioterápia.

A szomatosztatinreceptor-endoradioterápia indikációja a sebészileg nem megoldható, progresszív, szomatosztatinreceptor expresszáló neuroendokrin tumorok kezelése. Hazánkban azoknál a betegeknél merül fel

a szomatosztatinreceptor-endoradioterápia indikációja, akiknél a sebészi beavatkozás nem kivitelezhető, a MIBG-szcintigráfia nem mutat izotópdúsulást és a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia megfelelő izotóphalmozást mutat (a tumorfelvétel mértéke meghaladja a májfelvételt). Minél nagyobb a szcintigráfias felvételen az izotópfelvétel, annál jobb hatás várható a kezeléstől [1, 2]. Szomatosztatinreceptor-endoradioterápia alkalmazható szomatosztatinreceptor expresszáló más daganatok esetében is, mint a medullaris pajzsmirigyrák, paraganglioma-phaeochromocytoma, kissejtes tüdőrák vagy akár a meningeoma [2, 3].

A kezelés feltételei

A kezelés indítása előtt a betegnek kielégítő vérvéssel (hemoglobin >80 g/l, fehérvérsejt >3,5×10⁹/l, vörösvérsejt >75×10⁹/l), 40 ml/min feletti kreatininclearance-szel, 50 pont feletti Karnofsky-indexszel kell rendelkeznie, illetve további szükséges feltétel a minimum 3–6 hónapos várható élettartam. Szintén fontos a megfelelő májfunkciós paraméterek jelenléte (bilirubinérték a normális felső határának háromszorosa alatt, albumin >30 g/l, normális INR-érték). A kezelés ellenjavallatai között szerepel a súlyos szívelégtelenség, a terhesség, illetve a szoptatás. A terápia megkezdése előtt a fentiek alapján máj- (GOT, GPT, albumin, bilirubin, INR), vesefunkció- (kreatinin, GFR, BUN) és vérképkontroll szükséges. Amennyiben elérhető, érdemes meghatározni a daganatra jellegzetes tumormarkerek szintjét (például: NET: kromogranin-A, medullaris pajzsmirigyrák: kalcitonin stb.), hiszen ezek követése a későbbiekben hasznos adattal szolgál a kezelés hatékonyságáról [5].

Feltétel továbbá, hogy a beteg beleegyezzen a kezelésbe. A magyar betegek esetén külön tisztázásra szorul, hogy vállalják-e a külföldi kezelést, amelynek költségeit az OEP átvállalhatja, azonban ez minden esetben az Országos Onkológiai Intézet szakmai grémiumának elbírálásához kötött.

A hosszú hatású szomatosztatinanalóg adását a kezelést megelőzően 6 héttel fel kell függeszteni, de a kezelést megelőző 3. napig rövid hatású, szubkután octreotid adagolható. A kezelés után kéthetente vérvé- és szérumkreatinin-vizsgálat szükséges. A terápiás hatás leérésére 3 és 6 hónappal a kezelést követően tumormarker- és képzővizsgálatok elvégzése javasolt.

A szomatosztatinreceptor-endoradioterápia nemzetközi irodalomban közölt eredményei

Európában mindössze néhány olyan centrum (például: Bazel, Milánó, Rotterdam) található, amely szomatosztatinreceptor-endoradioterápiával foglalkozik. Ezek a munkacsoportok az elmúlt években több összefoglaló

közleményben ismertették kezelési tapasztalataikat, eredményeiket [1, 2, 5, 8, 9].

A kezdeti szomatosztatinreceptor-endoradioterápiák során az ^{111}In -indiumot használták izotópként. A terápiás válasz igen alacsony volt, csak néhány betegnél sikerült részleges remissziót elérni. A sugárterhelés elérte a 100 GBq-t is, amelynek következtében egy-egy esetben súlyos hematológiai, máj- és vesekárosodás jelentkezett [10, 11, 12].

Hatékonyabb kezelésnek bizonyult az ^{90}Y -DOTA-octreotiddal (^{90}Y -DOTATOC) és a ^{177}Lu -DOTA-octreotattal végzett terápia. A hatékonyabb radiofarmakonoknak köszönhetően a kezelés összes sugárterhelése jelentősen csökkent. A teljes sugárterhelés kezeléstől és ciklustól függően általában 6–30 GBq között van [13, 14, 15, 16]. Az összefoglaló közlemények szerint endoradioterápiával teljes remissziót vagy részleges remissziót (a tumor méretének >50%-os csökkenése) a neuroendokrin tumorok körülbelül 10–30%-ában lehet elérni. Kissé magasabb arányt mutattak ki a gastroenteropancreaticus eredetű neuroendokrin tumoroknál, ahol a kezelés hatására kialakuló remisszió 30–35% körüli. A tanulmányok alapján a résztvevők 34–70%-ában az endoradioterápia stabilizálta a beteg állapotát, a progresszió megjelenéséig eltelt időt átlagosan 30–46 hónappal megnyújtotta [1, 2, 5, 13, 16].

Víszonylag kevés adat áll még rendelkezésre a ^{90}Y -DOTA-lanreotid vagy a ^{90}Y -DOTA-octreotid endoradioterápia hatékonyságát illetően.

Az endoradioterápia mellékhatásai és szövődményei

A hagyományos onkológiai kezelésekkal összehasonlítva a szomatosztatinreceptor-endoradioterápia biztonságos kezelési alternatíva [16, 17], mivel súlyos mellékhatás ritkábban jelentkezik. A mellékhatások között akut és késői megjelenésűek ismertek. A korán jelentkező mellékhatások közé tartozik az émelygés, a hányás, a tumor lokalizációjában jelentkező fájdalom (a kezelték mintegy 30%-ában). Ezek a mellékhatások általában enyhék és tüneti kezeléssel uralhatóak. Átmeneti hajhullást írtak le ^{177}Lu -DOTATE kezelést követően [12, 18].

A késői kihatások alapja a sugárzás okozta szöveti károsodás. A leginkább veszélyeztetett szerv a vese, a csontvelő és kisebb mértékben a máj.

A hematológiai károsodások alapja a keringő radioizotópok csontvelőre kifejtett károsító hatása. A vérkép (vörösvértest, fehérvérsejt, vérlemezke) romlása általában csak átmeneti jelenség. Myelodysplasiás szindróma kialakulása a sugárzás összdózisának növekedésével jelentkezik. Az endoradioterápia valós myelodysplasiát kiváltó hatását azért nehéz egyebek közt megítélni, mert az endoradioterápiában részt vevők jelentős része korábban valamely kemoterápiás kezelésben is részesült. A kemoterápia és a sugárzás feltehetően nagyobb koc-

kázatot jelent hematológiai szövődmények kialakulására [16].

A peptid-kelát-izotóp komplex fő kiürülési helye a vese. Bár a radioizotóp jelentős része a vizelettel kiválasztódik, bizonyos reabszorpcióval számolni kell. A reabszorválódó izotópok a vese helyi sugárterhelését okozzák. Az izotóp döntően a vesekéreg belső részében halmozódik fel. A reabszorpcióban a megalin, a multiligand scavenger receptor játszik központi szerepet. A vesekárosodás kialakulásában szerepet játszik a vesében felhalmozódó sugárdózis, a vese kezelés előtti funkciója, a társbetegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség) megléte. Az izotópok között különbség van a vesekárosodás kihatásában is. Vesetoxicitás szempontjából a ^{111}In és a ^{177}Lu biztonságosabb a ^{90}Y -hoz képest. A vesekárosodás általában fokozatos funkciócsökkenéssel, átlagosan évi 7,3%-os kreatininclearance-csökkenéssel jár [19].

Ismert, hogy a radioizotópokkal együtt adott aminosav-készítmények – döntően az arginin és a lizin keveréke – jelentős mértékben csökkentik a radioizotópok reabszorpcióját. A bázeli központban a kezelések alkalmával rutinszerűen aminosavas infúzióban részesítik a beteget. Plazmaexpanderek alkalmazása szintén csökkenti a vese radioizotóp-visszavételét [1, 2, 16, 19].

A neuroendokrin daganatok metasztázisainak kiemelt megjelenési helye a máj. A májban kialakuló sugárkárosodás egyrészt az ép májszövet által is felvett szomatosztatin-radioizotópból, valamint a metasztázisok kezelésének kihatásából tevődik össze. A májkárosodás a szervben található metasztázis ösztömegetől, a felvett radioizotóp mennyiségétől, illetve a kezelés előtti májműködési rendellenességek meglététől függ. Átmeneti májenzim-emelkedés gyakori velejárója az endoradioterápiának [1, 2, 5, 16].

Hazai tapasztalataink

Hazai betegek számára nemzetközi kooperáció keretében belül 2005-ben nyílt elsőként lehetőség szomatosztatinreceptor-endoradioterápiára. A bázeli Nuklearmedicina Intézetrel együttműködés keretében az Országos Egészségbiztosítási Pénztár támogatásával az elmúlt 5 évben 51 beteg részesült endoradioterápiában a Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika közreműködésével. A betegek többsége metasztatikus, pancreas- vagy tüdőkiindulású neuroendokrin daganatban, illetve vékonybélcarcinoidban szenvedett (*1. táblázat*). 2010 decemberéig az 51 betegben 105 kezelést végeztek; 74 esetben ^{90}Y , 29 esetben ^{177}Lu izotópot alkalmaztak. Egy betegnél négy alkalommal, 11 betegnél három alkalommal, 31 betegnél 2 alkalommal, 6 betegnél pedig egy alkalommal végezték el a kezelést. Két beteg a cikk írásakor jutott ki a svájci radiológiai központba. Az 51 beteg közül 40 beteg adatait sikerült eddig feldolgozni. Komplet remisszió egy esetben sem alakult ki, de a 40 betegből 23 betegnél (57%) a ke-

1. táblázat Kezelt hazai betegek megoszlása a tumor kiindulási helye alapján

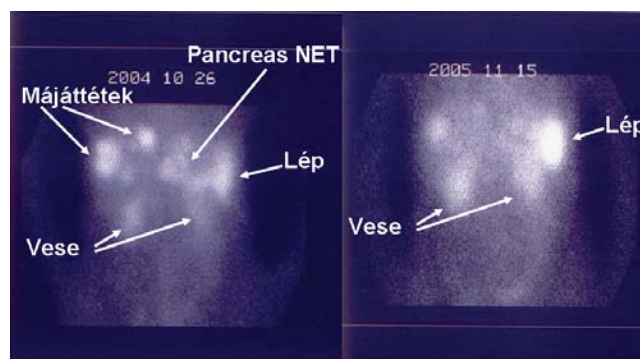
Kiindulási hely	Betegszám
Pancreascarcinoid	15
Tüdőcarcinoid	9
Vékonybél-carcinoid	8
Medullaris pajzsmirigyák	5
Rectumcarcinoid	3
Insulinoma	1
Colonicarcinoid	1
Paraganglioma	3
Mellékvese	1
Mellékpajzsmirigy	1
Nem ismert	4

zelést követő 3 vagy 6 hónapon belül elvégzett képalkotó kontrollvizsgálatok regressziót mutattak ki. Gastroenteropancreaticus kiindulású daganatban szenvedő betegek közül 21 beteg adatait dolgoztuk fel, akik közül 16-nál jelentkezett a kezelést követően regresszió (76%). Az 1. ábra egy hazai beteg Octreoscan^R felvételeit mutatja, akinél az endoradioterápia jelentős tumorregressziót mutatott ki, és a progressziómentes állapot 52 hónapig fennmaradt. A neuroendokrin tumorra jellegzetes tumormarker, a kromogranin-A szintje a terápiát követően a betegek 32%-ában érdemi (>10%) csökkenést mutatott. A betegek 50%-ában a kezelést követő 12 hónapban nem alakult ki progresszió. Három hazai betegnél észleltek a kezelést követően beavatkozást igénylő, irreverzibilis vesefunkció-romlást. Egy betegnél 2 évvel a kezelést követően akut myeloid leukæmia alakult ki. Egy betegnél átmeneti – pár hónapos – májenzim-emelkedést regisztráltunk.

Következtetések

A peptid-receptor endoradioterápia ígéretes, új terápiás lehetőség a neuroendokrin daganatok kezelésében. Jelenleg a sebészileg nem kezelhető, progresszív daganatok esetén lehet indikált a bevezetése, bár szakértők már felvetik a korai stádiumban történő alkalmazás lehetőségét is [1, 2]. A nemzetközi irodalom adatai szerint a szomatostatin-endoradioterápia a neuroendokrin daganatok mintegy negyedében vált ki remissziót.

Bár hazánkban még nem elérhető ez a terápia, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár támogatásával, a bázei Nuklearmedicina Intézet és a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikája együttműködésének keretében 51 hazai beteg részesült a kezelésben. A betegek több mint felében a kezelést követő 6 hónapban regressziót tapasztaltunk, az esetek felénél pedig 1 éven át nem mutatkozott progresszió. Súlyos mellékhatás ritkán fordult elő. Ezért hazai betegekben szerzett tapasztalatok alapján is a kezelést a neuroendokrin daga-



1. ábra Hazai betegnél végzett sikeres szomatostatinreceptor-endoradioterápia hatása. A bal oldali ábrán a kezelést megelőző Octreoscan felvétel, míg a jobb oldali ábrán a kezelést követő Octreoscan felvétel, amely a májájtétek és a primer pancreas neuroendokrin daganat jelentős mértékű regresszióját mutatja

natok hatékony kezelési alternatívája. Várható, hogy a jól differenciált, progresszív, sebészileg nem reszekálható daganatok kezelésének alapvető módszerévé válik.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk megköszönni mindazon kollégák fáradozását, akik a hazai neuroendokrin daganatos betegeket a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájára irányították (dr. Dank Magdolna, SE Radiológiai Klinika; dr. Bodoky György, dr. Petrányi Ágota, dr. Végh Éva, Szent László és Szent István Kórház; dr. Strausz János, dr. Csollák Mária, dr. Fillinger János, dr. Füzesi Katalin, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest; dr. Pintér Tamás, dr. Sipőcz István, dr. Pekárdi Szilveszter, Petz Aladár Kórház, Győr; dr. Ilonczai Péter, Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Klinika; dr. Döbrönte Zoltán, Markusovszky Kórház, Szombathely; dr. Paál Zoltán, Szent György Kórház, Székesfehérvár). Hálás köszönet illeti az Országos Onkológiai Intézet szakmai grémiumát és az Országos Egészségügyi Pénztár Nemzetközi és Európai Integrációs Főosztályának munkatársait, akik lehetővé tették a kezeléseket.

Irodalom

- [1] Forrer, F., Valkema, R., Kwkkeboom, D. J. és mtsai: Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 21, 111–129.
- [2] Van Essen, M., Krenning, E. P., De Jong, M. és mtsai: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. Acta Oncol., 2007, 46, 723–734.
- [3] Otte, A., Herrmann, R., Heppeler, A. és mtsai: Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. Eur. J. Nucl. Med., 1999, 26, 1439–1447.
- [4] Scarpignato, C., Pelosini, I.: Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. Chemotherapy, 2001, 47, 1–29.
- [5] Kwkkeboom, D. J., Krenning, E. P., Lebtahi, R. és mtsai: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. Neuroendocrinology, 2009, 90, 220–226.
- [6] Lamberts, S. W., Van der Lely, A. J., de Herder, W. W. és mtsai: Octreotide. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 246–54.

- [7] *Modlin, I. M., Latich, I., Kidd, M. és mtsai:* Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 526–547.
- [8] *Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Kam, B. L. és mtsai:* Treatment of patients with gastro-entéro-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003, 30, 417–422.
- [9] *Kwekkeboom, D. J., Teunissen, J. J., Bakker, W. H. és mtsai:* Radiolabelled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 2754–2762.
- [10] *Anthony, L. B., Woltering, E. A., Espenan, G. D. és mtsai:* Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin. Nucl. Med.*, 2002, 32, 123–132.
- [11] *Krenning, E. P., Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H. és mtsai:* Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1993, 20, 716–731.
- [12] *Kwekkeboom, D. J., Krenning, E. P., de Jong, M.:* Peptide receptor imaging and therapy. *J. Nucl. Med.*, 2000, 41, 1704–1713.
- [13] *Kwekkeboom, D. J., de Herder, W. W., Kam, B. L. és mtsai:* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26, 2124–2130.
- [14] *Chinol, M., Bodei, L., Cremonesi, M. és mtsai:* Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin. Nucl. Med.*, 2002, 32, 141–147.
- [15] *Bodei, L., Cremonesi, M., Grana, C. és mtsai:* Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2004, 31, 1038–1046.
- [16] *Valkema, R., Pauwels, S., Kvols, L. K. és mtsai:* Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin. Nucl. Med.*, 2006, 36, 147–156.
- [17] *Moertel, C. G., Hanley, J. A.:* Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin. Trials*, 1979, 2, 327–34.
- [18] *Waldberr, C., Pless, M., Maecke, H. R. és mtsai:* The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, 941–945.
- [19] *Valkema, R., Pauwels, S. A., Kvols, L. K. és mtsai:* Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J. Nucl. Med.*, 2005, 46, 83S–91S.

(Reismann Péter dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: reismann@freestart.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemig térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.